

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2007.11.06	(73) Titular(es): ELI LILLY AND COMPANY LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN 46285 US
(30) Prioridade(s): 2006.11.20 US 866484 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2009.09.02	
(45) Data e BPI da concessão: 2011.12.21 037/2012	(72) Inventor(es): KONSTANTINOS GAVARDINAS US JONATHAN EDWARD GREEN US PRABHAKAR KONDAJI JADHAV US DONALD PAUL MATTHEWS US
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

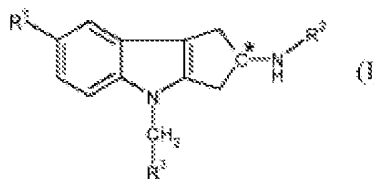
(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE TETRA-HIDROCILOPENTA[B]INDOLE COMO MODULADORES DO RECETOR DE ANDROGÉNIO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA UM COMPOSTO DA FÓRMULA (I) OU UM SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I) EM COMBINAÇÃO COM UM AGENTE DE SUPORTE, DILUENTE OU EXCIPIENTE ADEQUADOS, E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE DESORDENS FISIOLÓGICAS, PARTICULARMENTE MASSA ÓSSEA REDUZIDA, OSTEOPOROSE, OSTEOPENIA OU MASSA OU FORÇA MUSCULAR REDUZIDA, COMPREENDENDO A ADMINISTRAÇÃO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I), OU UM SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL. X-17142.

RESUMO

"COMPOSTOS DE TETRA-HIDROCICLOPENTA[b]INDOLE COMO
MODULADORES DO RECETOR DE ANDROGÉNIO"



A presente invenção proporciona um composto da Fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, composições farmacêuticas compreendendo um composto de Fórmula (I) em combinação com um agente de suporte, diluente ou excipiente adequados, e métodos para o tratamento de desordens fisiológicas, particularmente massa óssea reduzida, osteoporose, osteopenia ou massa ou força muscular reduzida, compreendendo a administração de um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável. X-17142.

DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS DE TETRA-HIDROCICLOPENTA[b]INDOLE COMO MODULADORES DO RECETOR DE ANDROGÉNIO"

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a compostos de tetra-hidrociclopenta[b]indole, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, que são úteis como agentes terapêuticos, a composições farmacêuticas compreendendo os compostos ou sais, a métodos de utilização dos compostos ou sais para tratar desordens em pacientes, e a intermediários e processos úteis na síntese dos compostos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os androgénios esteroidais endógenos exercem influências profundas numa multiplicidade de funções fisiológicas. Os efeitos de androgénios esteroidais (e. g. testosterona e 5 α -di-hidrotestosterona (DHT)) são mediados pelo recetor de androgénio (AR) e podem ser caracterizados como de natureza anabólica ou androgénica. A seguir à ligação de androgénio, o AR sofre uma mudança conformacional em seguida desloca-se para o núcleo da célula onde se liga a sequências de DNA específicas denominadas elementos de resposta a androgénio (AREs) para iniciar ou reprimir a transcrição de genes alvos. Os

efeitos anabólicos (isto é construção de tecido) de androgénios incluem massa e resistência muscular e massa óssea crescentes, enquanto os efeitos androgénicos (isto é masculinizantes) incluem o desenvolvimento de características sexuais secundárias de macho tais como os tecidos reprodutivos internos (isto é próstata e vesícula seminal), os órgãos genitais externos (pénis e escroto), libido e padrões de crescimento de cabelo.

Reduções nos níveis de androgénio como podem ocorrer com a idade estão associadas com sérios efeitos em indivíduos não só masculinos mas também femininos. Por exemplo, à medida que o homem envelhece e os níveis de testosterona declinam, os ossos enfraquecem, as taxas de diabetes e doença cardiovascular aumentam, e a razão de massa muscular para gordura diminui. Nas mulheres, os níveis baixos no plasma de testosterona circulante estão associados com libido diminuída, fadiga inexplicada, falta geral de bem estar, e uma perda de densidade mineral óssea na mulher pós-menopáusica. Clinicamente, a principal aplicação da terapia de androgénio tem sido no tratamento de hipogonadismo no homem. Significativamente, a terapia de substituição de androgénio no homem hipogonadal tem também sido mostrada a diminuir a reabsorção óssea e a aumentar a massa óssea. Outras indicações para as quais os androgénios têm sido usados clinicamente incluem o tratamento de puberdade atrasada em rapazes, anemia, osteoporose primária, e doenças de perda muscular. Em aditamento, a terapia de substituição de androgénio tem sido usada

recentemente no homem que envelhece e para a regulação da fertilidade masculina. Nas mulheres, a terapia de androgénio tem sido usada clinicamente para o tratamento de disfunção sexual ou libido diminuído.

Contudo, a terapia de androgénio tem limitações. Por exemplo, os efeitos secundários indesejados de terapia de androgénio esteroide incluem a estimulação do crescimento da próstata e vesículas seminais. Em aditamento, a estimulação de tumores da próstata e elevações no antigénio específico da próstata (PSA) (uma indicação do risco aumentado de cancro da próstata), têm sido associados com o uso de androgénio. Além disso, as preparações de androgénios esteroidais não modificados e modificados têm sido encontradas a sofrer de degradação rápida no fígado conduzindo a biodisponibilidade oral pobre e curta duração de atividade a seguir a administração parentérica, variações em níveis no plasma, hepatotoxicidade, ou reatividade cruzada com outros recetores de hormona esteroide (e. g. o recetor glucocorticoide (GR), o recetor mineralocorticoide (MR), e o recetor de progesterona (PR)). Além disso, em fêmeas, o uso de androgénios esteroidais pode conduzir a hirsutismo ou virilização.

Por conseguinte, permanece uma necessidade na técnica de alternativas para a terapia de androgénio esteroide que possui as propriedades farmacológicas benéficas de androgénios esteroidais, mas com uma reduzida semelhança ou incidência das limitações típicas associadas

com terapia de androgénio esteroide. Esforços recentes para identificar substituições adequadas para androgénios esteroides têm incidido na identificação de moduladores do recetor de androgénio seletivo de tecido (SARMs) que mostram um perfil de atividade diferenciado em tecidos androgénicos. Em particular, tais agentes preferivelmente revelam atividade agonista de androgénio em tecidos anabólicos tais como músculo ou osso, são ainda apenas agonistas parciais ou mesmo antagonistas em outros tecidos androgénicos tais como a próstata ou vesículas seminais.

Por conseguinte, é um objetivo da presente invenção proporcionar ligandos AR não esteroides que possuem atividade agonista de androgénio. Mais particularmente, é um objetivo proporcionar agonistas de androgénio não esteroides que se ligam a AR com maior afinidade relativa com outros recetores de hormona esteroide. Mesmo mais particularmente, é um objetivo proporcionar moduladores do recetor de androgénio seletivo de tecido (SARMs) que revelam atividade agonista de androgénio no músculo ou osso, mas apenas agonista parcial, antagonista parcial ou atividade antagonista em tecidos androgénicos tais como a próstata ou vesícula seminal.

As seguintes referências proporcionam exemplos do estado corrente da técnica conforme diz respeito à presente invenção:

Brown, *Endocrinology*, **145 (12)** (2004) 5417-5419,

proporciona uma revisão de moduladores do recetor de androgénio seletivos não esteroides.

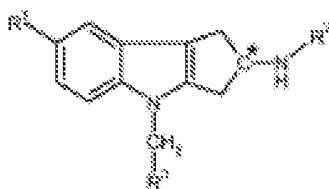
Cadilla *et al.*, *Curr. Top. Med. Chem.*, **6(3)** (2006) 245-270, proporciona uma revisão de moduladores do recetor de androgénio.

Segal *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **15(4)** (2006) 377-387, proporciona uma revisão de moduladores do recetor de androgénio.

Pedido International Copendente PCT/US2006/024122 revela compostos de tetra-hidrocarbazole como moduladores do recetor de androgénio.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção está dirigida à descoberta de que certos compostos de tetra-hidrociclopenta[b]indole, conforme definido pela Fórmula (I) abaixo, têm perfis de atividade particulares que sugerem que eles são úteis no tratamento de desordens responsivas a terapia de androgénio esteroide. De acordo com isto, a presente invenção proporciona um composto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

em que,

o centro de carbono "C*" pode estar na configuração R, S ou R/S;

R^1 representa ciano, $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$ ou $-\text{OCF}_3$;

R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$;

R^{2a} representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropilo ou $-\text{NR}^a\text{R}^b$;

R^{2b} representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropilo, ou $-\text{NR}^a\text{R}^b$;

R^a e R^b cada um independentemente representam em cada ocorrência H ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; e

R^3 representa um grupo heteroarilo selecionado do grupo constituído por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, isotiazolilo e tiadiazolilo, cada um dos quais está facultativamente substituído com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados do grupo constituído por metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, hidroxil, amino e $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Numa outra incorporação, a presente invenção proporciona um composto de Fórmula (I) ou um seu sal para uso num método de tratamento de hipogonadismo, massa ou densidade óssea reduzida, osteoporose, osteopenia, massa ou força muscular reduzida, sarcopenia, declínio funcional relacionado com a idade, puberdade retardada nos rapazes, anemia, disfunção sexual masculina ou feminina, disfunção erétil, libido reduzida, depressão ou letargia, compreendendo a administração a um paciente com necessidade disso

de uma quantidade eficaz dum composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Como mais um aspeto particular, a presente invenção proporciona um método para o tratamento de massa ou densidade óssea reduzida, osteoporose, osteopenia ou massa ou força muscular reduzida.

Além disso, a presente invenção proporciona o uso dum composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como um agente para o tratamento de hipogonadismo, massa ou densidade óssea reduzida, osteoporose, osteopenia, massa ou força muscular reduzida, sarcopenia, declínio funcional relacionado com a idade, puberdade retardada nos rapazes, anemia, disfunção sexual masculina ou feminina, disfunção erétil, libido reduzida, depressão ou letargia. Mais particularmente, a invenção proporciona o uso dum composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como um agente para o tratamento de massa ou densidade óssea reduzida, osteoporose, osteopenia, ou massa ou força muscular reduzida. Em aditamento, a presente invenção proporciona um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso em terapia.

Numa outra incorporação, a presente invenção proporciona o uso dum composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de hipogonadismo, massa ou densidade óssea reduzida, osteoporose, osteopenia, massa ou força muscular reduzida, sarcopenia, declínio funcional

relacionado com a idade, puberdade retardada nos rapazes, anemia, disfunção sexual masculina ou feminina, disfunção erétil, libido reduzida, depressão, ou letargia. Mais particularmente, a presente invenção proporciona o uso dum composto de Fórmula (I) para o fabrico de um medicamento para o tratamento de massa ou densidade óssea reduzida, osteoporose, osteopenia, ou massa ou força muscular reduzida.

Em aditamento, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em combinação com um ou mais agentes de suporte, diluentes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Mais particularmente, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica para o tratamento de massa ou densidade óssea reduzida, osteoporose, osteopenia ou massa ou força muscular reduzida, compreendendo um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em combinação com um ou mais agentes de suporte, diluentes ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

A presente invenção também abrange novos intermediários e processos úteis para a síntese dum composto de Fórmula (I).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a novos

compostos de tetra-hidro-ciclopentaindole, conforme dado pela Fórmula (I) presente. Conforme evidenciado por testagem *in vitro* e *in vivo*, os compostos de Fórmula (I) exemplificados possuem perfis de atividade que sugerem que eles têm utilidade no tratamento de desordens responsivas a terapia de androgénio esteroide. Em particular, os compostos de Fórmula (I) exemplificados são ligandos de AR potentes que agonizam o recetor de androgénio. Em aditamento, os compostos de Fórmula (I) exemplificados ligam-se seletivamente ao AR relativo a cada um dos MR, GR e PR.

O composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, acredita-se ser útil no tratamento de desordens tipicamente tratadas com terapia de androgénio. Por conseguinte, os métodos para o tratamento de desordens responsivas a terapia de androgénio constituem uma incorporação importante da presente invenção. Tais desordens incluem hipogonadismo, massa ou densidade óssea reduzida, osteoporose, osteopenia, massa ou força muscular reduzida, sarcopenia, declínio funcional relacionado com a idade, puberdade retardada nos rapazes, anemia, disfunção sexual masculina ou feminina, disfunção erétil, libido reduzida, depressão, e letargia. Mais desordens particulares para as quais os compostos de Fórmula (I) são tidos como sendo úteis incluem massa ou densidade óssea reduzida, osteoporose, osteopenia ou massa ou força muscular reduzida.

A presente invenção também diz respeito a

solvatos do composto de Fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de Fórmula (I). Como tal, quando aqui usado o termo "Fórmula (I)", ou qualquer composto particular de Fórmula (I), inclui dentro do seu significado qualquer sal farmaceuticamente aceitável e qualquer solvato do composto ou seu sal farmaceuticamente aceitável. Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis e métodos para a sua preparação estão bem dentro do conhecimento dos peritos na técnica. Ver por exemplo, Stahl *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection e Use*, VCHA/Wiley-VCH, (2002); P. L. Gould, "Salt selection for basic drugs" in *International Journal of Pharmaceutics*, **33** (1986) 201-217; Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts" in *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **66**, No. 1 (janeiro de 1977); e Bastin *et al.*, "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities" in *Organic Process Research and Development*, **4** (2000) 427-435.

Os compostos da presente invenção têm um ou mais centros quirais e podem, por conseguinte, existir numa variedade de configurações estereoisoméricas. Como consequência destes centros quirais os compostos da presente invenção podem ocorrer como racematos, misturas de enantiómeros, e como enantiómeros individuais bem como diastereómeros e misturas de diastereómeros. Exceto conforme aqui indicado, todos estes racematos, enantiómeros e diastereómeros estão dentro do âmbito e alcance da presente invenção. Os enantiómeros dos compostos proporcionados pela

presente invenção podem ser resolvidos, por exemplo, por um perito vulgar na técnica usando técnicas padrão tais como as descritas por J. Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley and Sons, Inc., 1981, bem como aquelas técnicas proporcionadas nos Esquemas e Exemplos presentes.

Os termos "R" e "S" são aqui usados como comumente usados em química orgânica para indicar configurações específicas de um centro quiral. Os termos "(±)" ou "RS" referem-se a uma configuração de um centro quiral compreendendo um racemato. Uma lista parcial de prioridades e uma discussão de estereoquímica estão contidos em "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J. H. Fletcher *et al.*, eds., 1974).

Os estereoisómeros e enantiómeros específicos de compostos de Fórmula I podem ser preparados por um perito vulgar na técnica utilizando técnicas e processos bem conhecidos, tais como os revelados por Eliel e Wilen, "Capítulo 7/Stereochemistry of Organic Compounds", in *Separation of Stereoisomers, Resolution, Racemization*, John Wiley & Sons, Inc., 1994; e por Collet e Wilen, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley & Sons, Inc., 1981. Por exemplo, estereoisómeros e enantiómeros específicos podem ser preparados por síntese estereoespecífica usando materiais de partida enantiomericamente e geometricamente puros, ou enantiomericamente ou geometricamente enriquecidos. Em aditamento, os estereoisómeros e enantió-

meros específicos podem ser resolvidos e recuperados por técnicas tais como cromatografia sobre fases estacionárias quirais, resolução enzimática ou recristalização fracionada de sais de adição formados por reagentes usados para este propósito.

Conforme aqui usado, o termo "alquilo C₁-C₄" refere-se a uma cadeia alifática linear ou ramificada, monovalente, saturada de 1 a 4 átomos de carbono.

Conforme aqui usado, o termo "alcoxi C₁-C₄" refere-se a um átomo de oxigênio carregando a linear ou ramificada, monovalente, cadeia alifática saturada de 1 a 4 átomos de carbono.

Conforme aqui usado, os termos "halo", "haleta", ou "Hal" referem-se a um átomo de cloro, bromo, iodo ou flúor, a menos que aqui especificado de maneira diferente.

Como será apreciado por um perito vulgar na técnica, algumas das porções heteroarilo dos compostos de Fórmula (I) podem existir como isômeros posicionais e como formas tautoméricas. A presente invenção contempla todos os isômeros posicionais, formas tautoméricas individuais, bem como qualquer sua combinação nos nomes das porções heteroarilo dos compostos de Fórmula I.

A designação "◀" refere-se a uma ligação que ressalta para a frente do plano da página.

A designação " refere-se a uma ligação que ressalta para trás do plano da página.

A designação " refere-se a uma ligação que existe como uma mistura de ligações que ressaltam não só para a frente mas também para trás do plano da página.

Conforme apreciado por um perito na técnica, as desordens fisiológicas podem apresentar-se na forma de uma condição "crónica" ou um episódio "agudo". O termo "crónico", conforme aqui usado, significa uma condição de progresso lento e continuidade prolongada. Como tal, uma condição crónica é tratada quando é diagnosticada e o tratamento é continuado ao longo do curso da doença. Inversamente, o termo "agudo" significa um evento ou ataque exacerbado, de curta duração, seguido por um período de remissão. Por conseguinte, o tratamento de desordens contempla não só os eventos agudos mas também as condições crónicas. Num evento agudo, o composto é administrado no início dos sintomas e interrompido quando os sintomas desaparecem. Conforme acima descrito, uma condição crónica é tratada ao longo do curso da doença.

Conforme aqui usado, o termo "paciente" refere-se a um mamífero humano ou não humano, tal como um cão, gato, vaca, macaco, cavalo, porco ou ovelha. É compreendido, contudo, que um paciente particular ao qual um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, pode ser administrado é um humano.

O termo "tratamento" (ou "tratar" ou "tratando") conforme aqui usado inclui proibição, prevenção, restrição, abrandamento, paragem ou reversão da progressão ou severidade dum sintoma ou desordem. Como tal, os métodos desta invenção abrangem o uso não só terapêutico mas também profilático.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados como parte duma composição farmacêutica. Como tal, uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em combinação com um agente de suporte, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitáveis é uma importante incorporação da invenção. Exemplos de composições farmacêuticas e métodos para a sua preparação são bem conhecidos na técnica. Ver, e. g. REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro *et al.*, eds., 19^a ed., Mack Publishing (1995)). Composições ilustrativas compreendendo compostos de Fórmula (I) incluem, por exemplo: Um composto de Fórmula (I) em suspensão com carboximetilcelulose sódica 1%, polissorbato 80 0,25%, e Antifoam 1510™ (Dow Corning) 0,05%; e um composto de Fórmula (I) em suspensão com metilcelulose 0,5%, sulfato de laurilo e sódio 0,5%, e Antifoam 1510™ 0,1% em HCl 0,01 N (pH final cerca de 2,5-3). Uma composição preferida da presente invenção compreende um composto de Fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, formulado in a cápsula ou comprimido. Um composto de Fórmula (I), ou uma

composição compreendendo um composto de Fórmula (I) pode ser administrado por qualquer via que faça o composto biodisponível, incluindo as vias oral e parentérica.

Um perito na técnica apreciará que o tamanho da partícula pode afetar a dissolução *in vivo* dum agente farmacêutico o que, por sua vez, pode afetar a absorção do agente. "Tamanho da partícula" conforme aqui usado, refere-se ao diâmetro duma partícula de um agente farmacêutico como determinado por técnicas convencionais tais como dispersão de luz laser, difração de laser, dispersão de Mie, fracionamento do fluxo de campo de sedimentação, espectroscopia de correlação de fótons, e semelhantes. Onde agentes farmacêuticos têm solubilidade pobre, tamanhos da partículas pequeno ou reduzido pode ajudar a dissolução e, por conseguinte, aumentar a absorção do agente. Amidon *et al.*, *Pharm. Research*, **12** (1995) 413-420. Os métodos para a redução ou controlo do tamanho da partícula são convencionais e incluem moagem, trituração/moagem a húmido, micronização e semelhantes. Um outro método para o controlo do tamanho da partícula envolve a preparação do agente farmacêutico numa nanossuspensão. Uma incorporação particular da presente invenção compreende um composto de Fórmula (I), ou uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula (I), em que o referido composto tem um tamanho de partícula médio inferior a cerca de 20 μm ou um tamanho da partícula d_{90} (isto é o tamanho máximo de 90% das partículas) inferior a cerca de 50 μm . Uma incorporação mais particular compreende um composto de Fórmula I tendo

um tamanho médio de partícula inferior a cerca de 10 μm ou um tamanho da partícula d90 inferior a cerca de 30 μm .

Conforme aqui usado o termo "quantidade eficaz" refere-se à quantidade ou dose dum composto de Fórmula (I) que, na administração de dose única ou múltipla ao paciente, proporciona o efeito desejado no paciente sob diagnóstico ou tratamento. Uma quantidade eficaz pode ser prontamente determinada pelo médico assistente que faz o diagnóstico, como perito na técnica, considerando numerosos fatores tais como a espécie de mamífero; o seu tamanho, idade e saúde geral; a doença específica envolvida; o grau ou severidade da doença; a resposta do paciente individual; o composto particular administrado; o modo de administração; as características de biodisponibilidade da preparação administrada; o regime de dosagem selecionado; e o uso de quaisquer medicações concomitantes.

Quando usados em conjugação com os métodos e usos da presente invenção, os compostos e composições da presente invenção podem ser administrados quer isolados, quer em combinação com agentes terapêuticos convencionais usados para tratar a desordem ou condição particular. Onde os compostos ou composições da presente invenção são usados como parte duma combinação, o composto ou composição compreendendo a Fórmula (I) pode ser administrado separadamente ou como parte duma formulação compreendendo o agente terapêutico com o qual vai ser combinado.

Terapia de combinação para perda óssea, osteoporose ou osteopenia:

Os agentes terapêuticos convencionais para o tratamento de osteoporose podem vantajosamente ser combinados com os compostos de Fórmula (I), ou composições compreendendo um composto de Fórmula (I). Os agentes convencionais para o tratamento de osteoporose incluem terapias de substituição de hormona tais como estrogénio de equino conjugado (Premarin™), estrogénio conjugado sintético (Cenestin™), estrogénio esterificado (Estratab™ ou Menest™), estropiato (Ogen™ ou Ortho-est™); bem como preparações de estradiol transdérmicas tais como Alora™, Climara™, Estraderm™, e Vivelle™. As formulações de estrogénio-progestina de combinação estão também disponíveis para o tratamento de osteoporose incluindo Prempro™ (estrogénio de equino conjugado e acetato de medroxiprogesterona), Premphase™ (estrogénio e norgestimato de equino conjugado), Ortho-Prefest™ (estradiol e norgestimato), Femhrt™ (etinil-estradiol e acetato de noretindrona) e Combipatch™ (estradiol transdérmico e acetato de noretindrona). Outros tratamentos de osteoporose convencionais que podem ser combinados com os compostos ou composições da presente invenção incluem bisfosfonatos tais como alendronato (Fosamax™), risedronato (Actonel™) e pamidronato (Aredia™); moduladores do recetor de estrogénio seletivos (SERMs) tais como raloxifeno (Evista™); calcitonina (Calcimar™ ou Miacalcin™); hormona paratiroide (Forteo™); cálcio; Vitamina D; diuréticos (para reduzir a excreção de

Ca²⁺); fluoreto; e androgénios (e. g. testosterona ou 5 α -di-hidrotestosterona).

Por conseguinte, uma formulação para terapia de combinação no tratamento de osteoporose compreende:

Ingrediente (A1): um composto de Fórmula (I);

Ingrediente (A2): um ou mais coagentes que são convencionais para o tratamento de osteoporose selecionados do grupo constituído por Premarin™, Cenestin™, Estratab™, Menest™, Ogen™, Ortho-est™, Alora™, Climara™, Estraderm™, Vivelle™, Prempro™, Premphase™, Ortho-Prefest™, Femhrt™, Combipatch™, Fosamax™, Actonel™, Aredia™); Evista™; Calcimar™, Miacalcin™, Forteo™, cálcio, Vitamina D, diuréticos, fluoreto, testosterona e 5 α -di-hidrotestosterona; e facultativamente

Ingrediente (A3): um agente de suporte, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

Aspetos Particulares da Invenção

A lista seguinte estabelece vários agrupamentos de substituintes particulares e variáveis particulares para compostos de Fórmula (I). Será entendido que compostos de Fórmula (I) tendo tais substituintes ou variáveis particulares, bem como métodos e usos empregando tais compostos, representam aspetos particulares da presente invenção.

Por conseguinte, um aspeto particular da presente

invenção é um em que o composto de Fórmula (I) é um em que R^2 e R^3 têm qualquer dos valores aqui definidos, e:

- (a) R^1 representa ciano, $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$ ou $-\text{OCF}_3$; ou
- (b) R^1 representa ciano ou $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$; ou
- (c) R^1 representa ciano; ou
- (d) R^1 representa $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$.

Aspetos particulares adicionais da presente invenção são aqueles em que o composto de Fórmula (I) é um em que R^1 e R^3 têm qualquer dos valores aqui definidos, e:

(a) R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ em que R^{2a} representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropilo ou $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ e R^{2b} representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ou $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; ou

(b) R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ em que R^{2a} representa etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, ciclopropilo, ou $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ e R^{2b} representa metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ou $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; ou

(c) R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$, em que R^{2a} representa etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, ciclopropilo, ou $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; ou

(d) R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$, em que R^{2a} representa isopropilo, etoxi, isopropoxi ou ciclopropilo; ou

(e) R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$, em que R^{2a} representa isopropoxi; ou

(f) R^2 representa $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$, em que R^{2b} representa metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ou $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; ou

(g) R^2 representa $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$, em que R^{2b} representa ciclopropilo ou $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; ou

(h) R^2 representa $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$, em que R^{2b} representa $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Aspetos particulares adicionais da presente invenção são aqueles em que o composto de Fórmula (I) é um em que R^1 e R^3 têm qualquer dos valores aqui definidos, e:

(a) R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ e o centro de carbono "C*" está na configuração *S*; ou

(b) R^2 representa $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ e o centro de carbono "C*" está na configuração *R*.

Aspetos particulares adicionais da presente invenção são aqueles em que o composto de Fórmula (I) é um em que R^1 e R^2 têm qualquer dos valores aqui definidos, e:

(a) R^3 representa um grupo heteroarilo selecionado do grupo constituído por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, isotiazolilo e tiadiazolilo, cada um dos quais está facultativamente substituído com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados do grupo constituído por metilo, bromo, cloro, fluoro, $-\text{CHF}_2$, hidroxil, amino e $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$; ou

(b) R^3 representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 3-hidroxil-piridin-2-ilo, 6-difluorometil-piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, 2-carboximetilamino-piridin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, 2-cloro-pirimidin-4-ilo, tiazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-cloro-tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, 4-amino-tiazol-5-ilo,

pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 6-metil-pirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo, 3-metil-pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, 5-bromo-isotiazol-3-ilo, isotiazol-3-ilo, 4,5-dicloro-isotiazol-3-ilo ou [1,2,5]tiadiazol-3-ilo;

(c) R^3 representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 3-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-difluorometil-piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, 2-carboximetilamino-piridin-3-ilo, tiazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-cloro-tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, 4-amino-tiazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 6-metil-pirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo ou 3-metil-pirazin-2-ilo;

(d) R^3 representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, tiazol-5-ilo ou 4-amino-tiazol-5-ilo; ou

(e) R^3 representa piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, tiazol-5-ilo ou 4-amino-tiazol-5-ilo.

Um aspecto mais particular da presente invenção é um em que o composto de Fórmula (I) é um em que,

o centro de carbono "C*" está na configuração *S* quando R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ e na configuração *R* quando R^2 representa $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$,

R^1 representa ciano ou $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$;

R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ em que R^{2a} representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropilo, ou $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ e R^{2b} representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ou $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; e

R^3 representa um grupo heteroarilo selecionado do grupo constituído por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, isotiazolilo e tiadiazolilo, cada um dos quais está facultativamente substituído com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados do grupo constituído por metilo, bromo, cloro, fluoro, $-\text{CHF}_2$, hidroxí, amino e $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

Um aspeto mesmo mais particular da presente invenção é um em que o composto de Fórmula (I) é um em que, o centro de carbono "C*" está na configuração *S* quando R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ e na configuração *R* quando R^2 representa $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$;

R^1 representa ciano ou $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$;

R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ em que R^{2a} representa etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, ciclopropilo ou $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ e R^{2b} representa metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ou $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; e

R^3 representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 3-hidroxí-piridin-2-ilo, 6-difluorometil-piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, 2-carboximetilamino-piridin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, 2-cloro-pirimidin-4-ilo, tiazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-cloro-tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, 4-amino-tiazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 6-metil-pirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo, 3-metil-pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, 5-bromo-isotiazol-3-ilo, isotiazol-3-ilo, 4,5-dicloro-isotiazol-3-ilo, ou [1,2,5]tiadiazol-3-ilo.

Um aspeto mesmo mais particular da presente invenção é um em que o composto de Fórmula (I) é um em que, o centro de carbono "C*" está na configuração *S* quando R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ e na configuração *R* quando R^2 representa $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$;

R^1 representa ciano;

R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ em que R^{2a} representa isopropilo, etoxi, isopropoxi ou ciclopropilo; e R^{2b} representa ciclopropilo ou $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; e

R^3 representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, tiazol-5-ilo ou 4-amino-tiazol-5-ilo.

Um aspeto mesmo mais particular da presente invenção é um em que o composto de Fórmula (I) é um em que, o centro de carbono "C*" está na configuração *S* quando R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ e na configuração *R* quando R^2 representa $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$;

R^1 representa ciano;

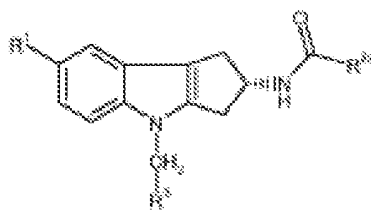
R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ em que R^{2a} representa isopropoxi e R^{2b} representa $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; e

R^3 representa piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, tiazol-5-ilo ou 4-amino-tiazol-5-ilo.

Aspetos particulares adicionais da presente invenção são proporcionados pelos compostos de Fórmula I(a) e Fórmula I(b) abaixo. Será entendido que os compostos de Fórmula I(a) e Fórmula I(b), bem como os métodos e usos que

empregam tais compostos, representam outros aspetos particulares da presente invenção.

Por conseguinte, um aspeto particular da presente invenção é proporcionado pela Fórmula I(a)



Fórmula I(a)

em que,

R¹ representa ciano, -CH=NOCH₃ ou -OCF₃;

R^{2a} representa alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciclopropilo ou -N(CH₃)₂; e

R³ representa um grupo heteroarilo selecionado do grupo constituído por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, isotiazolilo e tiadiazolilo, cada um dos quais está facultativamente substituído com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados do grupo constituído por metilo, bromo, cloro, fluoro, -CHF₂, hidroxilo, amino e -NHCH₂CO₂H.

Mesmo mais particular é um composto de Fórmula I(a), em que

R¹ representa ciano ou -CH=NOCH₃;

R^{2a} representa etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, *tert*-butoxi, ciclopropilo ou -N(CH₃)₂; e

R^3 representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 3-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-difluorometil-piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, 2-carboximetilamino-piridin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, 2-cloro-pirimidin-4-ilo, tiazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-cloro-tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, 4-amino-tiazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 6-metil-pirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo, 3-metil-pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, 5-bromo-isotiazol-3-ilo, isotiazol-3-ilo, 4,5-dicloro-isotiazol-3-ilo ou [1,2,5]tiadiazol-3-ilo.

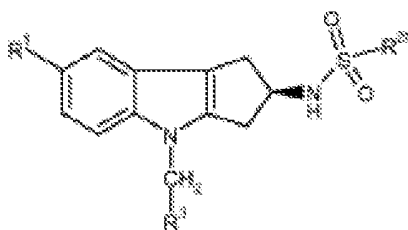
Um outro aspeto particular é proporcionado pela Fórmula I(a), em que

R^1 representa ciano;

R^{2a} representa isopropilo, isopropoxi, etoxi ou ciclopropilo; e

R^3 representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, tiazol-5-ilo ou 4-amino-tiazol-5-ilo.

Conforme indicado, um outro aspeto particular da presente invenção é proporcionado pela Fórmula I(b)



Fórmula I(b)

em que,

R^1 representa ciano ou $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$;

R^{2b} representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ou $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; e

R^3 representa um grupo heteroarilo selecionado do grupo constituído por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, isotiazolilo e tiadiazolilo, cada um dos quais está facultativamente substituído com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados do grupo constituído por metilo, bromo, cloro, fluoro, $-\text{CHF}_2$, hidroxil, amino e $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

Mesmo mais particular é um composto de Fórmula I(b), em que

R^1 representa ciano ou $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$;

R^{2b} representa metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ou $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; e

R^3 representa isotiazol-3-ilo, 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, pirazin-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, 4-amino-tiazol-5-ilo ou [1,2,5]tiadiazol-3-ilo.

Um outro aspeto particular é proporcionado pela Fórmula I(b), em que

R^1 representa ciano;

R^{2b} representa ciclopropilo ou $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; e

R^3 representa tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo ou 4-amino-tiazol-5-ilo.

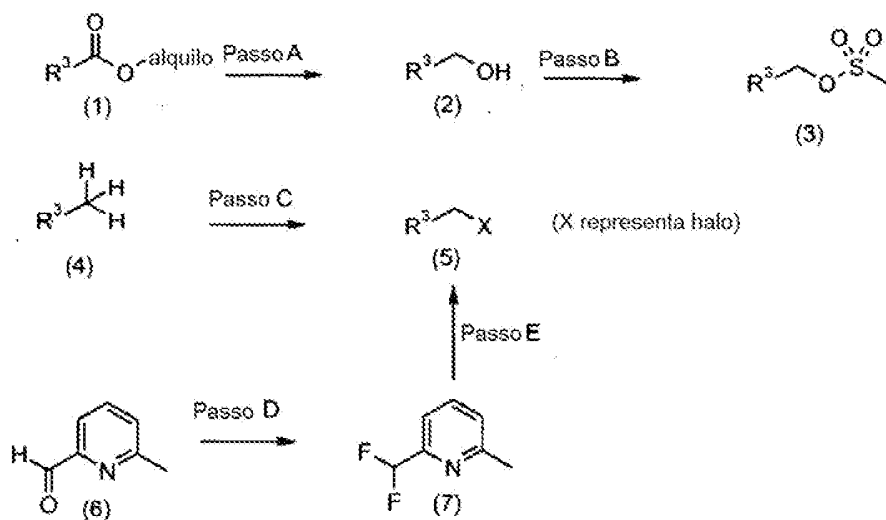
Em aditamento, será compreendido um aspecto o mais particular da presente invenção é proporcionado por aqueles compostos de Fórmula (I) exemplificados aqui, mais particularmente o composto éster de isopropilo do ácido (S)-(7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta-[b]indol-2-il)-carbâmico; éster de isopropilo do ácido (S)-(7-ciano-4-tiazol-5-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta-[b]indol-2-il)-carbâmico; éster de isopropilo do ácido (S)-[4-(2-amino-piridin-3-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico; (R)-N'-[4-(4-amino-tiazol-5-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida; ou éster de isopropilo do ácido (S)-[4-(4-amino-tiazol-5-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados quimicamente, por exemplo, seguindo os caminhos de síntese indicados nos Esquemas, Intermediários e Exemplos abaixo. Contudo, a seguinte discussão não tem a intenção de ser limitante para o âmbito e alcance da presente invenção seja de que modo for. Por exemplo, os passos de síntese específicos para cada um dos caminhos descritos podem ser combinados de diferentes modos, ou em conjugação com passos de esquemas diferentes, para preparar compostos adicionais de Fórmula (I).

Os substituintes, a menos que indicado de maneira diferente, são conforme previamente definido. Os reagentes

e materiais de partida estão prontamente disponíveis para um perito vulgar na técnica. Outros reagentes e material de partida necessários podem ser feitos por procedimentos que são selecionados a partir de técnicas padrão de química orgânica e heterocíclica, técnicas que são análogas à síntese de compostos estruturalmente semelhantes conhecidos, e os procedimentos descritos nos Exemplos abaixo, incluindo quaisquer novos procedimentos.

ESQUEMA I



O Esquema I descreve métodos para fazer R^3-CH_2-X ou R^3-CH_2-OMs , para ser usado em alquilações subsequentes de compostos de tetra-hidrociclopenta[b]indole.

No Esquema I, Passo A, o álcool de fórmula (2) é obtido por redução de um éster de fórmula (1). O éster é obtido, se necessário, a partir do ácido carboxílico via cloreto de ácido usando métodos bem conhecidos na técnica,

tais como com cloreto de oxalilo. Numerosos métodos para a redução de ésteres carboxílicos a álcoois são bem conhecidos dos peritos na técnica e podem ser encontrados no texto de R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, p. 549-551. O método preferido é a redução com tetra-hidretoborato de lítio num solvente aprótico tal como tetra-hidrofurano a desde a temperatura ambiente até à temperatura de refluxo durante cerca de 1 até 48 horas.

No Esquema I, Passo B, um álcool de fórmula (2) é convertido a um éster de ácido metanossulfónico de fórmula (3). O álcool é combinado com uma base orgânica tal como trietilamina ou diisopropiletilamina e tratado com cloreto de metanossulfonilo num solvente inerte tal como diclorometano. A reação é mantida a 0 °C até à temperatura ambiente durante 15 minutos a 4 horas. O produto é isolado por técnicas extrativas conhecidas de um perito na técnica.

No Esquema I, Passo C, um composto de fórmula (4), em que R^3 é heteroarilo, é halogenado para proporcionar um haleto de alquilo de fórmula (5). O composto de fórmula (4) é tratado com um iniciador de radical livre tal como peróxido de benzoílo ou 1,1'-azobisisobutironitrilo ou 1,1'-azobis(ciclo-hexanocarbonitrilo) em tetracloreto de carbono ou acetato de etilo com N-clorossuccinimida ou N-bromossuccinimida com ou sem irradiação de uma luz UV. O método preferido é o tratamento

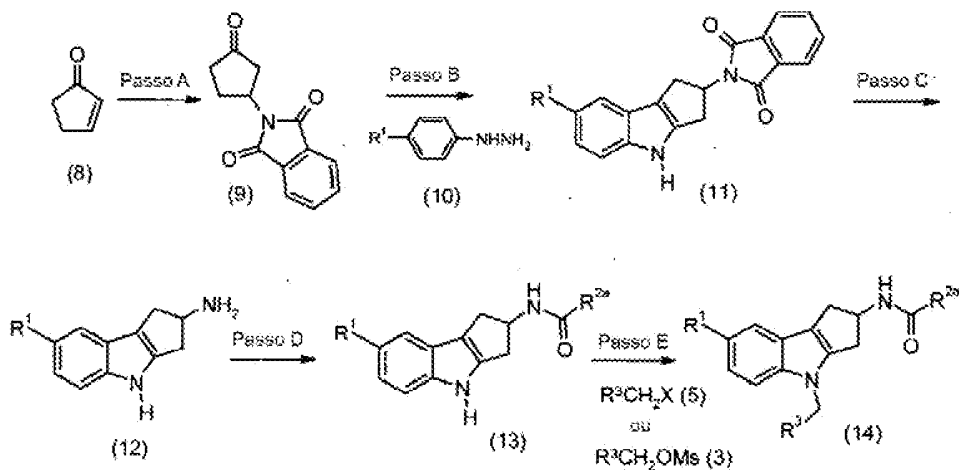
com 1,1'-azobis(ciclo-hexanocarbonitrilo) ou 1,1'-azobisisobutironitrilo e N-bromossuccinimida a cerca da temperatura ambiente até à temperatura de refluxo do tetracloreto de carbono, durante cerca de 4 a 48 horas. O produto pode em seguida ser purificado usando técnicas padrão tais como filtração de componentes insolúveis, seguido por cromatografia sobre gel de sílica.

Alternativamente no Esquema I, Passo C, um heteroarilmetilo de fórmula (4) pode ser clorado para dar um cloreto de alquilo, em que X é Cl, usando ácido tricloroisocianúrico. A reação é realizada num solvente inerte tal como clorofórmio e refluxada durante 4 a 72 horas. O produto é isolado por filtração através duma almofada de sílica, seguido por cromatografia.

No Esquema I, Passo D, uma formilpiridina de fórmula (6) é convertida a uma difluorometilpiridina de fórmula (7) usando trifluoreto de bis-(2-metoxietil)-aminoenxofre. A reação é realizada num solvente inerte, tal como diclorometano durante 4 a 24 horas e em seguida extinta em solução saturada de NaHCO_3 . O produto é em seguida isolado por técnicas extrativas comuns.

No Esquema I, Passo E, a difluorometilpiridina de fórmula (7) é convertida a um brometo de alquilo de fórmula (5) (X é Br) conforme previamente descrito no Esquema I, Passo C.

ESQUEMA II



No Esquema II, Passo A, ciclopentenona (8) reage com ftalimida numa adição de Michael para dar ($\pm$)-2-(3-oxo-ciclopentil)-isoindole-1,3-diona (9). A reação é realizada em metanol/ Na_2CO_3 2 N numa razão de 10/1 por volume preferivelmente à temperatura ambiente usando condições similares às descritas por O. Nowitzki *et al.*, *Tetrahedron*, **52** (1996) 11799-11810. O produto é isolado por adição de água e (9) obtido na forma de um sólido branco.

No Esquema II, Passo B, ($\pm$)-2-(3-oxo-ciclopentil)-isoindole-1,3-diona (9) reage com uma fenil-hidrazina de fórmula (10) numa síntese de indole de Fischer típica para dar um tetra-hidrociclopenta[b]indole de fórmula (11). O perito na técnica reconhecerá que existe uma variedade de condições acídicas para efetuar uma síntese de indole de Fischer, incluindo ambos os ácidos protónicos e de Lewis. As condições preferidas usam uma mistura de ácido acético glacial com HCl 4 N em dioxano, a uma temperatura de 50 °C até à temperatura de refluxo do solvente, durante cerca de

4 a 24 horas. O produto é isolado por adição de água seguido por filtração do sólido resultante. O sólido é sujeito a ultrassons em metanol para dar material de pureza suficiente. Alternativamente, a reação é efetuada usando um ácido de Lewis, tal como cloreto de zinco, numa quantidade de cerca de 2 a 4 equivalentes.

Outras condições preferidas para o Passo B usam etanol à temperatura de refluxo durante cerca de 4 a 24 horas. O produto é isolado e pode ser purificado por filtração da mistura reacional, seguido por cromatografia sobre gel de sílica do filtrado.

No Esquema II, Passo C, o grupo ftalimida de fórmula (11) é clivado com hidrazina ou hidrato de hidrazina para proporcionar um aminotetra-hidrociclopenta-[b]indole de fórmula (12) usando condições conforme descrito por M. Alajarin, *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, (2002) 4222-4227. As condições preferidas usam tetra-hidrofurano/etanol numa mistura de cerca de 5,5/1 por volume a uma temperatura de 0 a 50 °C, preferivelmente cerca da temperatura ambiente, durante 4 a 72 horas. A ftalidrazida resultante é removida por filtração e o produto isolado por concentração do filtrado e pode ser subsequentemente purificado por cromatografia usando técnicas conhecidas na técnica.

No Esquema II, Passo D, uma amina de fórmula (12) é acilada com o cloreto de ácido apropriado, cloroformato, dicarbonato de dialquilo, ou cloreto de carbamoílo para dar

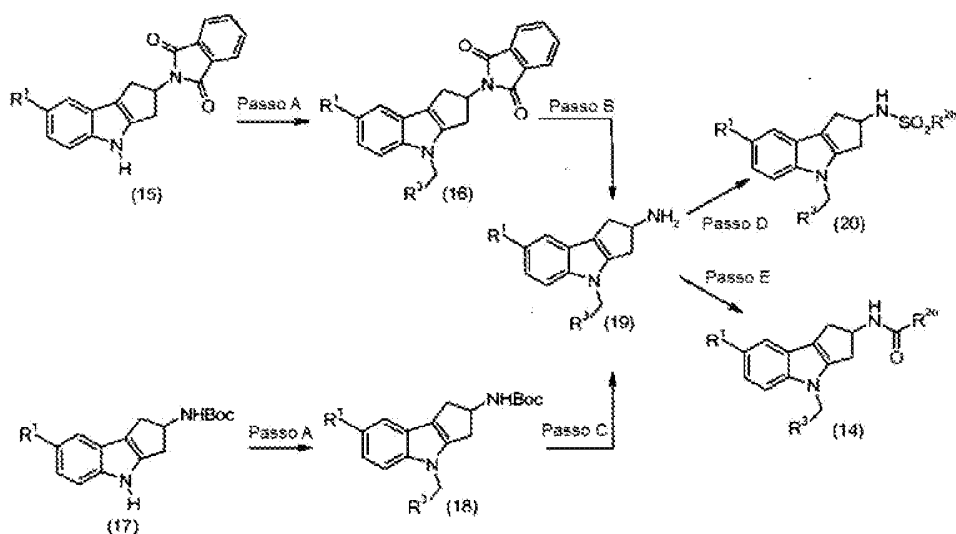
uma amida, carbamato ou ureia de fórmula (13), em que R^2 é $C(O)R^{2a}$, usando condições bem conhecidas dos peritos na técnica. A amina é combinada com um excesso duma base amina orgânica tal como trietilamina ou diisopropil-etilamina num solvente inerte tal como tetra-hidrofurano, dicloroetano ou diclorometano, N-metilpirrolidinona ou N,N-dimetilformamida, ou uma sua mistura. As condições preferidas usam diisopropiletilamina em diclorometano na presença, por exemplo, de cloroformato de isopropilo a uma temperatura de 0 até 40 °C durante 1 até 72 horas. O produto é isolado por adição de água e éter dietílico, seguido por agitação e recolha do sólido resultante. Se o produto for suficientemente solúvel num solvente orgânico apropriado, ele pode ser isolado por técnicas extrativas e em seguida fazer uma pasta num solvente orgânico adequado, tais como heptano, e isolado por filtração.

Será reconhecido por um perito na técnica que aminas tais como as de fórmula (12) são muitas vezes mais adequadamente guardadas e manuseadas como um intermediário de fórmula (13), com a amina adequadamente protegida, tais como com um grupo *t*-butoxicarbonilo (BOC), em que R^{2a} é O-*t*-butilo, ou pela formação de um sal de adição de ácido. O grupo BOC é mais tarde removido e a amina acilada para fazer a desejada amida ou carbamato dos compostos da presente invenção.

No Esquema II, Passo E, um tetra-hidrociclopenta[*b*]indole de fórmula (13) é alquilado com R^3CH_2-X , em que X é Cl ou Br, ou $R^3CH_2OSO_2Me$ (ver Esquema I), para

proporcionar um tetra-hidrociclopenta[b]indole de fórmula (14). As condições preferidas usam Cs_2CO_3 , num solvente inerte tal como DMF, DMSO ou N-metilpirrolidinona, a uma temperatura de 20 até 100 °C, mas preferivelmente a 45 até 60 °C, durante 2 a 24 horas. O produto é isolado por técnicas extrativas conhecidas na técnica e purificado por cromatografia sobre gel de sílica. Alternativamente, a alquilação pode ser efetuada usando uma base forte tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, bis(trimetilsilil)-amideto de potássio ou bis(trimetilsilil)amideto de sódio, num solvente inerte tal como dimetilformamida, N-metilpirrolidinona ou tetra-hidrofurano. As condições preferidas usam hidreto de sódio em dimetilformamida a uma temperatura de 0 a 80 °C durante 4 a 48 horas. O produto alquilado de fórmula (14) é isolado por técnicas extrativas e cromatográficas conhecidas dos peritos na técnica.

ESQUEMA III



No Esquema III, Passo A, um tetra-hidrociclopenta[b]indole de fórmula (15) ou fórmula (17) é alquilado com R^3CH_2X , em que X é Cl, Br, ou com $R^3CH_2OSO_2Me$, conforme descrito para o Esquema II, Passo E, para proporcionar um tetra-hidrociclopentanoindole de fórmula (16) ou (18).

No Esquema III, Passo B, o grupo ftalimida de fórmula (16) é clivado com hidrato de hidrazina ou hidrazina para proporcionar um aminotetra-hidrociclopenta[b]indole de fórmula (19) conforme descrito para o Esquema II, Passo C.

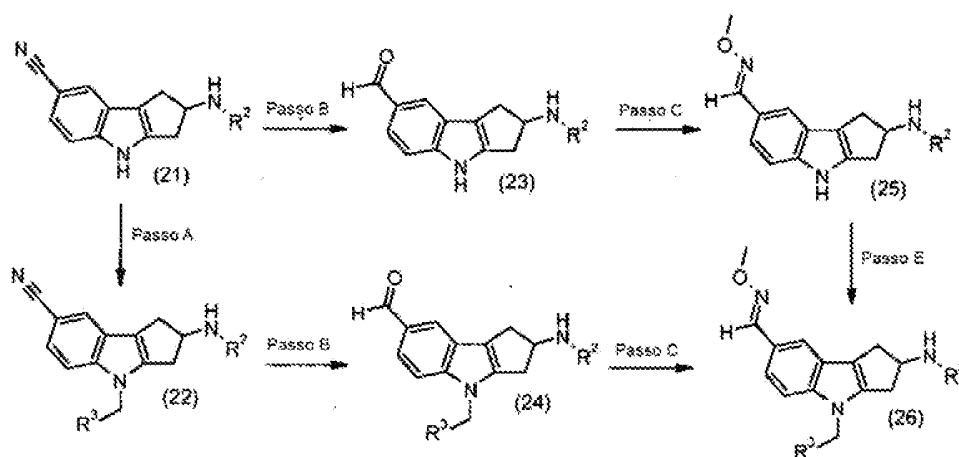
Alternativamente, no Esquema III, Passo C, um aminotetra-hidrociclopenta[b]indole de fórmula (19) pode ser gerado da desproteção da amina protegida por *t*-butoxicarbonilo (BOC) de fórmula (18). As condições de desproteção comuns para a remoção do grupo BOC são bem conhecidas dos peritos na técnica e podem ser encontradas no texto de T. W. Green e P. G. M. Wuts *in Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., 1991, 328-330. As condições preferidas usam cloreto de hidrogénio 4 M em dioxano a uma temperatura de cerca de 0 até 50 °C durante cerca de 10 minutos a 24 horas.

No Esquema III, Passo D, a amina de fórmula (19) é convertida a uma sulfamida ou sulfonamida de fórmula (20) por reação com o correspondente cloreto de sulfamoílo ou sulfonilo respetivamente, num solvente apropriado tal como clorofórmio ou diclorometano a 50-60 °C usando uma base tal

como trietilamina, base de Hunig ou 1,4-diazabicciclo-[2.2.2]-octano (DABCO). As condições preferidas fazem uso de clorofórmio com DABCO como base.

Alternativamente, (14) pode ser preparado conforme mostrado no Esquema III, Passo E, por reação do apropriado cloreto de ácido, cloroformato ou cloreto de carbamoílo com uma amina de fórmula (19), essencialmente conforme descrito no Esquema II, Passo D.

ESQUEMA IV



No Esquema IV, Passo A, um tetra-hidrociclopenta[b]indole de fórmula (21) é alquilado conforme descrito no Esquema II, Passo E, para dar o tetra-hidro-ciclopenta[b]indole substituído de fórmula (22).

No Esquema IV, Passo B, um nitrilo de fórmula (21) ou (22), é reduzido a um aldeído de fórmula (23) ou (24). O nitrilo é tratado com catalisador de alumínio-níquel numa mistura solvente de água/ácido fórmico no

intervalo de razão de 1/10 a 1/2. O ácido fórmico usado pode ser 98, 96 ou 88%. A reação é realizada da temperatura ambiente à temperatura de refluxo do solvente, durante cerca de 2 a 48 horas. O produto é isolado por adição de um solvente prótico tal como metanol, seguido por filtração e concentração do filtrado. O resíduo é ainda purificado por técnicas extrativas comuns tais como com solução de bicarbonato de sódio e acetato de etilo para proporcionar o aldeído, ou por sujeição a ultrassons com etanol, e usado sem purificação adicional.

Alternativamente, no Esquema IV, Passo B, quando R² é *terc*-butoxicarbonilo (BOC), então o nitrilo de fórmula (21) ou (22) é reduzido usando condições não acídicas, tais como com um agente de redução de hidreto de metal, por exemplo com hidreto de diisobutilalumínio. A reação é efetuada num solvente inerte, tal como diclorometano, com adição de hidreto de diisobutilalumínio, seguido por acetato de etilo e agitada durante 30 min a 2 horas à temperatura ambiente. A reação é agitada com tartarato de sódio aquoso 20% durante 1 hora e em seguida isolada usando técnicas extrativas.

No Esquema IV, Passo D, um aldeído de fórmula (23) ou (25) é convertido a uma metoxima de fórmula (25) ou (26), respetivamente. O aldeído é tratado com o sal hidrocloreto de metoxiamina em etanol ou metanol a 0 até 100 °C durante cerca de 2 a 24 horas, preferivelmente à temperatura ambiente durante uma hora, na presença duma

base, tal como carbonato de potássio, carbonato de sódio ou hidróxido de sódio. O produto é isolado por concentração e trituração do produto em água. Alternativamente a reação é diluída com acetato de etilo, isolada usando técnicas extrativas, e podem subsequentemente purificada usando técnicas padrão tais como cromatografia.

No Esquema IV, Passo E, uma metoxima de tetra-hidrociclopentanoindole de fórmula (25) é alquilada para dar a metoxima N-substituída de tetra-hidrociclopentano-indole de fórmula (26) conforme descrito no Esquema II, Passo E.

Determinação da Atividade Biológica:

Conforme aqui usado, " K_d " refere-se à constante de dissociação de equilíbrio para um complexo ligando-recetor; " K_i " refere-se à constante de dissociação de equilíbrio para o complexo fármaco-recetor, e é uma indicação da concentração de fármaco que se ligará a metade dos sítios de ligação em equilíbrio; " CI_{50} " refere-se à concentração de um agente que produz 50% da resposta inibitória máxima possível para aquele agente ou, alternativamente, à concentração de um agente que produz 50% de deslocamento da ligação do ligando ao recetor; " CE_{50} " refere-se à concentração dum agente que produz 50% da resposta máxima possível para aquele agente; e " DE_{50} " refere-se à dose de um agente terapêutico administrado que produz 50% da resposta máxima para aquele agente.

Ensaio de Ligação ao Recetor Nuclear da Hormona Esteróide:

Lisados celulares de células HEK293 de rim embrionário humano sobre-expressando o GR (recetor glucocorticoide), AR (recetor de androgénio), MR (recetor mineralocorticoide), ou PR (recetor de progesterona) são usados para ensaios de ligação de competição recetor-ligando para determinar valores K_i .

Brevemente, os ensaios de ligação de competição ao recetor esteroide são corridos num tampão contendo tampão Hepes 20 mM (pH = 7,6), EDTA 0,2 mM, NaCl 75 mM, $MgCl_2$ 1,5 mM, glicerol 20%, molibdato de sódio 20 mM, DTT (ditiotreitól) 0,2 mM, aprotinina 20 μ g/mL e leupeptina 20 μ g/mL. Tipicamente, ensaios de ligação ao recetor esteroide incluem ligandos radiomarcados, tais como [3H]-dexametasona 0,3 nM para ligação a GR, [3H]-metiltrienolona 0,36 nM para inibição, [3H]-aldosterona 0,25 nM para ligação a MR, e [3H]-metiltrienolona 0,29 nM para ligação a PR, e ou 20 μ g de 293-GR lisado, 22 μ g de 293-AR lisado, 20 μ g de 293-MR lisado ou 40 μ g de 293-PR lisado por cavidade. Os ensaios são tipicamente corridos em formato de 96 cavidades. Compostos de teste de competição são adicionados em várias concentrações no intervalo desde cerca de 0,01 nM a 10 μ M. A ligação não específica é determinada na presença de dexametasona 500 nM para ligação ao GR, aldosterona 500 nM para ligação a MR, ou metiltrienolona 500 nM para inibição e PR. As reações de

ligação (140 μ L) são incubadas durante a noite a 4 °C, em seguida 70 μ L de tampão carvão vegetal-dextrano frio (contendo por 50 mL de tampão de ensaio, 0,75 g de carvão vegetal e 0,25 g de dextrano) é adicionado a cada reação. As placas são agitadas durante 8 minutos num agitador orbital a 4 °C. As placas são em seguida centrifugadas a 3 000 rpm a 4 °C durante 10 minutos. Uma alíquota de 120 μ L da mistura reacional de ligação é em seguida transferida para uma outra placa de 96 cavidades e 175 μ L de fluido de cintilação Wallac Optiphase Hisafe 3™ são adicionados a cada cavidade. As placas são seladas e agitadas vigorosamente num agitador orbital. Após uma incubação durante 2 horas, as placas são lidas num contador Wallac Microbeta.

Os dados são usados para calcular uma CI_{50} estimada e percentagem de inibição a 10 μ M. A K_d para [3 H]-dexametasona para a ligação ao GR, [3 H]-metiltrienolona para for AR ligação, [3 H]-aldosterona para ligação a MR, ou [3 H]-metiltrienolona para ligação a PR, é determinado por ligação de saturação. Os valores CI_{50} para os compostos são convertidos a K_i usando a equação de Cheng-Prusoff.

Seguindo um protocolo essencialmente conforme descrito acima, os compostos exemplificados da presente invenção revelam uma K_i no ensaio de ligação a AR ≤ 500 nM. Preferivelmente, os compostos da presente invenção revelam uma K_i no ensaio de ligação a AR ≤ 100 nM, e mais preferivelmente ≤ 50 nM. Em aditamento, os compostos

exemplificados da presente invenção ligam-se seletivamente a AR (K_i mais baixo) relativamente a cada um dos MR humano, GR humano e PR humano.

Para demonstrar a capacidade de compostos da presente invenção para modularem a atividade dos recetores da hormona esteroide (isto é ou agonizam, parcialmente agonizam, parcialmente antagonizam, ou antagonizam), são realizados bioensaios que detetam a modulação funcional da expressão do gene alvo em células transientemente transfectadas com uma proteína do recetor nuclear e um elemento de resposta a hormona - construto do gene repórter. Os solventes, reagentes e ligandos empregues no ensaio funcional estão prontamente disponíveis em fontes comerciais, ou podem ser preparados por um perito vulgar na técnica.

Ensaio Funcional de Modulação do Recetor Nuclear da Hormona Esteroide:

Células HEK293 de rim embrionário humano são transfectadas com recetor da hormona esteroide e plasmídios do gene repórter usando reagente de transfeção Fugene™ (Roche Diganostics). Brevemente, o plasmídio repórter contendo duas cópias de ARE (elemento de resposta a androgénio 5'GGTTCTTGGAGTACT3' (SEQ ID NO: 1)) de probasina e promotor de TK (timidina-cinase) a montante de cDNA repórter de luciferase, é transfectado em células HEK293 com um plasmídio expressando constitutivamente o recetor de

androgénio (AR) humano usando promotor de CMV (citomegalovírus) viral. O plasmídeo repórter contendo duas cópias de GRE (elemento de resposta a glucocorticoide 5'TGTACAGGATGTTCT'3 (SEQ ID NO:2)) e promotor de TK a montante de cDNA repórter de luciferase é transfetado com um plasmídeo expressando constitutivamente qualquer um de entre recetor glucocorticoide (GR) humano, recetor mineralocorticoide (MR) humano, recetor de progesterona (PR) humano usando promotor de CMV viral. As células são transfetadas em frascos T 150 cm em meio DMEM com carvão vegetal 5%-Soro Bovino Fetal (SBF) concentrado. Após uma incubação durante a noite, as células transfetadas são tripsinadas, colocadas em placas de 96 cavidades em meio DMEM contendo carvão vegetal 5%-SBF concentrado, incubadas durante 4 horas e em seguida expostas a várias concentrações de compostos de teste no intervalo desde cerca de 0,01 nM até 10 µM. No modo antagonista para os ensaios, concentrações baixas de agonista para cada recetor respetivo são adicionados ao meio (dexametasona 0,25 nM para GR, 0,3 nM de metiltrienolona para AR, 0,05 nM de promegestona para PR e aldosterona 0,05 nM para MR). Após 24 horas de incubação com compostos de teste, as células são lisadas e a atividade de luciferase é determinada usando técnicas padrão.

Os dados são ajustados a uma curva logística de ajuste de quatro parâmetros ajustada para determinar valores CE_{50} . A percentagem de eficácia (compostos com respostas máximas saturadas) ou a percentagem de

estimulação máxima (compostos com respostas máximas que não saturam) são determinadas relativamente à estimulação máxima obtida com os seguintes agonistas de referência: metiltrienolona 100 nM para ensaio de AR, com promegestona 30 nM para ensaio de PR, com aldosterona 30 nM para ensaio de MR e com dexametasona 100 nM para ensaio de GR. Os valores CI_{50} podem ser determinados de modo semelhante usando dados de ensaio de modo antagonista. No modo antagonista, as inibições em percentagem são determinadas por comparação da atividade do composto de teste na presença de baixa concentração de agonista (dexametasona 0,25 nM para GR, metiltrienolona 0,3 nM para AR, promegestona 0,05 nM para PR e aldosterona 0,05 nM para MR) para a resposta produzida pela mesma baixa concentração de agonista na ausência de composto de teste.

Ensaio de AR de C2C12/repórter de ARE:

Como indicador de atividade agonista no tecido muscular, é realizado o ensaio de AR de C2C12/repórter de ARE. Brevemente, células C2C12 de mioblasto de rato são cotransfetadas usando reagente Eugene™. Um plasmídeo repórter contendo um GRE/ARE (elemento de resposta a glucocorticoide/elemento de resposta a androgénio 5'TGTACAGGATGTTCT'3 (SEQ ID NO: 3) e promotor de TK a montante de cDNA repórter de luciferase, é transfetado com um plasmídeo expressando constitutivamente recetor de androgénio (AR) humano usando promotor de CMV viral. As células são transfetadas em frascos T 150 cm² em meio DMEM com 4% ou 10% de Soro Bovino Fetal (SBF). Após uma incubação de 5 horas, as células transfetadas são

tripsinadas, colocadas em placas de 96 cavidades em meio DMEM contendo carvão vegetal 10%-SBF concentrado, incubadas durante 2 h e em seguida expostas a várias concentrações de compostos de teste no intervalo desde cerca de 0,01 nM até 10 μ M. Após 48 h de incubações com compostos, as células são lisadas e a atividade de luciferase é determinada por técnicas padrão. Os dados são ajustados a uma logística de ajuste de 4 parâmetros para determinar valores CE_{50} . A % de eficácia é determinada contra a estimulação máxima obtida com metiltrienolona 10 nM.

Ensaio funcionais de modulação do recetor da hormona nuclear de hormona esteroide semelhantes aos descritos acima podem ser prontamente desenhados pelo perito vulgar na técnica. Seguindo um protocolo essencialmente conforme descrito acima, os compostos exemplificados da presente invenção revelam uma CE_{50} no ensaio de AR de C2C12/repórter de ARE ≤ 1000 nM. Preferivelmente, os compostos da presente invenção revelam uma CE_{50} no ensaio de AR de C2C12/repórter de ARE ≤ 50 nM.

Modelo *In vivo* de Eficácia e Seletividade:

Ratazanas machos Wistar (12 semanas de idade) são castradas (gonadectomizadas ou "GDX") de acordo com procedimentos aprovados (Charles River Labs) e deixadas durante oito semanas. São também preparados ratos simuladamente operados condizentes na idade (Ratos simuladamente operados são animais que foram expostos aos mesmos procedimentos cirúrgicos que os animais castrados exceto que os seus testículos não são removidos). Os

animais são alojados num compartimento de temperatura controlada (24 °C) com um ciclo luz/escuridão de 12 horas invertido (escuridão 10:00/22:00) e água e alimento estão disponíveis *ad libitum*.

De maneira a demonstrar eficácia *in vivo*, os compostos da presente invenção são administrados diariamente por sondagem oral ou injeção subcutânea às ratazanas de vinte semanas de idade castradas (massa corporal cerca de 400-450 g). Os animais são aleatorizados com base na massa corporal antes da atribuição dum «test slot», tal que as massas corporais de partida de todos os grupos de tratamento estão dentro de 5% uns dos outros. Os compostos de teste são administrados aos animais usando veículos convencionais. Por exemplo, carboximetilcelulose (CMC) sódica 1% + Tween 80 0.25% em H₂O estéril podem ser usadas para administração oral e álcool etílico (EtOH) 6% + ciclodextrano (CDX) 94% podem ser usados para injeções subcutâneas. As ratazanas simuladamente operadas tratadas com veículo isolado são usadas como controlos positivos de tratamento enquanto as ratazanas castradas tratadas apenas com veículo são usadas como controlo negativo de tratamento.

Os animais de teste são doseados ao longo de um intervalo de tempo de duas semanas, oralmente ou subcutaneamente, com, por exemplo, 0,3, 1, 3, 10 ou 30 mg/kg/dia dum composto da presente invenção. Após o tratamento de duas semanas, como um indicador de atividade,

o peso líquido do músculo *levator ani* (LA) no grupo de teste é determinado e comparado ao peso líquido do *levator ani* do grupo de controle castrado, tratado apenas com veículo. Os pesos líquidos do músculo obtido em ambos grupo de teste e grupo apenas com veículo são normalizados relativamente à massa corporal total. Como um indicador de atividade seletiva de tecido, o peso líquido da vesícula seminal (VS) dos animais de teste é de modo semelhante comparado ao peso líquido das vesículas seminais do grupo de simulação, apenas com veículo. De novo, os pesos líquidos das vesículas obtidas de ambos grupo de teste e grupo apenas com veículo são normalizados relativamente à massa corporal total.

Em aditamento ao peso líquido do *levator ani*, as tíbias esquerdas de ratazanas são isoladas durante a necropsia e após o destapar da epífise, o tecido mole que rodeia o osso é cuidadosamente removido. Esta amostra é em seguida colocada numa solução contendo colagenase 0,2% em tampão Tris (pH 7,5). A excisão enzimática resultante da camada periosteal exterior é imediatamente sujeita a um ensaio para determinar a atividade de fosfatase alcalina, como indicador de atividade anabólica de osteoblasto/osso. Brevemente, 30 µL de amostra são colocados num epitubo contendo 200 µL de tampão de substrato fosfato de *para*-nitrofenilo (PNPP) (Pierce N° Cat° 37621). Fosfatase alcalina purificada (Sigma N° Cat° P4252) é usada para fazer uma curva padrão, e as amostras são lidas num leitor de placa em Abs 405 para determinar a atividade de

fosfatase alcalina periosteal (PALP). Os resultados obtidos de ambos os grupo de teste e grupo apenas de veículo podem ser normalizados relativamente à massa corporal total.

Os valores da Percentagem de Eficácia (% Ef) podem ser determinados como segue:

$$\% \text{ Ef} = ((\text{Peso líquido de LA ou VS ou atividade de PALP em animal de teste} / \text{massa corporal total do animal de teste}) / (\text{Peso líquido de LA ou VS ou atividade de PALP no animal de controlo} / \text{massa corporal total do animal de controlo})) \times 100.$$

Seguindo procedimentos essencialmente conforme acima descrito, o composto do Exemplo 74 revela a seguinte atividade no modelo de eficácia e seletividade *in vivo* de ratazana acima mencionado:

Dose (mg/kg/d), via	Peso LA % Eficácia versus controlo (GDX) (ANOVA, p<0,05)	Peso VS % Eficácia versus controlo (simulação) (ANOVA, p<0,05)	PALP % Eficácia versus controlo (GDX) (ANOVA, p<0,05)
3, p.o.	134	6	95
10, p.o.	195	8	116
30, p.o.	186	14	107
p.o. = via de administração oral LA = músculo <i>levator ani</i> ; VS = vesícula seminal GDX = gonadectomizado			

Modelos *In vivo* de Desordens associadas com perda óssea:

Para demonstrar que os compostos da presente invenção têm a capacidade para tratar desordens associadas com perda óssea, tais como osteoporose ou osteopenia, outros modelos animais bem conhecidos dos peritos na técnica podem ser empregues. Exemplos de tais modelos são proporcionados em Y. L. Ma *et al.*, *Japanese Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **23(Supl)** (2005) 62-68; Y. L. Ma *et al.*, *Endocrinology*, **144** (2003) 2008-2015; e K. Hanada *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.*, **26(11)** (2003) 1563-1569. É feita menção particular do Modelo de Ratazana Fêmea de Osteopenia por Deficiência de Estrogénio induzida por Ovariectomia, e do Modelo de Ratazana Macho de Osteopenia por Deficiência de Androgénio induzida por Orquiectomia.

Modelo de Osteopenia por Deficiência de Estrogénio induzida por Ovariectomia:

Ratazanas fêmeas Sprague Dawley virgens de seis meses de idade (Harlan Industries, Indianapolis IN), pesando cerca de 220 g, são alojadas com acesso *ad libitum* a alimento (TD 89222 com 0,5% de cálcio e 0,4% de fósforo, Teklad, Madison, WI) e água. Ovariectomias bilaterais (Ovx) são realizadas nos animais (exceto para os controlos operados simuladamente) que em seguida são aleatorizados em grupos de tratamento de 7-8 ratazanas por grupo. Cada ensaio tipicamente contém pelo menos 2 conjuntos de controlos, incluindo ovariectomizadas simuladas (Sham) e

controles ovariectomizados (Ovx) tratados com veículo. As ratas Ovx são autorizadas a perder osso durante 1 mês para estabelecer osteopenia antes do tratamento com composto de teste. Os compostos de teste são administrados oralmente via sondagem a animais Ovx durante 8 semanas. Como controlo positivo, PTH humano recombinante (1-38) (cerca de 10 µg/kg/d, subcutaneamente) pode ser dado a um subconjunto de animais Ovx. A seguir ao completamento do protocolo da testagem, «Quantitative computed tomographic» (QCT, Norland/Trates, Fort Atkinson, WI) é usado para analisar a densidade mineral óssea volumétrica (BMD, mg/cc) da vértebra lombar L-5 e do fémur. As análises biomecânicas da dobra de três pontos da meia haste femoral e carga até fratura do fémur proximal são realizadas usando uma máquina de testagem mecânica de material (modelo: 661.18c-01, MTS Corp, Minneapolis, MN) e analisando usando software TestWorks 4® (MTS Corp.).

Modelo de Osteopenia por Deficiência de Androgénio induzida por Orquiectomia:

Ratas machos Sprague Dawley de seis meses de idade (Harlan Industries, Indianapolis IN), pesando cerca de 485 g, são alojadas com acesso *ad libitum* a alimento (TD 89222 com 0,5% de cálcio e 0,4% de fósforo, Teklad, Madison, WI) e água. Orquiectomias bilaterais (Orx) são realizadas nos animais (exceto para os controlos operados simuladamente) que em seguida são aleatorizados em grupos de tratamento de 7-8 ratas por grupo. Cada ensaio

tipicamente contém pelo menos 2 conjuntos de controles, incluindo orquiectomizados simulados (Sham) e controles ovariectomizados (Orx) tratados com veículo. As ratazanas Ovx são autorizadas a perder osso durante 2 meses para estabelecer osteopenia antes do tratamento com composto de teste ser iniciado. Os compostos de teste são administrados oralmente via sondagem a animais Orx durante 8 semanas. Como controle positivo, PTH humano recombinante (1-38) (cerca de 10 µg/kg/d, subcutaneamente) pode ser dado a um subconjunto de animais Orx. A seguir ao completamento do protocolo da testagem, a BMD da vértebra e fêmur, bem como as análises biomecânicas do fêmur podem ser realizadas conforme descrito acima para o modelo de ratazana fêmea ovariectomizada. (Ver geralmente, Ma *et al.*, *JBMR*, **17** (2002) 2256-2264, e Turner *et al.*, *Bone* [Revisão] **14** (1993) 595-608).

Como será apreciado por um perito vulgar na técnica, os protocolos de modelo animal acima podem ser prontamente adaptados para uso em conjugação com os compostos e métodos da presente invenção.

As seguintes preparações e exemplos ilustram ainda a invenção e representam síntese típica dos compostos de Fórmula (I), incluindo quaisquer novos compostos, conforme descrito geralmente acima. Os reagentes e materiais de partida estão prontamente disponíveis para, ou podem ser prontamente sintetizados por, um perito vulgar na técnica. Deverá ser entendido que as Preparações e Exemplos

são estabelecidos para servirem de ilustração e não limitação, e que várias modificações podem ser feitas por um perito vulgar na técnica.

Conforme aqui usado, "TLC" refere-se a cromatografia de camada fina; "HPLC" refere-se a cromatografia líquida de alta eficiência; "GC/MS" refere-se a cromatografia gasosa-espectroscopia de massa; "LC-ES/MS" refere-se a cromatografia líquida-espectro de massa de ionização por eletrospray; " R_f " refere-se a fator de retenção; " R_t " ou " T_R " refere-se a tempo de retenção; " δ " refere-se a parte por milhão com referência a tetrametilsilano; "TFA" refere-se a ácido trifluoroacético; "THF" refere-se a tetra-hidrofurano; "DMF" refere-se a N,N-dimetilformamida; "DMSO" refere-se a dimetilsulfóxido; "MTBE" refere-se a éter terc-butílico e metílico; " PPh_3 " refere-se a trifenilfosfina; "DEAD" refere-se a azodicarboxilato de dietilo; "Pd-C" refere-se a paládio sobre carbono; $NaBH(OAc)_3$ refere-se a triacetoxi-hidretoborato de sódio; "Bn" refere-se a benzilo; " $BnNH_2$ " refere-se a benzilamina; "MeOH" refere-se a metanol; "EtOH" refere-se a etanol; "EtOAc" refere-se a acetato de etilo; "NBS" refere-se a N-bromossuccinimida; AIBN refere-se a 2,2'-azobisisobutironitrilo; "ee" refere-se a excesso enantiomérico.

A rotação ótica é determinada por técnicas padrão tais como o uso de um polarímetro. A configuração *R* ou *S* de compostos da invenção pode ser determinada por técnicas padrão tais como análise por raios X e correlação com tempo de retenção de HPLC quiral.

Em geral, os nomes para os compostos da presente invenção são proporcionados por ChemDraw® versão 7.0.1.

INTERMEDIÁRIO 1

(±)-2-(3-Oxo-ciclopentil)-isoindole-1,3-diona

Misturar ciclopentenona (100 g, 1,2 mol) e ftalimida (170 g, 1,2 mmol) em MeOH (900 mL) e agitar durante 18 h à temperatura ambiente. Agitar vigorosamente com um agitador mecânico e adicionar Na₂CO₃ aquoso 2 M (80 mL). Após aproximadamente 2 h, formar-se-á um precipitado branco espesso. Agitar à temperatura ambiente durante 48 h. Recolher o sólido branco por filtração a vácuo e lavar com metanol. Suspender o sólido em água (300 mL) e agitar durante 3 h. Recolher o sólido e secar num forno a vácuo a 40 °C durante a noite para dar 195 g (71%) do composto mencionado em título na forma dum sólido branco. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,85-7,77 (m, 4H), 4,90 (m, 1H), 2,67 (ddd, 1H, *J*=18,5, 6,2, 1,3 Hz), 2,54 (dd, 1H, *J*=18,5, 9,2 Hz), 2,45 (m, 1H), 2,32-2,21 (m, 3H); MS (*m/z*): 230 (M+1, fraco).

INTERMEDIÁRIO 2

(±)-2-(1,3-Dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indole-7-carbonitrilo

Misturar (±)-2-(3-oxo-ciclopentil)-isoindole-1,3-diona (12,7 g, 55,3 mmol) e 4-cianofenil-hidrazina-HCl

(8,53 g, 50,3 mmol) em HOAc (200 mL) e HCl 4 N dioxano (50 mL). Usando agitação mecânica, aquecer a reação a 90 °C durante 18 h, em seguida adicionar mais HCl 4 N dioxano (20 mL). Aquecer a reação a 100 °C durante 18 h. Diluir a mistura reacional com água (600 mL) e recolher um sólido preto por filtração a vácuo. Sujeitar a ultrassons o sólido com MeOH (200 mL), em seguida recolher e secar num forno a vácuo para dar 10,94 g (66%) de um sólido cinzento-castanho. MS (m/z): 328 ($M+1$), 326 ($M-1$).

INTERMEDIÁRIO 3

(±)-2-(7-Trifluorometoxi-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[*b*]indol-2-il)-isoindole-1,3-dionen

Misturar hidrocloreto de (4-trifluorometoxi-fenil)-hidrazina (1,5 g, 6,56 mmol) e (±)-2-(3-oxo-ciclopentil)-isoindole-1,3-diona em EtOH (20 mL) e aquecer em refluxo durante 14 horas. Concentrar a mistura reacional em vácuo e diluir o resíduo com Et₂O (150 mL). Colocar a mistura num banho ultrassónico durante 10 min, em seguida separar por filtração um sólido. Concentrar o filtrado para dar o produto cru. Purificar o material sobre gel de sílica (120 g) usando EtOAc 10-60%/hexanos para dar 520 mg (22%) do composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 11,22 (s, 1H), 7,85 (m, 4H), 7,38 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 6,96 (dd, 1H, J = 8,8, 1,3 Hz), 5,41 (m, 1H), 3,38-3,11 (m, 4H).

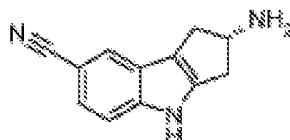
INTERMEDIÁRIO 4

**(±)-2-Amino-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indole-7-
-carbonitrilo**

Num balão de fundo redondo de três tubuladuras, equipado com um agitador mecânico, preparar uma mistura de THF (3100 mL) e etanol (550 mL). A esta mistura adicionar 2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indole-7-carbonitrilo cru (170 g, 0,52 mol) e agitar durante 15 min. Adicionar hidrato de hidrazina (90 mL, 1,9 mol) e agitar a mistura à temperatura ambiente durante 16 h. Verificar por LC/MS para confirmar que nenhum material de partida permanece. Filtrar a reação crua em vácuo e lavar o sólido com THF (2 × 200 mL). Recolher as águas-mães e remover o solvente sob vácuo. Purificar por filtração sobre gel de sílica (altura 1,5", almofada de SiO₂ muito larga) usando (NH₃ 2 M/MeOH)/CH₂Cl₂ (3-10%). Recolher as frações contendo o produto e remover o solvente. Adicionar acetonitrilo (180 mL) e refluxar a mistura durante 15 min e em seguida arrefecer até à temperatura ambiente. Recolher um sólido castanho por filtração e secar em vácuo durante a noite a 40 °C até dar o composto racémico mencionado em título, 55 g (60%). GC-MS: 198 (M+), 196 (M-);

NOTA: Neste ponto ou separar os enantiómeros da amina racémica ou continuar a síntese com material racémico e realizar uma separação por HPLC prep. quiral dos compostos finais.

INTERMEDIÁRIO 4a

(S)-2-Amino-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indole-7-carbonitrilo

Num balão de 2 L equipado com agitador mecânico e condensador, adicionar etanol (945 mL) e (±)-2-amino-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indole-7-carbonitrilo (40 g, 0,203 mmol). Agitar a mistura e aquecer a 60-65 °C até a dissolução completa ser alcançada. Adicionar ácido D-pirolutâmico (28,4 g, 0,192 mmol) e água (55 mL). Aquecer a mistura até refluxar durante 20 min. Arrefecer até 40-45 °C ao longo de 90 min. Agitar a 40-45 °C durante uma hora, e em seguida arrefecer até 24 °C ao longo de 2 h. Agitar a esta temperatura durante duas horas adicionais. Isolar um sólido cristalino por filtração e lavar com uma mistura de EtOH/água (95:5) (3 × 50 mL). Secar o sólido em vácuo a 50 °C durante a noite para dar 23 g de sal de ácido pirolutâmico.

Isolamento da base livre: Adicionar o sal de ácido pirolutâmico a água (150 mL) e agitar até a dissolução completa ser alcançada. Filtrar através de uma almofada de terra de diatomáceas. Recolher a solução aquosa e ajustar o pH a 9 adicionando amônia concentrada aquosa. Recolher um sólido esbranquiçado por filtração e secar em

vácuo a 50 °C durante a noite para dar 13,5 g (35%) de (*S*)-2-amino-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indole-7-carbonitrilo, $\geq 94\%$ ee (coluna, Chiracel OJ (4,6 × 250 mm; 10 μ m); solvente, EtOH 20%/(dimetiletilamina 0,2%/hexanos), verificado contra mistura racêmica). Rotação específica: $[\alpha]_D^{25} -68,3^\circ$ (MeOH).

INTERMEDIÁRIO 4b

(*R*)-2-amino-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indole-7-carbonitrilo

Preparar o composto mencionado em título essencialmente conforme descrito para o Intermediário 4a, empregando ácido L-pirotglutâmico. O produto (97% ee) tem um resultado de rotação específica: $[\alpha]_D^{25} +63^\circ$ (EtOH).

INTERMEDIÁRIO 5

($\pm$)-7-Trifluorometoxi-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-ilamina

Preparar essencialmente conforme descrito para o Intermediário 4, usando ($\pm$)-2-(7-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-isoindole-1,3-dionano. MS (*m/z*): 257 (M+1), 255 (M-1).

INTERMEDIÁRIO 6

Éster de isopropilo do ácido ($\pm$)-(7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-carbâmico

Sob azoto, misturar ($\pm$)-2-amino-1,2,3,4-tetra-hi-

dro-ciclopenta[*b*]indole-7-carbonitrilo (7,0 g, 35,5 mmol) com diisopropiletilamina (7,4 mL, 42,6 mmol) em CH₂Cl₂ (70 mL). Adicionar cloroformato de isopropilo (1,0 M em tolueno, 42,6 mL, 42,6 mmol) e agitar durante a noite à temperatura ambiente. Diluir com água (100 mL) e éter etílico (50 mL), agitar durante 10 min e recolher o sólido. Após secagem, obtêm-se 7,42 g (61%) do composto mencionado em título na forma de um sólido acastanhado. MS (*m/z*): 284 (*M*+1), 282 (*M*-1).

Preparar os intermediários no Quadro 1 essencialmente conforme descrito para a preparação do Intermediário 6 usando os apropriados cloreto de ácido, cloroformato, ou dicarbonato de dialquilo, com trietilamina e diisopropil-etilamina como base intermutável.

QUADRO 1

Intermediário	Nome Químico	MS (<i>m/z</i>)
7	(±)-N-(7-Ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[<i>b</i>]indol-2-il)-isobutiramida	268 (<i>M</i> +1) 266 (<i>M</i> -1)
8	(7-Ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[<i>b</i>]indol-2-il)-amida do ácido (±)-ciclopropanocarboxílico	266 (<i>M</i> +1) 264 (<i>M</i> -1)
9	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido (±)-N-(7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[<i>b</i>]indol-2-il)-carbâmico	Sem dados

(continuação)

Intermediário	Nome Químico	MS (m/z)
10	Éster de isopropilo do ácido (±)-N-(7-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	343 (M+1)
11	Éster de etilo do ácido (±)-N-(7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	270 (M+1) 268 (M-1)
12	(7-Ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-amida do ácido (R)-ciclopropanocarboxílico	Sem dados
13	(7-Ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-amida ácido (S)-ciclopropanocarboxílico	Sem dados
14	Éster de isopropilo do ácido (R)-(7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	284 (M+1) 282 (M-1)
15	Éster de isopropilo do ácido (S)-(7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	284 (M+1) 282 (M-1)
16	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido (R)-N-(7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	296 (M-1)
17*	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido (S)-(7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	Sem dados
*Alternativamente, obter o Intermediário 17 por cromatografia quiral do Intermediário 9.		

INTERMEDIÁRIO 18

**(±)-N-[7-(Metoxiimino-metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-
-ciclopenta[b]indol-2-il]-isobutiramida**

Misturar (±)-N-[7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-isobutiramida (5 g, 18,7 mmol) e catalisador de Al-Ni (15 g) em água/ácido fórmico 96% 1/10 (110 mL). Refluxar durante 18 h, adicionar catalisador de Al-Ni (13 g) e refluxar outras 5 h. Arrefecer e diluir com MeOH e separar por filtração os inorgânicos. Concentrar o filtrado, adicionar EtOH (200 mL) e sujeitar a ultrassons durante 15 min. Filtrar o material insolúvel e à solução de aldeído cru adicionar O-metoxiamina-HCl (120 mmol) dissolvido em água (25 mL) e tornar a mistura básica (pH = 9-12) com NaOH 5,0 N. Agitar à temperatura ambiente durante 18 h e remover a maior parte do solvente sob pressão reduzida. Misturar o resíduo com água e sujeitar a ultrassons durante 30 min. Isolar 4,39 g dum sólido castanho. Purificar o material sobre gel de sílica usando EtOAc 30-100%/hexano para dar 530 mg (10%) de composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo pálido. MS (*m/z*): 300 (*M*+1), 298 (*M*-1).

INTERMEDIÁRIO 19

**(R)-N-[7-(Metoxiimino-metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-
ciclopenta[b]indol-2-il]-2,2-dimetil-propionamida**

Combinar diclorometano (15 mL) e éster de *terc*-

-butilo do ácido (*R*)-[7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclo-penta[*b*]indol-2-il]-carbâmico (2 g, 6,73 mmol) e agitar durante 10 min sob azoto à temperatura ambiente. Adicionar hidreto de diisobutilalumínio (solução 1 M em cloreto de metileno, 14,1 mL; 14,1 mmol) gota a gota ao longo de 15 min. Adicionar acetato de etilo (30 mL) à mistura reacional e agitar à temperatura ambiente durante 1 h. Adicionar uma solução aquosa 20% de tartarato de sódio (30 mL) e agitar durante 1 h à temperatura ambiente. Separar a camada orgânica e extrair a camada aquosa com acetato de etilo (2 × 15 mL). Combinar e secar (Na₂SO₄) as camadas orgânicas, filtrar e concentrar para dar 2,2 g de éster de *terc*-butilo do ácido [(*R*)-7-formil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il]-carbâmico. Purificar por cromatografia sobre gel de sílica usando cloreto de metileno/acetona (95/5) para dar 1,3 g (64%). MS (*m/z*): 301 (*M*+1).

A um balão de fundo redondo de 100 mL adicionar éster de *terc*-butilo do ácido [(*R*)-7-formil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il]-carbâmico (1,00 g; 3,33 mmol), etanol (10 mL), carbonato de potássio (552 mg, 4 mmol), e hidrocloreto de *O*-metil-hidroxilamina (334 mg; 4,0 mmol). Agitar a mistura à temperatura ambiente durante 1 h. Remover o solvente em vácuo e adicionar água (15 mL). Agitar a mistura 30 min e filtrar para dar 790 mg (72%). MS (*m/z*): 330 (*M*+1).

INTERMEDIÁRIO 20

2-Bromometil-6-fluoro-piridina

Adicionar NBS (35,6 g, 0,20 mol) a uma solução de 6-fluoro-2-metil-piridina (20 mL, 0,19 mol) em EtOAc (400 mL) à temperatura ambiente. Quando a temperatura alcança 45 °C, adicionar AIBN (400 mg, 2,4 mmol). Aquecer a mistura a 65 °C durante 6 h, em seguida arrefecer até à temperatura ambiente e adicionar hexano (1 L). Remover o precipitado branco por filtração e lavar o sólido com hexano/EtOAc (1:1). Lavar o filtrado com pequenas quantidades de Na₂S₂O₃, NaHCO₃ e água salgada aquosos. Secar os orgânicos (Na₂SO₄), filtrar, em seguida remover a maior parte do solvente sob vácuo à temperatura ambiente. Transferir a restante solução para um dispositivo de destilação. Remover o restante solvente por destilação à pressão atmosférica, seguido pelo material de partida que não reagiu a 80 mm (p.e. ca. 70 °C; 11,2 g) e em seguida o produto mencionado em título a 1 mm (p.e. ca. 75 °C; 12,1 g, 32%). NMR (300 MHz; CDCl₃): 7,82 (1H; dd); 7,35 (1H; dd); 6,90 (1H; dd); 4,50 (2H; s).

INTERMEDIÁRIO 21

2-(3-Bromometil-piridin-2-il)-isoindole-1,3-diona

Preparar o composto mencionado em título usando o método conforme descrito por S. Goswami, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **111** (1989) 3425-3426, e conforme exemplificado por P. Graczyk, WO 2004/013139, 2004, partindo com 2-amino-3-picolina e anidrido ftálico, seguido por bromação com

NBS, para produzir o produto com rendimento de 33% na forma dum sólido branco. MS (m/z): 317, 319 ($M+1$).

INTERMEDIÁRIO 22

3-Bromometil-isotiazole

Preparar 3-metilisotiazole a partir de hidrocloreto de 5-amino-3-metilisotiazole comercialmente disponível pelo procedimento de D. Buttimore *et al.*, *J. Chem. Soc.*, (1963) 2032-2039. Refluxar uma mistura de 3-metilisotiazole (3,61 g, 36,6 mmol), N-bromossuccinimida (6,8 g, 38,2 mmol) e 1,1-azobis(ciclo-hexanocarbonitrilo) (0,18 g, 0,73 mmol) em CCl_4 (100 mL) durante 18 h. Arrefecer e remover o produto secundário succinimida por filtração. Concentrar o filtrado e purificar usando cromatografia sobre gel de sílica com EtOAc/hexano (1/5) para proporcionar 2,78 g (42,9%) do produto. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 4,59 (s, 2H).

INTERMEDIÁRIO 23

5-Bromo-3-bromometil-isotiazole

Preparar 5-bromo-3-metilisotiazole de acordo com o método de A. Adams, R. Slack, *J. Chem. Soc.*, (1959) 3061-3072. Preparar o composto mencionado em título conforme essencialmente descrito para o Intermediário 22 usando NBS e 5-bromo-3-metilisotiazole.

INTERMEDIÁRIO 24

2-Bromometil-6-difluorometil-piridina

Lentamente adicionar trifluoreto de bis-(2-metoxietil)aminoenxofre (9,2 mL, 50 mmol) a 6-metil-2-piridinacarboxaldeído (2,6 g, 21,5 mmol) em CH₂Cl₂ (25 mL). Após 18 h, verter cuidadosamente num copo de boca larga contendo NaHCO₃ saturado (300 mL). Agitar com água/CH₂Cl₂ e separar. Secar a camada orgânica (Na₂SO₄) e concentrar para dar 2,11 g de óleo castanho. Purificar sobre gel de sílica (EtOAc 50%/hexano) para dar 1,16 g (38%) de 2-metil-6-difluorometil-piridina na forma de um óleo amarelo-castanho. Dissolver (1,0 g, 7 mmol) em CCl₄ (30 mL) e adicionar NBS (1,2 g, 6,8 mmol) e AIBN (100 mg). Refluxar durante 4 h, filtrar e concentrar. Purificar o resíduo resultante sobre gel de sílica usando EtOAc 5-10%/hexano ao longo de 30 min para proporcionar 670 mg (43%). GC/MS 221+223.

INTERMEDIÁRIO 25

2-Clorometil-3-cloropirazina

Preparar o composto mencionado em título usando o procedimento de cloração como essencialmente descrito por G. E. Jeromin *et al.*, DE 3519364, 1986, e M. G. N. Russell *et al.*, *J. Med. Chem.*, **48** (2005) 1367-1383. Dissolver 2-metil-3-cloropirazina (24,3 g, 189 mmol) em CHCl₃ (100 mL). Adicionar benzamida (100 mg, 0,8 mmol) e aquecer até refluxar. Ao refluxar, adicionar ácido tricloroiso-cianúrico sólido (17,6 g, 75,6 mmol) e continuar a refluxar

durante 96 h. Arrefecer e filtrar através de 200 g de gel de sílica, eluindo com cloreto de metileno. Purificar por cromatografia sobre gel de sílica usando um gradiente de clorofórmio 35%/hexano até clorofórmio 60%/hexano ao longo de uma hora. Obter o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor, 5,39 g de composto mencionado em título puro e 9,4 g que é >70% do produto desejado. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,50 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 8,37 (d, 1H, $J=2,6$ Hz), 4,80 (s, 2H), 2,50 (s, 3H); GC/MS $M = 162+164$.

Preparar os Intermediários 26-29 essencialmente seguindo o procedimento descrito para o Intermediário 25 usando 2,3-dimetilpirazina, 2-cloro-4-metilpiridina, 2-metiltiazole e 3-metilpiridazina.

Intermediário número	Nome Químico
26	2-Clorometil-3-metil-pirazina
27	2-Cloro-4-clorometil-piridina
28	2-Clorometiltiazole
29	3-Clorometil-piridazina

Preparar os Intermediários 30 e 31 seguindo essencialmente o procedimento conforme descrito por G. R. Newkome *et al.*, *Synthesis* (1984) 676-679, usando 2-metil-pirazina e 2,5-dimetilpirazina e N-clorossuccinimida (NCS).

30	2-Clorometilpirazina
31	2-Clorometil-5-metil-pirazina

INTERMEDIÁRIO 32

Ácido [1,2,5]tiadiazole-3-carboxílico

Preparar o composto mencionado em título de acordo com o procedimento de L. M. Weinstock *et al.*, *J. Org. Chem.*, **32** (1967) 2823-2828.

INTERMEDIÁRIO 33

[1,2,5]Tiadiazol-3-ilmetanol

Misturar ácido [1,2,5]tiadiazole-3-carboxílico (6,00 g, 46,1 mmol) e cloreto de oxalilo (11,7 g, 8,04 mL, 92,2 mmol) em CH₂Cl₂ (150 mL). A esta pasta heterogênea, adicionar 10 gotas de DMF e agitar à temperatura ambiente. A mistura reacional borbulhará e gradualmente torna-se translúcida dentro de uma hora. Após uma hora, concentrar a mistura reacional em vácuo para dar o cloreto de ácido na forma de um óleo castanho.

Dissolver o cloreto de ácido em EtOH (50 mL) e agitar à temperatura ambiente durante uma hora, em seguida concentrar em vácuo para dar o éster de etilo na forma de um óleo castanho.

Dissolver o éster de etilo em THF (100 mL) e adicionar LiBH₄ (solução 2,0 M em THF, 46,1 mL, 92,2 mmol). Agitar a mistura reacional à temperatura ambiente durante 18 h. Verter a mistura reacional em NH₄Cl aquoso (400 mL) e extrair em EtOAc (3 × 150 mL). Secar os orgânicos (MgSO₄) e concentrar em vácuo para dar 4,41 g de produto cru na forma

de um óleo amarelo. Purificar sobre gel de sílica (40 g) usando EtOAc 30%/hexanos para dar 3,71 g (69%) do composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 5,00 (s, 2H).

INTERMEDIÁRIO 34

Éster de [1,2,5]tiadiazol-3-ilmetilo do ácido metanossulfônico

Preparar o composto mencionado em título de acordo com o procedimento de H. Yamamoto *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **9** (2001) 465-475.

INTERMEDIÁRIO 35

3-Hidroximetil-4,5-dicloroisotiazole

Adicionar LiBH_4 (2,0 M em THF, 10 mL, 20 mmol) a uma solução de éster de metilo do ácido 4,5-dicloro-isotiazole-3-carboxílico (2,1 g, 10 mmol) em THF (60 mL). Agitar à temperatura ambiente durante uma hora e em seguida arrefecer até 0 °C. Cuidadosamente extinguir a mistura reacional com água (10 mL), em seguida NH_4Cl aquoso saturado (50 mL). Extrair em EtOAc (100 mL), em seguida secar (MgSO_4), filtrar e concentrar os orgânicos para dar 540 mg de produto cru na forma de um xarope laranja. Purificar o xarope sobre gel de sílica (40 g) usando EtOAc 5-30%/hexanos para dar 310 mg (17%) do composto mencionado em título na forma dum sólido branco. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 5,55 (t, 1H, $J=5,9$ Hz), 4,52 (d, 2H, $J=6,2$ Hz).

INTERMEDIÁRIO 36

2-Cloro-4-hidroximetiltiazole

Preparar éster de etilo do ácido 2-cloro-tiazole-4-carboxílico essencialmente conforme descrito por H. Erlenmeyer *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, **27** (1944) 1432-1436. Preparar o composto mencionado em título seguindo essencialmente o procedimento conforme descrito para o Intermediário 35, usando éster de etilo do ácido 2-cloro-tiazole-4-carboxílico. MS (m/z): 150 (M+1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,16 (t, 1H, $J=1,0$ Hz), 4,75 (d, 2H, $J=0,9$ Hz), 2,48 (s, 1H).

INTERMEDIÁRIO 37

Éster de etilo do ácido 2-amino-5-metil-tiazole-4-carboxílico

Preparar o composto mencionado em título de acordo com o procedimento de J.-P. Hénichart *et al.*, *Heterocycles*, **32** (1991) 693-701.

INTERMEDIÁRIO 38

Éster de etilo do ácido 5-metil-tiazole-4-carboxílico

Num balão de fundo redondo de 3 tubuladuras misturar éster de etilo do ácido 2-amino-5-metil-tiazole-4-carboxílico (62,9 g, 338 mmol) e THF (630 mL). Aquecer até refluxar e tratar a mistura reacional com nitrito de isoamilo (52,6 g, 60,1 mL, 449 mmol) gota a gota. No

completamento da adição, agitar a reação em refluxo durante 1 h, em seguida concentrar a mistura reacional por evaporação rotativa (alto vácuo) para dar 70 g de produto cru na forma de um óleo laranja espesso. Purificar sobre gel de sílica (400 g, EtOAc 20-45%/hexanos) para produzir 39,47 g (68%) do composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo. LC-ES/MS m/z 172 (M+1), T_R = 1,5 min.

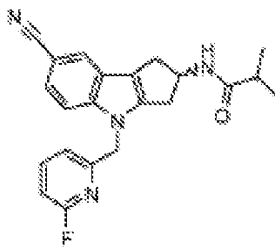
INTERMEDIÁRIO 39

Éster de etilo do ácido 5-bromometil-tiazole-4-carboxílico

Aquecer até refluxar uma mistura de éster de etilo do ácido 5-metil-tiazole-4-carboxílico (4,87 g, 28,5 mmol) e N-bromossuccinimida (5,06 g, 28,5 mmol) em CCl_4 (100 mL) por irradiação com uma lâmpada de luz "sol" de tungstênio de 275 watt. Após 3 h, arrefecer até à temperatura ambiente e separar por filtração um sólido acastanhado. Concentrar o filtrado por evaporação rotativa para dar 6,42 g de produto cru na forma dum óleo laranja. Purificar sobre gel de sílica [115 g, (NH_3 2 N 0-15%/MeOH) / (CH_2Cl_2 /hexanos 1:1)] para dar 3,61 g (51%) do composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo. LC-ES/MS m/z 250, 252 (M+1), T_R = 2,0 min (86%). Material de partida: m/z 172 (M+1), T_R = 1,7 min (14%).

EXEMPLO 1

(±)-N-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidrociclo-penta[b]indol-2-il]isobutiramida



Misturar (±)-N-(7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ci-clopenta[b]indol-2-il)-isobutiramida (6,28 g, 18,8 mmol), 6-fluoro-2-bromometilpiridina (3,93 g, 20,7 mmol), e Cs_2CO_3 (12,25 g, 37,6 mmol) em DMF (25 mL). Aquecer a reação a 50 °C durante 18 h. Arrefecer, diluir com EtOAc e lavar com água (3 × 200 mL). Secar a camada orgânica (MgSO_4) e concentrar para dar 7,1 g de material cru. Purificar por cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc 5-20%/CH₂Cl₂). Obter 4,0 g (56%) sólido amarelo acastanhado. MS (m/z): 377 (M+1), 375 (M-1).

EXEMPLO 1a e 1b

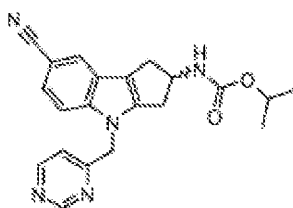
(R)- e (S)-N-[7-ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-isobutiramida

Separar enantiômeros do Exemplo 1 por cromatografia quiral usando Chiralpak AD-H (MeOH).

Isômero 1 (R): 1,67 g 99% ee, HPLC: $R_t = 3,44$ (96,5%), ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,22 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,96-7,88 (m, 2H), 7,62 (d, 1H, $J=8,3$ Hz), 7,38 (dd, 1H, $J=8,4, 1,8$ Hz), 7,07 (td, 2H, $J=10,9, 3,9$ Hz), 5,44 (dd, 2H, $J=19,2, 16,5$ Hz), 4,86 (m, 1H), 3,28-3,12 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 0,97 (t, 6H, $J=6,4$ Hz). **Isômero 2 (S):** 1,45 g 98,9% ee, HPLC: $R_t=3,44$ min (100%), ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) é idêntico ao do Isômero 1.

EXEMPLO 2

Éster de isopropilo do ácido (±)-(7-ciano-4-pirimidin-4-il-metil-1,2,3,4-tetra-hidrociclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico

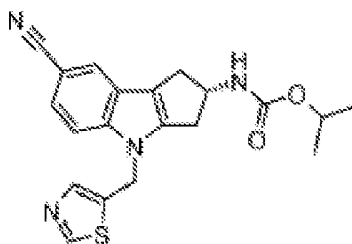


A uma suspensão de pirimidin-4-ilmetanol (250 mg, 2,27 mmol) em CH_2Cl_2 (12 mL), adicionar N,N-diisopropil-etilamina (475 mg, 640 μL , 3,68 mmol) e arrefecer até 0 °C sob azoto. Adicionar cloreto de metanossulfonilo (275 mg, 186 μL , 2,40 mmol) e aquecer até à temperatura ambiente. Após agitação à temperatura ambiente durante 1 h, carregar a mistura reacional num cartucho de extração de fase sólida Varian ChemElut CE 1005 (número de parte Varian 12198006) o qual foi pré-tratado com água (2 mL). Eluir CH_2Cl_2 (30 mL) através do cartucho, recolhendo e concentrando o eluente orgânico. Adicionar DMF ao eluente, e concentrar em vácuo para dar uma solução em DMF do mesilato. A esta solução, adicionar éster de isopropilo do ácido (±)-(7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidrociclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico (495 mg, 1,75 mmol), Cs_2CO_3 (1,14 g, 3,5 mmol) e DMF (10 mL). Aquecer a mistura a 50 °C durante 18 h num recipiente vedado. Diluir a reação com EtOAc (100 mL) e lavar os orgânicos com água (3 x 60 mL). Secar a camada orgânica sobre MgSO_4 , filtrar e concentrar para dar 631 mg

do produto cru na forma dum óleo vermelho. Purificar o óleo em 40 g de gel de sílica [EtOAc 40-90%/(CH₂Cl₂ e 1:1/hexanos)] para dar 487 mg (74%) do composto mencionado em título na forma dum sólido branco. LCMS 92% @ 4,34 min (*m/z*): 376 (M+1), 374 (M-1), 420 (M+HCO₂⁻).

EXEMPLO 3

Éster de isopropilo do ácido (*S*)-7-(ciano-4-tiazol-5-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-carbâmico



Adicionar N,N-diisopropiletilamina (2,39 g, 3,2 mL, 18,5 mmol) e cloreto de metanossulfonilo (1,27 g, 864 µL, 11,1 mmol) a uma solução arrefecida (0 °C) de 5-(hidroximetil)tiazole (1,22 g, 10,6 mmol) em CH₂Cl₂ (50 mL) sob azoto. Agitar a reação à temperatura ambiente durante 18 h. Adicionar água (30 mL), separar as camadas, e secar os orgânicos sobre MgSO₄. Filtrar e adicionar DMF (10 mL) à camada orgânica. Concentrar sob vácuo deixando a solução do mesilato em DMF. A esta solução, adicionar mais DMF (40 mL), éster de isopropilo do ácido (*S*)-7-(ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-carbâmico (2,50 g,

8,82 mmol) e Cs_2CO_3 (5,57 g, 17,6 mmol). Agitar à temperatura ambiente durante 72 h. Diluir a mistura reacional com EtOAc (300 mL), lavar os orgânicos com água (3 × 130 mL) e em seguida água salgada (100 mL). Secar (MgSO_4), filtrar e concentrar os orgânicos para dar 3,8 g de produto cru na forma de um óleo amarelo. Purificar sobre gel de sílica [120 g, EtOAc 30-60%/(CH_2Cl_2 /hexanos 1:1)] para dar 2,22 g (66%) do composto mencionado em título na forma dum sólido branco. LCMS 100% @ 4,46 min (m/z) 381 ($\text{M}+\text{H}$), 425 ($\text{M}+\text{HCO}_2^-$).

Usar o procedimento conforme descrito acima nos Exemplos 2 ou 3 para converter os seguintes álcoois aos mesilatos: 2-hidroximetilpirimidina, 3-hidroximetil-4,5-dicloroisotiazole, 2-cloro-4-hidroximetiltiazole, 2-hidroximetiltiazole e 5-hidroximetiltiazole.

Usando o 1,2,3,4-tetra-hidrociclopenta[b]indole apropriadamente substituído, preparar os Exemplos 4-53 e os Intermediários 40-41, no Quadro 2, essencialmente de acordo com os procedimentos descritos nos Exemplos 1 e 2, usando o haleto de heteroarilmetilo ou mesilato de heteroarilmetilo apropriado, que foram descritos acima ou estão comercialmente disponíveis. Preparar o material quiral a partir do 1,2,3,4-tetra-hidrociclo-penta[b]indole quiral correspondente preparado acima ou separar o material racémico conforme essencialmente descrito nos Exemplo 1a e 1b.

QUADRO 2

Intermediário	Nome Químico	MS (<i>m/z</i>)
4	Éster de isopropilo do ácido (<i>R</i>)- -[7-ciano-4-(6-fluoro-piridin-2- -ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[<i>b</i>]indol-2-il]-carbâmico	393 (<i>M</i> +1)
5	Éster de isopropilo do ácido (<i>S</i>)- -[7-ciano-4-(6-fluoro-piridin-2- -ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[<i>b</i>]indol-2-il]-carbâmico	393 (<i>M</i> +1)
6*	Éster de isopropilo do ácido ($\pm$)- -[7-ciano-4-(3-hidroxi-piridin-2- -ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[<i>b</i>]indol-2-il]-carbâmico	391 (<i>M</i> +1)
7	Éster de etilo do ácido ($\pm$)-(7- -ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4- -tetra-hidro-ciclopenta[<i>b</i>]indol-2- -il)-carbâmico	361 (<i>M</i> +1)
8	Éster de isopropilo do ácido ($\pm$)- -[7-ciano-4-(6-difluorometil- -piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra- -hidro-ciclopenta[<i>b</i>]indol-2-il]- -carbâmico	425 (<i>M</i> +1)
9	Éster de isopropilo do ácido ($\pm$)- -(7-ciano-4-tiazol-4-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [<i>b</i>]indol-2-il)-carbâmico	381 (<i>M</i> +1), 425 (<i>M</i> +HCO ₂ ⁻)

(continuação)

Intermediário	Nome Químico	MS (m/z)
10	Éster de isopropilo do ácido (±)- -[7-ciano-4-(2-metil-tiazol-4- -ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	395 (M+1), 439 (M+HCO ₂ ⁻)
11	Éster de isopropilo do ácido (±)- -(7-ciano-4-pirimidin-2-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	376 (M+1)
12	Éster de isopropilo do ácido (±)- -[4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-7- -trifluorometoxi-1,2,3,4-tetra- -hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]- -carbâmico	452 (M+1), 496 (M+HCO ₂ ⁻)
13	Éster de isopropilo do ácido (±)- -(7-ciano-4-pirazin-2-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	376 (M+1), 420 (M+HCO ₂ ⁻)
14**	Éster de etilo do ácido (R)-(7- -ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4- -tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2- -il)-carbâmico	361 (M+1)
15**	Éster de etilo do ácido (S)-(7- -ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4- -tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2- -il)-carbâmico	361 (M+1)

(continuação)

Intermediário	Nome Químico	MS (m/z)
16	Éster de etilo do ácido (±)-(7-ciano-4-tiazol-4-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico	367 (M+1), 411 (M+HCO ₂ ⁻)
17	Éster de isopropilo do ácido (±)-(7-ciano-4-piridazin-3-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico	367 (M+1), 411 (M+HCO ₂ ⁻)
18	Éster de etilo do ácido (±)-(7-ciano-4-pirazin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico	367 (M+1), 411 (M+HCO ₂ ⁻)
19	Éster de isopropilo do ácido (±)-[4-(5-bromo-isotiazol-3-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	459, 461 (M+1)
20	Éster de isopropilo do ácido (±)-(7-ciano-4-isotiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico	381 (M+1)
21	Éster de isopropilo do ácido (±)-[4-(2-cloro-tiazol-4-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	415 (M+1), 459 (M+HCO ₂ ⁻)

(continuação)

Intermediário	Nome Químico	MS (m/z)
22	Éster de isopropilo do ácido (R)- -(7-ciano-4-pirazin-2-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	376 (M+1), 420 (M+HCO ₂ ⁻)
23	Éster de isopropilo do ácido (S)- -(7-ciano-4-pirazin-2-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	376 (M+1), 420 (M+HCO ₂ ⁻)
24	Éster de isopropilo do ácido (R)- -(7-ciano-4-tiazol-4-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	381 (M+1), 425 (M+HCO ₂ ⁻)
25	Éster de isopropilo do ácido (S)- -(7-ciano-4-tiazol-4-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	381 (M+1), 425 (M+HCO ₂ ⁻)
26	Éster de isopropilo do ácido (R)- -(7-ciano-4-pirimidin-4-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	376 (M+1), 374 (M-1)
27	Éster de isopropilo do ácido (S)- -(7-ciano-4-pirimidin-4-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	376 (M+1), 374 (M-1)

(continuação)

Intermediário	Nome Químico	MS (m/z)
28	Éster de isopropilo do ácido (±)- -[7-ciano-4-(3-metil-pirazin-2- -ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	390 (M+1), 412 (M+Na)
29	Éster de isopropilo do ácido (±)- -[4-(2-cloro-pirimidin-4-ilmetil)- -7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	410 (M+1)
30	Éster de isopropilo do ácido (±)- -[7-ciano-4-(4,5-dicloro-isotiazol- -3-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	449 (M+1) 447 (M-1)
31	Éster de isopropilo do ácido (±)- -(7-ciano-4-tiazol-2-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	381 (M+1), 403 (M+Na)
32	Éster de isopropilo do ácido (±)- -(7-ciano-4-tiazol-5-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	381 (M+1), 425 (M+HCO ₂ ⁻)
33	Éster de isopropilo do ácido (±)- -[4-(3-cloro-pirazin-2-ilmetil)-7- -ciano-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	410 (M+1), 408 (M-1)

(continuação)

Intermediário	Nome Químico	MS (m/z)
34	Éster de isopropilo do ácido (±)- -(7-ciano-4-[1,2,5]tiadiazol-3- -ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico	382 (M+1)
35	Éster de isopropilo do ácido (±)- -[7-ciano-4-(6-metil-pirazin-2- -ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	390 (M+1)
36	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido (±)- -(7-ciano-4-pirazin-2-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	390,2 (M+1)
37	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido (±)- -(7-ciano-4-isotiazol-3-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	395 (M+1)
38	Éster de isopropilo do ácido (S)- -(7-ciano-4-isotiazol-3-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	381 (M+1), 425 (M+HCO ₂ ⁻)
39	Éster de isopropilo do ácido (S)- -(7-ciano-4-tiazol-2-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	381 (M+1), 425 (M+HCO ₂ ⁻)

(continuação)

Intermediário	Nome Químico	MS (m/z)
40	Éster de isopropilo do ácido (S)- -(7-ciano-4-[1,2,5]tiadiazol-3- -ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico	382 (M+1), 426 (M+HCO ₂ ⁻)
41	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido (R)- -(7-ciano-4-isotiazol-3-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	395 (M+1)
42	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido (S)- -(7-ciano-4-isotiazol-3-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	395 (M+1)
43**	Éster de etilo do ácido (S)-(7- -ciano-4-isotiazol-3-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	367 (M+1)
44	Éster de isopropilo do ácido (S)- -(7-ciano-4-tiazol-5-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	381 (M+1), 425 (M+HCO ₂ ⁻)
45	Éster de isopropilo do ácido (S)- -[4-(5-bromo-isotiazol-3-ilmetil)- -7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	459, 461 (M+1)

(continuação)

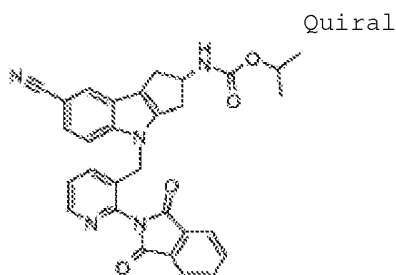
Intermediário	Nome Químico	MS (m/z)
46	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido (<i>R</i>)- -[4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-7- -(metoxiimino-metil)-1,2,3,4-tetra- -hidro-ciclopenta[<i>b</i>]indol-2-il]- -carbâmico	439 (M+1)
47	Éster de isopropilo do ácido (<i>S</i>)- -[4-(3-cloro-pirazin-2-ilmetil)-7- -ciano-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[<i>b</i>]indol-2-il]-carbâmico	410 (M+1), 408 (M-1)
48**	Éster de etilo do ácido (<i>S</i>)-(7- -ciano-4-[1,2,5]tiadiazol-3- -ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[<i>b</i>]indol-2-il)-carbâmico	403 (M+1)
49	[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2- -ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[<i>b</i>]indol-2-il]-amida do ácido (±)-ciclopropanocarboxílico	375 (M+1)
50	(±)-N-(7-Ciano-4-piridin-2-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [<i>b</i>]indol-2-il)-isobutiramida	359 (M+1)
51	(±)-N-[4-(6-Fluoro-piridin-2-il- metil)-7-(metoxiimino-metil)- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[<i>b</i>]- indol-2-il]-isobutiramida	409 (M+1)

(continuação)

Intermediário	Nome Químico	MS (<i>m/z</i>)
52	[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[<i>b</i>]indol-2-il]-amida do ácido (<i>R</i>)-ciclopropanocarboxílico	375 (<i>M</i> +1), 419 (<i>M</i> +HCO ₂ ⁻)
53	[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[<i>b</i>]indol-2-il]-amida do ácido (<i>S</i>)-ciclopropanocarboxílico	375 (<i>M</i> +1), 419 (<i>M</i> +HCO ₂ ⁻)
Intermediário 40	Éster de isopropilo do ácido (<i>S</i>)-{7-ciano-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[<i>b</i>]indol-2-il}-carbâmico	520 (<i>M</i> +1)
Intermediário 41***	Éster de etilo do ácido 5-((<i>S</i>)-7-ciano-2-isopropoxycarbonilamino-2,3-di-hidro-H-ciclopenta[<i>b</i>]indol-4-ilmetil)-tiazole-4-carboxílico	LC-ES/MS <i>m/z</i> 453 (<i>M</i> +1), 451 (<i>M</i> -1), <i>T_R</i> = 2,4 min
* O hidrobrometo de 2-bromometil-3-hidroxipiridina está comercialmente disponível em Lancaster Synthesis. ** Obter o exemplo mostrado por separação quiral do produto racémico, de acordo com o procedimento geralmente delineado para o Exemplo 1a, 1b. *** Correr a reação à temperatura ambiente.		

PROCEDIMENTO ALTERNATIVO PARA O INTERMEDIÁRIO 40

Éster de isopropilo do ácido {(S)-7-ciano-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il}-carbâmico

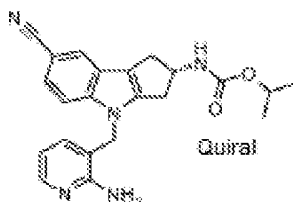


Dissolver éster de isopropilo do ácido (S)-(7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico (20 g, 70,59 mmol; ee>98%, 2° isômero na Chiracel OJ, DMEA 0,2% em hexano/EtOH [80:20]) em dimetilsulfóxido (160 mL) e adicionar 2-(3-bromometil-piridin-2-il)-isoindole-1,3-diona (29,8 g, 84,71 mmol). Agitar a mistura até uma solução límpida ser obtida. Adicionar carbonato de cézio (46,4 g, 141,18 mmol) e dimetilaminopiridina (875,5 mg, 7,06 mmol) numa porção. Agitar a mistura resultante a 22/24 °C durante 2 h. Adicionar a mistura a água (1,4 L). Agitar a suspensão resultante durante 30 min e filtrar. Lavar o bolo resultante com água (100 mL). Dissolver o sólido húmido isolado em diclorometano (750 mL) e separar a camada orgânica. Lavar a camada orgânica com água salgada e evaporar o solvente orgânico. Purificar o material resultante por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo

com hexanos/acetona/CH₂Cl₂ (3/1/1) para se obterem 24 g (58%). MS (*m/z*): 520 (M+1).

EXEMPLO 54

Éster de isopropilo do ácido (*S*)-[4-(2-amino-piridin-3-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il]-carbâmico



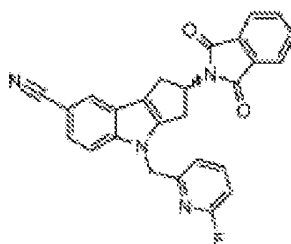
Combinar éster de isopropilo do ácido (*S*)-{7-ciano-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il}-carbâmico cru (2,12 mmol, 1100 mg de material cru) numa mistura de THF (22 mL) e etanol (4 mL) e agitar durante 15 min. Adicionar hidrato de hidrazina (0,5 mL, 10 mmol) e agitar a mistura à temperatura ambiente durante 18 h. Filtrar em vácuo a reação crua e lavar o sólido com THF (50 mL). Recolher o filtrado e remover o solvente sob vácuo. Purificar o resíduo resultante por cromatografia sobre gel de sílica (acetato de etilo 50-100%/CH₂Cl₂) para proporcionar 110 mg (13%) do composto mencionado em título. MS (*m/z*): 390 (M+1).

Procedimento alternativo: Dissolver éster de isopropilo do ácido (*S*)-{7-ciano-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1,2,3,4-tetra-

-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il}-carbâmico (20 g; 34,64 mmol) em tetra-hidrofurano (170 mL) e etanol (30 mL). Adicionar mono-hidrato de hidrazina (3,37 mL, 69,29 mmol) usando uma bomba de seringa ao longo de 30 min. Agitar a mistura a 22/24 °C durante 3 h e em seguida filtrar. Lavar o bolo com tetra-hidrofurano (50 mL) adicional. Evaporar as águas-mães combinadas e purificar o resíduo resultante por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com dicloro-metano/(NH₃ 2M em metanol) (98:2). Combinar as frações contendo produto puro e evaporar o solvente. Secar o sólido até massa constante e em seguida adicionar a etanol (50 mL). Aquecer a mistura até ao refluxo até ocorrer a dissolução completa e em seguida deixar arrefecer até à temperatura ambiente durante a noite. Filtrar o sólido e secar sob vácuo até massa constante para proporcionar 11,45 g (84%) do composto mencionado em título. MS (*m/z*): 390 (*M*+1). HPLC quiral: ee>98% (Isómero 1, Chiralpak AD, EtOH/dimetiletilamina 0,2%).

INTERMEDIÁRIO 42

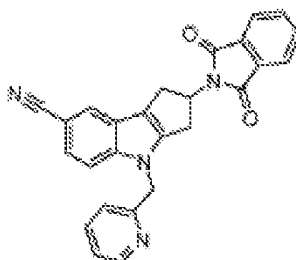
(±)-2-(1,3-Dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]-indole-7-carbonitrilo



Dissolver $(\pm)$ -2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indole-7-carbonitrilo (6,88 g, 21,0 mmol) e 2-bromometil-6-fluoro-piridina (3,99 g, 21,0 mmol) em DMF (80 mL). Adicionar carbonato de césio (7,51 g, 23,1 mmol, 1,10 equivalentes) e agitar a mistura reacional à temperatura ambiente sob azoto durante 48 h. Diluir a reação com acetato de etilo, lavar com água (3x), secar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar para se obter um semi-sólido (8,10 g). Purificar o produto cru sobre uma coluna de gel de sílica de 120 g eluindo com 0 a 100% de acetato de etilo/hexanos para se obterem 6,7 g de um sólido bronzeado/castanho. Suspender o produto em éter (100 mL) à temperatura ambiente durante a noite. Filtrar o sólido, lavar com éter e secar sob alto vácuo para se obter o composto mencionado em título na forma de um sólido acastanhado (5,70 g, 62%). LCMS 437,1 (M+1).

INTERMEDIÁRIO 43

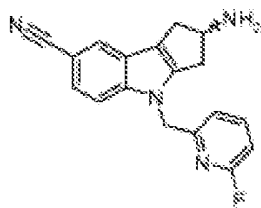
$(\pm)$ -2-(1,3-Dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indole-7-carbonitrilo



Aquecer uma mistura de 2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indole-7-carbonitrilo (5 g, 15,3 mmol) em DMF (25 mL) até 40 °C. Adicionar carbonato de césio (10,4 g, 32,4 mmol) e hidrobrometo de 2-bromometilpiridina (4,05 g, 16 mmol). Agitar a mistura a 40 °C durante 24 h. Adicionar a mistura a água (250 mL) e agitar durante 1 h. Filtrar os sólidos e secar o material recolhido sob vácuo. Adicionar o sólido a etanol (25 mL) e refluxar durante 30 min. Arrefecer a mistura até 22 °C e filtrar. Secar o sólido sob vácuo até massa constante para proporcionar 4,8 g (75%) do composto mencionado em título. MS (*m/z*): 419 (M+1).

INTERMEDIÁRIO 44

(±)-2-Amino-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indole-7-carbonitrilo

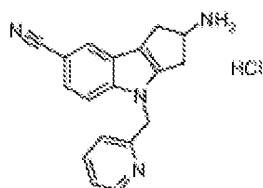


Dissolver (±)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indole-7-carbonitrilo (5,31 g, 12,2 mmol) em etanol (15 mL)/tetra-hidrofurano (85 mL). Adicionar mono-hidrato de hidrazina (4,43 mL, 91,2 mmol, 7,50 eq) e agitar à temperatura ambiente sob azoto durante a noite. Diluir

com acetato de etilo (150 mL), separar por filtração os sólidos brancos, lavar a camada orgânica com carbonato de potássio 10% duas vezes, secar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar para se obter o composto mencionado em título na forma dum óleo laranja (3,42 g, 91%). LCMS 307,0 (M+1), 305,0 (M-1).

INTERMEDIÁRIO 45

Hidrocloreto de (±)-2-amino-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-
-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indole-7-carbonitrilo



Adicionar 2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]-indole-7-carbonitrilo (77 g, 184 mmol) a THF (1,3 L) e etanol (230 mL). Agitar a mistura durante 10 min e em seguida adicionar mono-hidrato de hidrazina (20 mL, 400 mmol). Agitar a mistura a 22 °C durante 16 h. Filtrar a mistura e evaporar as águas-mães. Dissolver o resíduo em diclorometano (300 mL). Adicionar uma solução de cloreto de hidrogénio 4 M em dioxano (50 mL) e agitar a mistura durante 2 h. Filtrar e secar o sólido isolado sob vácuo até massa constante para proporcionar 54 g (90%) do composto mencionado em título. MS (*m/z*): 289 (M+1).

Preparar os seguintes ésteres de *terc*-butilo do ácido carbâmico quirais, Intermediários 46-51 no Quadro 3, usando o Intermediário 16 e alquilando com o apropriado haleto de heteroarilmetilo ou mesilato de heteroarilmetilo, essencialmente conforme descrito nos procedimentos do Exemplo 1 e Exemplo 2.

QUADRO 3

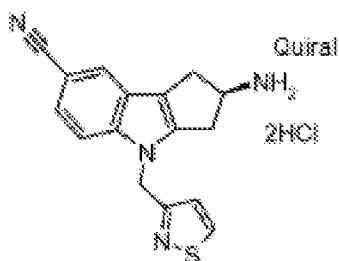
Intermediário	Nome Químico	MS (m/z)
46	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido (R)- -(7-ciano-4-[1,2,5]tiadiazol-3- -ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico	396 (M+1)
47	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido (R)- -(7-ciano-4-tiazol-4-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	395 (M+1)
48	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido (R)- -(7-ciano-4-tiazol-2-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	395 (M+1)
49	Éster de <i>terc</i> -butilo do ácido (R)- -(7-ciano-4-tiazol-5-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il)-carbâmico	395 (M+1)

(continuação)

Intermediário	Nome Químico	MS (<i>m/z</i>)
50	Éster de <i>tert</i> -butilo do ácido (<i>R</i>)- -{7-ciano-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-di- -hidro-isoindol-2-il)-piridin-3- -ilmetil]-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[<i>b</i>]indol-2-il}-carbâmico	534 (<i>M</i> +1)
51	Éster de etilo do ácido (<i>R</i>)-5-(2- - <i>tert</i> -butoxicarbonilamino-7-ciano- -2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]indol- -4-ilmetil)-tiazole-4-carboxílico	467 (<i>M</i> +1)

INTERMEDIÁRIO 52

Di-hidrocloreto de (*R*)-2-amino-4-isotiazol-3-ilmetil-
-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indole-7-carbonitrilo



Agitar uma suspensão de éster de *tert*-butilo do ácido (*R*)-(7-ciano-4-isotiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-carbâmico (1,16 g, 3,19 mmol) em HCl 4 M em dioxano (20 mL) durante 2 h à temperatura ambiente e em seguida concentrar em vácuo. Secar o resíduo sob vácuo durante a noite a 40 °C. MS (*m/z*): 295 (*M*+1).

Preparar as seguintes amins, Intermediários 53-59 listados no Quadro 4, essencialmente conforme descrito no procedimento para o Intermediário 52, usando o éster de *terc*-butilo do ácido (7-ciano-4-hetero-arilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-carbâmico apropriado. Isolar as amins na forma de sais hidrocloreto ou di-hidrocloreto.

QUADRO 4

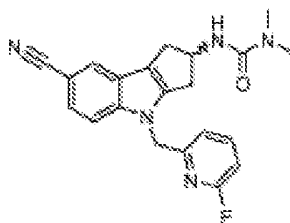
Intermediário	Nome Químico	MS (<i>m/z</i>)
53	(±)-2-Amino-4-pirazin-2-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [<i>b</i>]indole-7-carbonitrilo	290 (M+1)
54	(<i>R</i>)-2-Amino-4-[1,2,5]tiadiazol-3- -ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[<i>b</i>]indole-7-carbonitrilo	296 (M+1)
55	(<i>R</i>)-2-Amino-4-tiazol-4-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [<i>b</i>]indole-7-carbonitrilo	295 (M+1)
56	(<i>R</i>)-2-Amino-4-tiazol-2-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [<i>b</i>]indole-7-carbonitrilo	295 (M+1)
57	(<i>R</i>)-2-Amino-4-tiazol-5-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta- [<i>b</i>]indole-7-carbonitrilo	Sem dados

(continuação)

Intermediário	Nome Químico	MS (m/z)
58	(R)-2-Amino-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indole-7-carbonitrilo	434 (M+1)
59	Éster de etilo do ácido (R)-5-(2-amino-7-ciano-2,3-di-hidro-1H-ciclopenta[b]indol-4-ilmetil)-tiazole-4-carboxílico	367 (M+1)

EXEMPLO 55

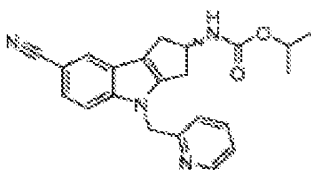
(±)-3-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-1,1-dimetil-ureia



A uma solução de (±)-2-amino-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indole-7-carbonitrilo (70 mg, 0,23 mmol) e diisopropiletilamina (0,35 mmol, 61 µL) em diclorometano (1 mL) adicionar cloreto de N,N-dimetilcarbamoílo (0,35 mmol, 32 µL) e agitar à temperatura ambiente durante a noite. Carregar a solução sobre gel de sílica e purificar por cromatografia em coluna (acetato de etilo 0-100%/diclorometano) para se obter o composto mencionado em título. LCMS 378,1 (M+1).

EXEMPLO 56

Éster de isopropilo do ácido (±)-(7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico



A uma solução de (±)-2-amino-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indole-7-carbonitrilo (2,32 g, 8,05 mmol) e diisopropiletilamina (9,65 mmol, 1,68 mL) em diclorometano (10 mL) adicionar cloroformato de isopropilo (8,86 mmol, 8,9 mL) e agitar à temperatura ambiente durante a noite. Diluir com acetato de etilo e lavar com solução 10% de K₂CO₃ (2×). Secar a porção orgânica sobre Na₂SO₄, filtrar e concentrar para se obterem 3,3 g. Purificar por cromatografia em coluna (0-100% de acetato de etilo/diclorometano) para se obterem 2,48 g (82%) do produto racêmico. LCMS 375,2 (M+1).

Procedimento alternativo:

Adicionar hidrocloreto de (±)2-amino-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indole-7-carbonitrilo (35 g, 108 mmol) a uma mistura de diclorometano (350 mL) e piridina (70 mL). Agitar a mistura sob azoto e

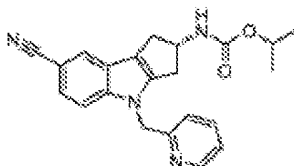
arrefecer até 5 °C. Adicionar cloroformato de isopropilo (solução 1 M em tolueno, 162 mL, 162 mmol). Remover o banho de gelo e agitar a mistura a 22 °C. Após 16 h, evaporar o solvente. Adicionar o resíduo resultante a água (350 mL) e agitar 2 h. Filtrar e secar o sólido recolhido sob vácuo a 45 °C. Adicionar o sólido a acetato de etilo (400 mL) e aquecer a mistura até refluxar. Em seguida arrefecer até 22 °C e filtrar o sólido. Adicionar o sólido húmido a acetato de etilo (200 mL) e aquecer em refluxo durante 30 min. Arrefecer a mistura até 22 °C ao longo de uma hora e em seguida arrefecer até 0-5 °C durante 5 min. Filtrar a mistura e secar o sólido isolado sob vácuo até massa constante para proporcionar 23 g (62%) do composto mencionado em título. MS (*m/z*): 374 (*M*+1).

EXEMPLO 56a e 56b

Éster de isopropilo do ácido (*R*)- e (*S*)-(7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-carbâmico

Separar os enantiómeros do Exemplo 56 por cromatografia preparativa quiral usando coluna Chiralpak AD (8 × 33 cm), eluindo com EtOH 100% a 375 mL/min e 250 nm. **Isómero 1 (*R*):** 1,14 g, 99,9% ee (condições analíticas: coluna Chiralpak AD-H, eluindo com EtOH 100%/dimetil-etilamina 0,2%; LCMS 375,2 (*M*+1)). **Isómero 2 (*S*):** 1,67 g, 99,4% ee; LCMS 375,2 (*M*+1).

Primeiro caminho alternativo para 56(b): Éster de isopropilo do ácido (*S*)-(7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-carbâmico



Adicionar Éster de isopropilo do ácido (*S*)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-carbâmico (Intermediário 15) (13 g, 41,3 mmol) a DMF (100 mL) e aquecer a solução até 40 °C. Adicionar carbonato de cério (42 g, 129 mmol) numa porção e agitar a mistura durante 30 min a 40 °C. Adicionar hidrobrometo de 2-bromometilpiridina (21 g, 83 mmol) em porções ao longo de 4 h. Agitar a mistura a 40 °C durante 18 h. Adicionar a mistura a água arrefecida (1 L) a 0 a 5 °C e agitar durante 30 min. Isolar o sólido por filtração e secar sob vácuo até massa constante. Passar o material sobre uma almofada de gel de sílica eluindo com CH₂Cl₂/EtOAc (7/3). Combinar as frações contendo o produto e evaporar o solvente para dar um sólido castanho pálido. Recristalizar em acetato de etilo para dar 15,3 g (77%) do composto mencionado em título. LC/MS (*m/z*) 375 (*M*+1).

Segundo caminho alternativo para 56b:

(Condições de HPLC - coluna: Zorbax® SB-Phenil, Rapid Resolution, 4,6 × 75 mm, 3,5 micrómetros; solvente: acetonitrilo 10%/água 90% com TFA 0,05%; UV em 230 nm)

Passo 1: Éster de *terc*-butilo do ácido (±)-(7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-carbâmico

Equipar um balão de fundo redondo de 3 tubuladuras de 12 L com agitação, termopar, funil de adição, entrada de azoto e banho de arrefecimento, tudo no topo. Carregar o balão com (±)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-iso-indol-2-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indole-7-carbonitrilo (500 g, 1,53 mol) e THF (5 L). Agitar a pasta resultante à temperatura ambiente. Adicionar mono-hidrato de hidrazina (185,6 mL, 3,82 mol) em numa corrente lenta a partir dum funil de adição ao longo de 10 minutos. Agitar a mistura resultante à temperatura ambiente durante a noite (cerca de 18 h). Adicionar água fria ao banho e carregar um funil de adição com dicarbonato de di-*t*-butilo (875,1 g, 4,01 mol; previamente fundido até um líquido). Adicionar à mistura reacional ao longo de 2 horas, mantendo a temperatura do recipiente abaixo de 30 °C. Após 15 min, analisar por HPLC até encontrar consumo completo da amina intermediária. Filtrar a mistura reacional numa almofada de polipropileno num filtro em cima da mesa de aço inoxidável, e lavar o bolo do filtro resultante com acetato de etilo (2 × 1 L). Concentrar o filtrado em vácuo para remover a maior parte do THF. Purificar a mistura resultante (cerca de 1 L) sobre um tampão de gel de sílica (4 kg de Kieselgel-60), eluindo com acetato de etilo. Concentrar o eluente em vácuo até um óleo escuro. Adicionar heptano

(2 L) e acetato de etilo (350 mL) e girar o conteúdo num evaporador rotativo à temperatura ambiente durante 2 h. Adicionar gelo ao banho e girar a pasta resultante a 5 °C durante mais 2 h. Filtrar os sólidos, lavar com heptano/acetato de etilo 90/10 (2 × 500 mL) e secar em vácuo a 35 °C. Obter o composto mencionado em título na forma de um sólido castanho claro com rendimento de 91,6%.

Passo 2: Éster de *terc*-butilo do ácido (±)-(7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclo-penta[*b*]indol-2-il)-carbâmico

Equipar um balão com saída pelo fundo de 20 L com agitação, termopar e entrada de azoto, tudo no topo. Carregar o balão com éster de *terc*-butilo do ácido (±)-(7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-carbâmico (500 g, 1,68 mol) e diclorometano (5 L). Começar a agitação e adicionar hidrogenossulfato de tetra-*n*-butilamónio (58,9 g, 0,168 mol) seguido por hidrobrometo de 2-(bromometil)piridina (510,4 g, 2,02 mol). Adicionar água desionizada (2 L) seguido por uma solução 50% de NaOH (445,3 mL, 8,41 mol). Agitar a mistura resultante vigorosamente durante a noite (cerca de 21 h). Parar a agitação, deixar separar as camadas e desprezar a camada aquosa (superior). Lavar as camadas orgânicas com água desionizada (3 × 4 L), secar sobre sulfato de sódio e concentrar em vácuo até cerca de 500 mL. Purificar o material cru sobre um tampão de gel de sílica (7 kg de Keisegel 60) usando acetato de etilo/heptano 1:1 como

eluente. Concentrar o eluente em vácuo para produzir 560 gramas do composto mencionado em título na forma de um sólido esbranquiçado (81,4%).

Passo 3: Éster de *terc*-butilo do ácido (*R*)- e (*S*)- (7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-carbâmico

Usar o seguinte método de HPLC quiral analítica para analisar enantiômeros: coluna 4,6 × 150 mm Chiralpak AD-H (Chiral Technologies), fase móvel acetonitrilo/etanol desnaturado grau 3A/dimetiletilamina 20:80:0,2, 0,6 mL/min de velocidade de fluxo, detecção de UV em 255 nm. O enantiômero 1 elui em 4,0 min e o enantiômero 2 elui em 5,2 min. Uma impureza de 8% (255 nm) elui em 3,6 min. Purificar o éster de *terc*-butilo do ácido (±)-(7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-carbâmico (528 g) por HPLC quiral preparativa usando as seguintes condições: coluna 8 × 33 cm Chiralpak AD, mesma fase móvel que analítica, 375 mL/min de velocidade de fluxo, detecção de UV em 270 nm. Dissolver 108 g de amostra na fase móvel numa concentração final de 75 mg/mL. Carregar 4,0 g/injeção com a fração do enantiômero 1 eluindo entre 3,5-5,5 min e enantiômero 2 eluindo entre 6-10 min. Estabelecer o tempo de jato final em 7,5 min/injeção com empilhamento parcial de perfil do enantiômero 2 eluindo justamente depois de cada injeção para reduzir o consumo de solvente. Purificar os restantes 420 g sobre um tampão de sílica usando gel de sílica Merck 9385 60 Ångstrom 230-400

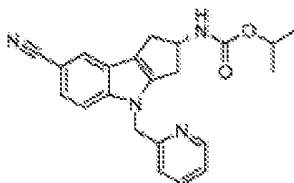
mesh, eluindo com um sistema solvente de diclorometano/heptano/éter *t*-butílico e metílico 1:2:7. Usar uma almofada de sílica de 3,5 kg com filtração a vácuo a 140 g de amostra/tampão. O racemato começa a emergir após 5 volumes de coluna. Usar éter *t*-butílico e metílico 100% seguido por acetona 100% para empurrar o racemato restante para fora do tampão. Obter um total de 358,5 g de racemato 98+% puro desta maneira. Resolver este material como acima por HPLC quiral preparativa. Obter 208,8 g (99,9% ee) de enantiômero 1 (isômero *R*) e 197 g (99,6% ee) de enantiômero 2 (isômero *S*).

Passo 4: Hidrocloreto de (*S*)-2-amino-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indole-7-carbonitrilo

Equipar um balão de fundo redondo de 3 tubuladuras de 3 L com uma manta de aquecimento, agitador de ar, sonda de temperatura, entrada de azoto e funil de adição. Carregar o balão com éster de *terc*-butilo do ácido (*S*)-(7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-carbâmico (85,0 g, 0,22 mol) e EtOH (850 mL). Adicionar HCl concentrado (180 mL, 2,20 mol) numa porção. Aquecer a solução resultante a 45-50 °C e agitar durante 90 min, depois do que analisar por HPLC para indicar o consumo completo do material de partida. Transferir a mistura para um balão de Büchi, diluir com água desionizada (595 mL) e concentrar em vácuo para remover EtOH. Adicionar EtOAc em duas porções (2 × 170 mL) e reconcentrar para remover não só o EtOAc mas também o

EtOH residual. Transferir o concentrado aquoso para um balão de reação de 5 L, e arrefecer até 10-15 °C. Enquanto se mantém a temperatura da reação em < 30 °C, ajustar o pH da solução para 11-12 por adição gota a gota de NaOH 5 M (950 mL). Extrair a mistura resultante com CH₂Cl₂ (1300 mL, 800 mL). Lavar os extratos combinados de CH₂Cl₂ com água desionizada (500 mL), secar sobre Na₂SO₄ e concentrar em vácuo para produzir o composto mencionado em título na forma de um sólido verde claro (65,0 g, 103%).

Passo 5: Éster de isopropilo do ácido (S)-(7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico

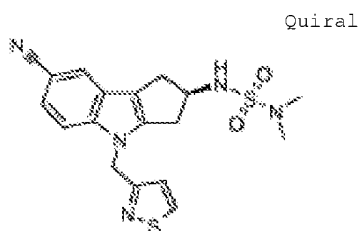


Equipar a balão de reação de 2 L com um banho de arrefecimento, agitador de ar, sonda de temperatura e funil de adição. Carregar o balão com hidrocloreto de (S)-2-amino-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indole-7-carbonitrilo (62,8 g, 0,218 mol), DMF (188 mL) e trietilamina (33,4 mL, 0,240 mol). Arrefecer a solução resultante até 0 °C usando um banho de gelo/acetona. Enquanto se mantém a temperatura em <10 °C, adicionar cloroformato de isopropilo (218 mL, 0,218 mol, 1 M em tolueno) gota a gota via um funil de adição. Quando a adição está completa, remover o banho de arrefecimento e

deixar a mistura aquecer até à temperatura ambiente. Após 1 hora, analisar por HPLC para indicar se a reação está completa, e verter a mistura numa solução de água desionizada (1256 mL) e EtOAc (1884 mL). Separar as camadas, filtrar a camada orgânica e relavar com um solução de água:água salgada 1:1, em seguida secar sobre Na₂SO₄. Concentrar em vácuo a 55 °C até cerca de 15 volumes, e deixar o resultante arrefecer até à temperatura ambiente, produzindo um precipitado branco. Adicionar heptano (628 mL) e agitar durante 20 min. Concentrar a mistura preta até cerca de 15 volumes. Filtrar os sólidos, lavar com heptano e secar para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco fofo (68,9 g, 84,5%).
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆), δ 8,49 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H, *J*=1,5), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, *J*=9,0), 7,57 (d, 1H, *J*=9,0), 7,36 (dd, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,14 (d, 1H, *J*=7,5), 5,44 (s, 2 H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 3,22-3,20 (m, 1H), 3,16-3,12 (m, 1 H), 2,73-2,66 (m, 2 H), 1,16 (dd, 6 H).

EXEMPLO 57

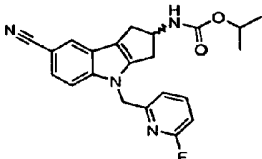
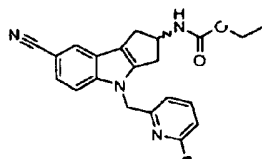
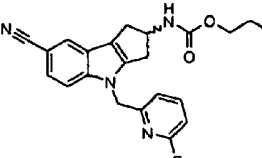
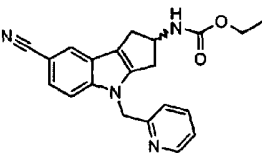
(*R*)-N'-[7-Ciano-4-(isotiazol-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-
-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida



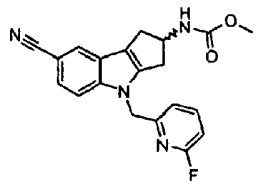
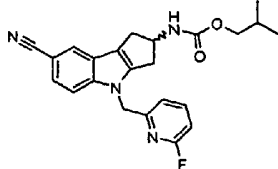
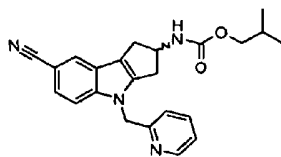
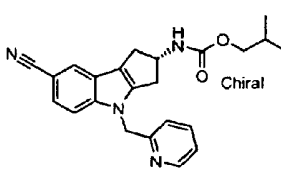
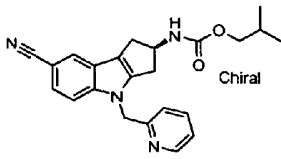
Misturar sal di-hidrocloreto de (R)-2-amino-4-isotiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]-indole-7-carbonitrilo (1,0 g, 2,72 mmol), trietilamina (0,76 mL, 5,44 mmol) e 1,4-diazabicciclo[2,2,2]octano (0,52 g, 4,63 mmol) em CHCl_3 (80 mL) e aquecer num banho de óleo até a temperatura interna alcançar 54 °C. Adicionar uma solução de cloreto de dimetilsulfamoílo (0,35 mL, 3,26 mmol) em CHCl_3 (10 mL) gota a gota à mistura reacional via funil de adição sob uma atmosfera de azoto ao longo de 30 min. Agitar a mistura resultante durante mais uma hora a 54 °C e em seguida arrefecer até à temperatura ambiente. Diluir com CH_2Cl_2 (150 mL), lavar a camada orgânica com NaHCO_3 saturado, secar (Na_2SO_4), filtrar e concentrar em vácuo. Purificar usando cromatografia sobre gel de sílica com EtOAc/hexano(8/2) para produzir 0,82 g (75%) do composto mencionado em título. ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,52-4,40 (m, 2H), 3,31-3,18 (m, 2H), 2,62 (s, 6H).

Usando a 4-(heteroarilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-ilamina racémica ou quiral apropriada, preparar os Exemplos 58-89 e os Intermediários 60-61 do Quadro 5, usando o cloroformato ou cloreto de ácido apropriado (essencialmente de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 56) ou o cloreto de sulfonilo ou sulfamoílo apropriado (essencialmente de acordo com o procedimento descrito em Exemplo 57).

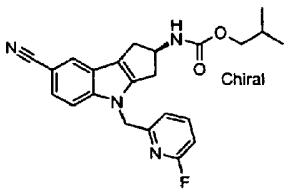
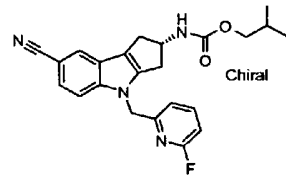
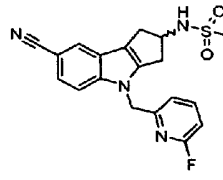
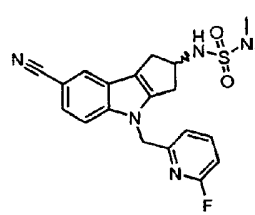
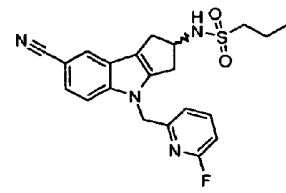
QUADRO 5

Exemplo	Nome Químico	Estrutura	MS (m/z)
58	Éster de isopropilo do ácido (±)-[7-ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclo-penta[b]indol-2-il]-carbâmico		393 (M+1)
59	Éster de etilo do ácido (±)-[7-ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico		379 (M+1)
60	Éster de propilo do ácido (±)-[7-ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico		393 (M+1)
61	Éster de etilo do ácido (±)-(7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico		361 (M+1)

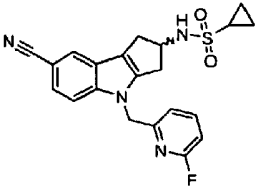
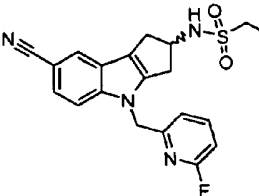
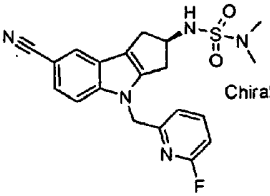
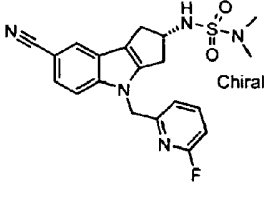
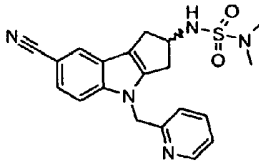
(continuação)

Exemplo	Nome Químico	Estrutura	MS (m/z)
62	Éster de metilo do ácido (±)-[7-ciano-4-(6-fluoro- -piridin-2-ilmetil)-1,2,3,- 4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il]-carbâmico		365 (M+1)
63	Éster de isobutilo do ácido (±)-[7-ciano-4-(6-fluoro- -piridin-2-ilmetil)-1,2,3,- 4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il]-carbâmico		407 (M+1)
64	Éster de isobutilo do ácido (±)-(7-ciano-4-piridin-2- -ilmetil-1,2,3,4-tetra- -hidro-ciclopenta[b]indol- -2-il)-carbâmico		389 (M+1)
65*	Éster de isobutilo do ácido (S)-(7-ciano-4-piridin-2- -ilmetil-1,2,3,4-tetra- -hidro-ciclopenta[b]indol- -2-il)-carbâmico		389 (M+1)
66*	Éster de isobutilo do ácido (R)-(7-ciano-4-piridin-2- -ilmetil-1,2,3,4-tetra- -hidro-ciclopenta[b]indol- -2-il)-carbâmico		389 (M+1)

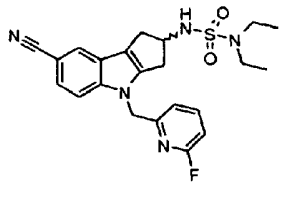
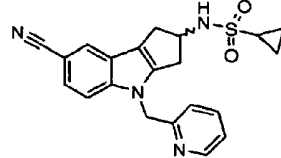
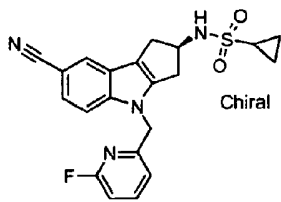
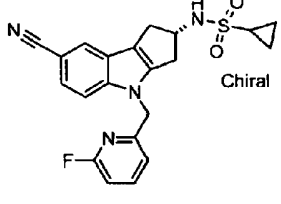
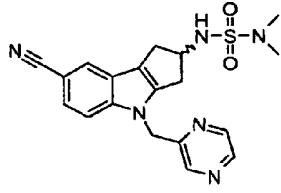
(continuação)

Exemplo	Nome Químico	Estrutura	MS (m/z)
67*	Éster de isobutilo do ácido (R)-[7-ciano-4-(6-fluoro- -piridin-2-ilmetil)-1,2,3,- 4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il]-carbâmico		407 (M+1)
68*	Éster de isobutilo do ácido (S)-[7-ciano-4-(6-fluoro- -piridin-2-ilmetil)-1,2,3,- 4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il]-carbâmico		407 (M+1)
69	(±)-N-[7-Ciano-4-(6-fluoro- -piridin-2-ilmetil)- -1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[b]indol-2-il]- -metanossulfonamida		385 (M+1)
70	(±)-N'-[7-Ciano-4-(6- -fluoro-piridin-2-ilmetil)- -1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[b]indol-2-il]- -N,N-dimetilsulfamida		414 (M+1) 412 (M-1)
71	[7-Ciano-4-(6-fluoro-piri- din-2-ilmetil)-1,2,3,4-te- tra-hidro-ciclopenta[b]in- dol-2-il]-amida do ácido (±)-propano-1-sulfônico		413 (M+1)

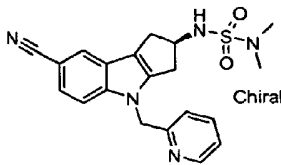
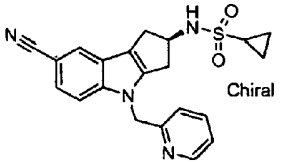
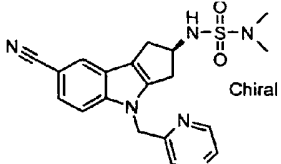
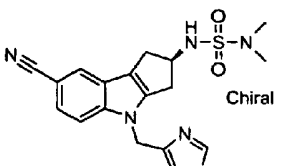
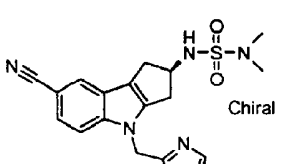
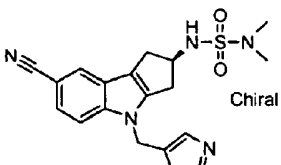
(continuação)

Exemplo	Nome Químico	Estrutura	MS (m/z)
72	[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-amida do ácido (±)-ciclopropanossulfônico		411 (M+1) 409 (M-1)
73	[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-amida do ácido (±)-etanossulfônico		399 (M+1) 397 (M-1)
74	(R)-N'-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida		414 (M+1) 412 (M-1)
75	(S)-N'-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida		414 (M+1) 412 (M-1)
76	(±)-N'-[7-Ciano-4-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida		396 (M+1) 394 (M-1)

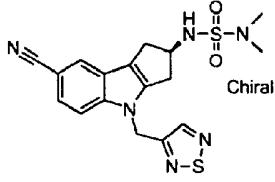
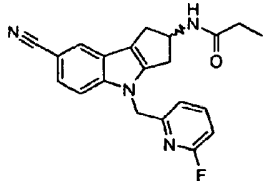
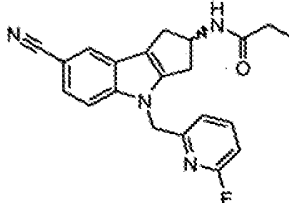
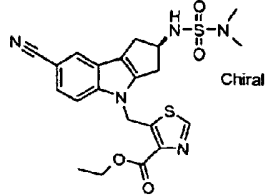
(continuação)

Exemplo	Nome Químico	Estrutura	MS (m/z)
77	(±)-N'-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dietilsulfamida		442 (M+1) 440 (M-1)
78	(7-Ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-amida do ácido (±)-ciclopropanossulfônico		393 (M+1) 391 (M-1)
79*	[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]-indol-2-il]-amida do ácido (R)-ciclopropanossulfônico		411 (M+1) 409 (M-1)
80*	[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]-indol-2-il]-amida do ácido (S)-ciclopropanossulfônico		411 (M+1) 409 (M-1)
81	(±)-N'-[7-Ciano-4-(pirazin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-cyclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida		397 (M+1)

(continuação)

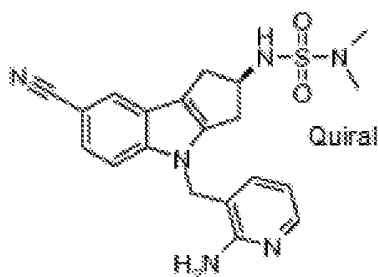
Exemplo	Nome Químico	Estrutura	MS (m/z)
82*	(R)-N'-[7-Ciano-4-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida		396 (M+1)
83*	(7-Ciano-4-piridin-2-il-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-amida di ácido (R)-ciclopropanossulfônico		393 (M+1)
84*	(R)-N'-[7-Ciano-4-(pirazin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida		397 (M+1)
85	(R)-N'-(7-Ciano-4-tiazol-4-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-N,N-dimetilsulfamida		402 (M+1)
86	(R)-N'-(7-Ciano-4-tiazol-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-N,N-dimetilsulfamida		402 (M+1)
87	(R)-N'-(7-Ciano-4-tiazol-5-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-N,N-dimetilsulfamida		402 (M+1)

(continuação)

Exemplo	Nome Químico	Estrutura	MS (m/z)
88	(R)-N'-(7-Ciano-4-[1,2,5]- tiadiazol-3-ilmetil- -1,2,3,4-tetra-hidro- -ciclopenta[b]indol-2-il)- -N,N-dimetilsulfamida		403 (M+1)
89	(±)-N-[7-Ciano-4-(6-fluoro- -piridin-2-ilmetil)-1,2,3, 4-tetra-hidro-ciclopenta- [b]indol-2-il]-propionamida		363 (M+1)
Inter- mediário 60	(R)-N'-{7-Ciano-4-[2-(1,3- -dioxo-1,3-di-hidro- -isoindol-2-il)-piridin-3- -ilmetil]-1,2,3,4-tetra- -hidro-ciclopenta[b]indol- -2-il}-N,N-dimetilsulfamida		541 (M+1)
Inter- mediário 61	Éster de etilo do ácido (R)-5-{2-[(dimetilamino)- -sulfonil]-amino-7-ciano- -2,3-di-hidro-1H-ciclo- penta[b]indol-4-ilmetil}- -thiazole-4-carboxílico		474 (M+1)
* Obter o exemplo mostrado por separação quiral do produto racémico, essencialmente de acordo com o procedimento descrito para o Exemplo 56a, 56b.			

EXEMPLO 90

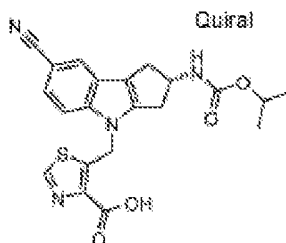
(R)-N'-[4-(2-Amino-piridin-3-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida



Preparar o composto mencionado em título essencialmente usando o procedimento conforme descrito no Exemplo 54, usando (R)-N'-{7-ciano-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-N,N-dimetilsulfamida para se obterem 0,13 g (61%) de produto. MS (m/z): 411,0 ($M+1$).

INTERMEDIÁRIO 62

Ácido 5-((S)-7-ciano-2-isopropoxycarbonilamino-2,3-di-hidro-1H-ciclopenta[b]indol-4-ilmetil)-thiazole-4-carboxílico



Tratar uma mistura de éster de etilo do ácido 5-((S)-7-ciano-2-isopropoxycarbonilamino-2,3-di-hidro-1H-ciclopenta[b]indol-4-ilmetil)-thiazole-4-carboxílico (3,745 g, 8,28 mmol) em EtOH (100 mL) e THF (40 mL) com

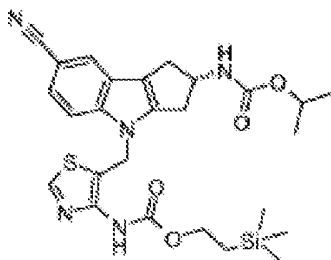
LiOH 5 M (8,3 mL, 41,4 mmol) e agitar à temperatura ambiente durante 18 h. Adicionar HCl 5 N (9 mL) trazendo o pH a 2. Concentrar a mistura reacional por evaporação rotativa, extrair em EtOAc (3 × 330 mL), secar a parte orgânica (MgSO₄), filtrar e concentrar para dar 3,86 g (>100%) de ácido 5-((*S*)-7-ciano-2-isopropoxycarbonilamino-2,3-di-hidro-1H-ciclopenta[*b*]indol-4-ilmetil)-tiazole-4-carboxílico na forma de um sólido amarelo pálido. LC-ES/MS *m/z* 425 (M+1), 423 (M-H), *T_R* = 2,3 min.

Preparar o seguinte composto essencialmente conforme descrito para o Intermediário 62.

Inter- mediário 63	Ácido (<i>R</i>)-5-{2-[(dimetilamino)- -sulfonil]-amino-7-ciano-2,3-di- -hidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]indol-4- -ilmetil}-tiazole-4-carboxílico	MS <i>m/z</i> 446 (M+1)
-------------------------------	--	----------------------------

INTERMEDIÁRIO 64

Éster de isopropilo do ácido { (*S*)-7-ciano-4-[4-(2-trimetilsilanil-etoxycarbonilamino)-tiazol-5-ilmetil]-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il}-carbâmico



Lentamente adicionar azida de difenilfosforilo (5,45 g, 4,27 mL, 19,8 mmol) a uma mistura refluxante de

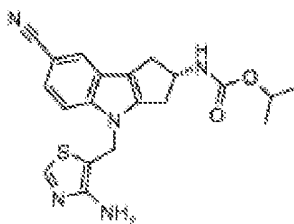
ácido 5-((*S*)-7-ciano-2-isopropoxycarbonilamino-2,3-di-hidro-1*H*-ciclopenta[*b*]indol-4-ilmetil)-tiazole-4-carboxílico (3,82 g, 9,00 mmol), Et₃N (2,00 g, 2,76 mL, 19,8 mmol) e 2-(trimetilsilil)-etanol (10 mL, 8,25 g, 69,8 mmol) em tolueno (270 mL). Continuar em refluxo durante 3 h, em seguida arrefecer até à temperatura ambiente. Concentrar a mistura reacional para dar 14,85 g de cru. Purificar sobre gel de sílica (115 g) usando EtOAc 20-60%/hexanos para dar 4,06 g (84%) do produto na forma de um sólido amarelo. LC-ES/MS *m/z* 562 (M+Na), 538 (M-H), T_R = 3,1 min.

Preparar a seguinte composto essencialmente conforme descrito para o Intermediário 64.

Inter- mediário 65	Éster de 2-trimetilsilanilo do ácido (<i>R</i>)-{5-[2-(dimetilamino)-sulfonil-amino-7-ciano-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]indol-4-ilmetil]-tiazol-4-il}-carbâmico	MS <i>m/z</i> 559 (M-1)
-------------------------------	--	----------------------------

EXEMPLO 91

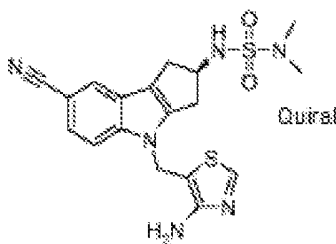
Éster de isopropilo do ácido [(*S*)-4-(4-amino-tiazol-5-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il]-carbâmico



Tratar uma mistura de éster de isopropilo do ácido {(S)-7-ciano-4-[4-(2-trimetilsilanil-etoxycarbonil-amino)-tiazol-5-ilmetil]-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta-[b]indol-2-il}-carbâmico (3,98 g, 7,37 mmol) em THF (40 mL) com fluoreto de tetrabutylamônio (1,0 M em THF, 14,74 mL, 14,74 mmol) e aquecer a 50 °C. Arrefecer até à temperatura ambiente após 40 min, diluir com água (40 mL) e evaporar o THF sob vácuo. Separar o sólido por filtração da pasta aquosa resultante e secar em vácuo a 40 °C até dar 2,43 g de produto na forma de um sólido acastanhado. Dissolver o produto em 250 mL de EtOAc em ebulição, em seguida concentrar até um volume de cerca de 100 mL. Adicionar 50 mL de hexanos, em seguida arrefecer a mistura até -26 °C num congelador durante a noite. Recolher o sólido e secar em vácuo a 40 °C até dar 1,74 g (60%) do produto na forma de um sólido castanho. LC-ES/MS 396 (M+1), T_R = 2,2 min.

EXEMPLO 92

(R)-N'-[4-(4-Amino-tiazol-5-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida



Preparar o composto mencionado em título

essencialmente conforme descrito para o Exemplo 91, usando éster de 2-trimetilsilanil-etilo do ácido (*R*)-{5-[2-(dimetilamino)sulfonil-amino-7-ciano-2,3-di-hidro-1H-ciclopenta[b]indol-4-ilmetil]-tiazol-4-il}-carbâmico e aquecendo a reação a 60 °C durante 3 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, diluir a reação com acetato de etilo (200 mL) e lavar com água e água salgada. Secar a porção orgânica sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar. Purificar por cromatografia sobre gel de sílica (EtOAc 100% até MeOH 5%/EtOAc) para se obterem 0,94 g (60%). LCMS 417,0 (M+1).

INTERMEDIÁRIO 66

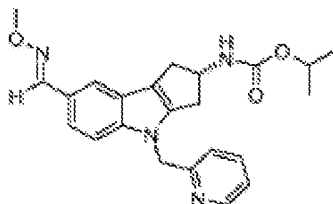
Éster de isopropilo do ácido (*S*)-(7-formil-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico

Dissolver éster de isopropilo do ácido (*S*)-(7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico (200 mg, 0,53 mmol) em ácido fórmico 88% (10 mL) e água (1 mL). Adicionar catalisador de alumínio-níquel (50/50 %m/m) e aquecer a 90 °C durante 24 h. Adicionar água (1 mL) e aquecer durante um adicional de 24 h. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, adicionar metanol e separar por filtração o catalisador através de Celite®. Diluir com acetato de etilo e basificar até pH = 10 usando carbonato de potássio 10%. Separar as fases e lavar a fase orgânica com carbonato de potássio 10%. Secar a porção orgânica sobre sulfato de sódio anidro,

filtrar e concentrar para se obter o composto mencionado em título na forma dum óleo laranja (181 mg, 91%). Usar o produto cru sem manipulação adicional. MS (m/z): 378,2 ($M+1$).

EXEMPLO 93

Éster de isopropilo do ácido (*S*)-[7-(metoxiimino-metil)-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il]-carbâmico



Dissolver éster de isopropilo do ácido (*S*)-(7-formil-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[*b*]indol-2-il)-carbâmico (181 mg, 0,48 mmol) em metanol (10 mL) e hidróxido de sódio 1,0 N (2,4 mL, 2,4 mmol). Adicionar hidrocloreto de metoxiamina (120 mg, 1,44 mmol) e agitar à temperatura ambiente durante a noite. Diluir com acetato de etilo, lavar com carbonato de potássio 10%, secar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar. Purificar o produto cru sobre coluna de 12 g de gel de sílica eluindo com acetato de etilo 30%/diclorometano para se obterem o composto mencionado em título puro (53 mg, 27%). LCMS 407,1 ($M+1$).

Preparar as oximas, Exemplos 94-101, no Quadro 6, essencialmente de acordo com os procedimentos descritos

para o Intermediário 66 e Exemplo 93, partindo com o nitrilo apropriado.

QUADRO 6

Intermediário	Nome Químico	MS (m/z)
94	Éster de etilo do ácido (S)-[7-(metoxiimino-metil)-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	393 (M+1)
95	Éster de isopropilo do ácido (S)-[4-isotiazol-3-ilmetil-7-(metoxiimino-metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	413 (M+1)
96	Éster de etilo do ácido (S)-[4-isotiazol-3-ilmetil-7-(metoxiimino-metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico	399 (M+1)
97	(R)-N'-[4-isotiazol-3-ilmetil-7-(metoxiimino-metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida	434 (M+1)
98	(R)-N'-[7-(metoxiimino-metil)-4-tiazol-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida	434 (M+1)

(continuação)

Intermediário	Nome Químico	MS (m/z)
99	(R)-N'-[4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-7-(metoxiimino-metil)-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida	446 (M+1)
100	(R)-N'-[7-(metoxiimino-metil)-4-pirazin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida	429 (M+1)
101	(R)-N'-[7-(metoxiimino-metil)-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida	428 (M+1) 426 (M-1)

EXEMPLO 102

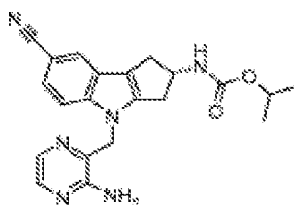
Éster de isopropilo do ácido (±)-[4-(3-amino-pirazin-2-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico

Num frasco com tampa de rosca, dissolver éster de isopropilo do ácido (±)-[4-(3-cloro-pirazin-2-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico (30 mL, 0,073 mmol) em 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (0,5 mL) e arrefecer até -78 °C. Condensar NH₃ na mistura reacional (1 mL), vedar o recipiente de reação e aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 24 h. Aquecer a reação até 50 °C durante 18 h, em seguida a 80 °C durante 72 h. Arrefecer a reação num banho de gelo seco.

Cuidadosamente abrir o recipiente de reação e deixar o NH_3 líquido evaporar. Dissolver o resíduo em EtOAc (50 mL) e lavar os orgânicos com água (3 × 20 mL). Secar os orgânicos (MgSO_4), filtrar e concentrar para dar 27 mg de produto cru na forma dum filme incolor. Purificar sobre 4 g de gel de sílica [EtOAc 50-100%/(CH_2Cl_2 /hexanos 1:1)] para dar 8 mg (28%) do composto mencionado em título na forma dum filme incolor. LCMS 100% @ 4,23 min m/z 391 (M+H), 389 (M-H).

EXEMPLO 103

Éster de isopropilo do ácido (S)-[4-(3-amino-pirazin-2-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico

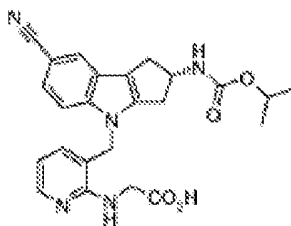


Dissolver éster de isopropilo do ácido (S)-[4-(3-cloro-pirazin-2-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico (8,89 g, 21,7 mmol) em NMP (36 mL) e distribuir a mistura uniformemente entre três frascos reatores de micro-ondas de 10-20 mL. Arrefecer cada recipiente de reação a 0 °C e aspergir com NH_3 anidro durante 15 min. Vedar cada recipiente e aquecer a 200 °C durante 1 h num reator de micro-ondas. Combinar as misturas reacionais em conjunto com água (500 mL) e sujeitar a ultrassons durante 20 min. Separar por filtração um sólido

acastanhado, em seguida dissolver o sólido em EtOAc (500 mL). Secar os orgânicos (MgSO₄), filtrar e concentrar até um volume de 10 mL. Diluir os orgânicos com MeOH (20 mL) e CH₂Cl₂ (10 mL) e absorver em gel de sílica em vácuo. Purificar sobre gel de sílica (340 g) usando (NH₃ 2 M/MeOH) 1-10%/(CH₂Cl₂/hexanos 1:1) para produzir 1,50 g (18%) do composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo. MS (*m/z*) 391 (M+1), 389 (M-1). Combinar e concentrar as frações contendo produto impuro (1,2 g) e repurificar sobre gel de sílica (80 g) usando (NH₃ 2 M/MeOH) 3-8%/(CH₂Cl₂/hexanos 1:1) para produzir uma segunda colheita (503 mg, 6%) do composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo.

EXEMPLO 104

Ácido [3-((*S*)-7-ciano-2-isopropoxycarbonilamino-2,3-di-
-hidro-1H-ciclopenta[*b*]indol-4-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-
-acético



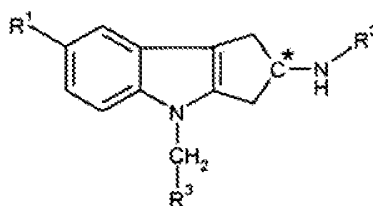
Dissolver éster de isopropilo do ácido [(*S*)-4-(2-
-amino-piridin-3-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-
-ciclopenta[*b*]indol-2-il]-carbâmico (253 mg, 0,650 mmol) em
EtOH (25 mL). Adicionar peneiros moleculares de 3Å e mono-

hidrato de ácido glioxílico (239 mg, 2,60 mmol), em seguida agitar a 40-110 °C durante 18 h sob hidrogénio (60 psi, 4,08 bar). Filtrar a reação através de uma almofada de terra de diatomáceas e lavar os catalisador/peneiros com THF (50 mL). Combinar o filtrado e concentrar em vácuo até um óleo amarelo. Triturar com água (30 mL) e sujeitar a ultrassons a pasta aquosa resultante durante 5 min. Separar por filtração um sólido acastanhado e secar em vácuo. Triturar o sólido com Et₂O (5 mL) e sujeitar a ultrassons a pasta durante 30 min. Filtrar para se obterem 190 mg (65%) do produto na forma de um sólido acastanhado. LCMS 100% @ 3,99 min *m/z* 448 (M+H), 446 (M-H).

Lisboa, 14 de Fevereiro de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

em que,

o centro de carbono "C*" pode estar na configuração *R*, *S* ou *R/S*;

R^1 representa ciano, $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$ ou $-\text{OCF}_3$;

R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$;

R^{2a} representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropilo ou $-\text{NR}^a\text{R}^b$;

R^{2b} representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropilo ou $-\text{NR}^a\text{R}^b$;

R^a e R^b cada um independentemente representam em cada ocorrência H ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; e

R^3 representa um grupo heteroarilo selecionado do grupo constituído por piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, isotiazolilo e tiadiazolilo, cada um dos quais está facultativamente substituído com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados do grupo constituído por metilo, etilo, bromo, cloro, fluoro, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, hidroxil, amino e $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

2. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 1, em que R^1 representa ciano ou $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$.

3. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1 ou 2, em que R^{2a} representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropilo ou $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ e R^{2b} representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, ciclopropilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ou $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

4. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 3, em que R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ e R^{2a} representa etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, *tert*-butoxi, ciclopropilo ou $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

5. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 3, em que R^2 representa SO_2R^{2b} e R^{2b} representa metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ou $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

6. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-4, em que R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ e o centro de carbono " C^* " está na configuração *S*.

7. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-3 ou 5, em que R^2 representa SO_2R^{2b} e o centro de carbono " C^* " está na configuração *R*.

8. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-7, em que R^3 representa um grupo heteroarilo selecionado do grupo constituído por piri-

dinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, isotiazolilo e tiadiazolilo, cada um dos quais está facultativamente substituído com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados do grupo constituído por metilo, bromo, cloro, fluoro, CHF_2 , hidroxí, amino e $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

9. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 8, em que R^3 representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 3-hidroxí-piridin-2-ilo, 6-difluorometil-piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, 2-carboximetilamino-piridin-3-ilo, tiazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-cloro-tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, 4-amino-tiazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 6-metil-pirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo ou 3-metil-pirazin-2-ilo.

10. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 1, em que

o centro de carbono " C^* " está na configuração *S* quando R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ e na configuração *R* quando R^2 representa $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$;

R^1 representa ciano ou $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$;

R^{2a} representa etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, ciclopropilo, ou $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; e R^{2b} representa metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ou $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; e

R^3 representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 3-hidroxí-piridin-2-ilo, 6-difluorometil-piridin-2-ilo, 2-amí-

no-piridin-3-ilo, 2-carboximetilamino-piridin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, 2-cloro-pirimidin-4-ilo, tiazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-cloro-tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, 4-amino-tiazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 6-metil-pirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo, 3-metil-pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, 5-bromo-isotiazol-3-ilo, isotiazol-3-ilo, 4,5-dicloro-isotiazol-3-ilo ou [1,2,5]tiadiazol-3-ilo.

11. Um composto de acordo com a Reivindicação 1 selecionado do grupo constituído por

éster de isopropilo do ácido (S)-(7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico; éster de isopropilo do ácido (S)-(7-ciano-4-tiazol-5-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico; éster de isopropilo do ácido (S)-[4-(2-amino-piridin-3-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico; (R)-N'-[4-(4-amino-tiazol-5-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida; e éster de isopropilo do ácido (S)-[4-(4-amino-tiazol-5-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbâmico, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

12. Um composto ou sal de acordo com a Reivindicação 11 que é o éster de isopropilo do ácido (S)-(7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbâmico.

13. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-12 para uso em terapia.

14. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-12 para uso no tratamento de hipogonadismo, massa ou densidade óssea reduzida, osteoporose, osteopenia, massa ou força muscular reduzida, sarcopenia, declínio funcional relacionado com a idade, puberdade retardada nos rapazes, anemia, disfunção sexual masculina ou feminina, disfunção erétil, libido reduzida, depressão ou letargia.

15. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto ou sal de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-12 em combinação com um ou mais agentes de suporte, diluentes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Lisboa, 14 de Fevereiro de 2012