



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0718202-3 A2



(22) Data de Depósito: 17/10/2007
(43) Data da Publicação: 12/11/2013
(RPI 2236)

(51) *Int.Cl.*:
C07D 401/12
C07D 403/12
C07D 471/04
C07D 487/04
C07D 519/00
A61K 31/437
A61K 31/506
A61P 25/16
A61P 25/28
A61P 35/00

(54) Título: DERIVADOS DO FLUORENO,
COMPOSIÇÕES QUE OS CONTÊM E USO COMO
INIBIDORES DA PROTEÍNA CHAPERONA HSP90

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 24/10/2006 FR 06 09331

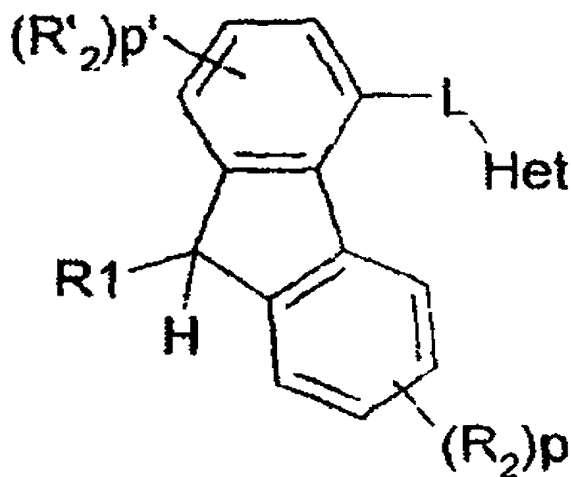
(73) Titular(es): Sanofi-Aventis

(72) Inventor(es): Fabienne Pilorge, Fabienne Thompson,
François Valle, Hervé Minoux, Hélène Goulaouic, Jean-Marie Ruxer,
Luc Bertin, Maria Mendez-Perez, Patrick Mailliet, Peter Hamley,
Stéphane Hourcade

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT FR2007001703 de
17/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/049994de
02/05/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DO FLUORENO, COMPOSIÇÕES QUE OS CONTÊM E USO COMO INIBIDORES DA PROTEÍNA CHAPERONA HSP90**".

5 A presente invenção refere-se aos novos compostos químicos, derivados tricíclicos e mais particularmente de novos derivados heterocíclicos de carbazol, de azacarbazol, de fenantridina, de fenotazina, de fenoxazina e de dibenzazepina, as composições que os contêm, e a respectiva utilização como medicamentos.

10 Mais particularmente, a invenção refere-se, de acordo com um primeiro aspecto, aos novos derivados heterocíclicos de carbazol, de azacarbazol, de fenantridina, de fenotazina, de fenoxazina e de dibenzazepina, apresentando uma atividade anticancerígena, e, em particular, uma atividade inibidora da proteína chaperona Hsp90, e mais particularmente via a inibição da atividade catalítica de tipo ATPásico da proteína chaperona Hsp90.

15 Proteínas chaperonas:

As chaperonas moléculas da família "*Heat Shock Proteins*" (HSPs), classificadas em função de sua massa molecular (Hsp27, Hsp70, Hsp90...), são elementos chaves do equilíbrio entre a síntese e a degradação das proteínas celulares, responsáveis pela dobra correta das proteínas. 20 Elas exercem um papel vital em resposta ao estresse celular. As HSPs e, em particular, Hsp90, são também implicadas na regulação de diversas funções maiores da célula, via sua associação com diversas proteínas clientes implicadas na proliferação celular ou na apoptose (Jolly C. et Morimoto R.I., J. N. Cancer Inst. (2000), 92, 1564-72; Smith D.F. et al., Pharmacological 25 Rev.(1998), 50, 493-513; Smith D.F., Molecular Chaperones in the Cell, 165-178, Oxford University Press 2001).

Chaperona Hsp90 e inibidores de Hsp90 no tratamento dos cânceres:

A chaperona Hsp90, que representa 1 a 2% do conteúdo proteico da célula, foi recentemente colocada em evidência como um alvo particularmente promissor em terapia anticancerígena (cf para revista: Moloney A. 30 et Workman P., Expert Opin. Biol. Ther. (2202), 2(1), 3-24; Chiosis et al, Drug Discovery Today (2004), 9, 881-888). Esse interesse se refere, em par-

ricular, às interações citoplásmicas de Hsp com as principais proteínas clientes de Hsp90, proteínas que são implicadas nos seis mecanismos de progressão dos tumores, tais como definidos por Hanahan D. et Weinberg R.A. (Cell (2002), 100, 57-70), a saber:

- 5 - uma capacidade para proliferar na ausência de fatores de aumento: EGFR-R/HER2, Src, Akt, Raf, MEK, Bcr-Abl, Flt-3...
- uma capacidade para escapar à apoptose: forma mutada p53, Akt, sobrevivina...
- uma insensibilidade aos sinais de parada de proliferação:
- 10 Cdk4, Plk, Wee1...
- uma capacidade para ativar a angiogênese: VEGF-R, FAK, HIF-1, Akt...
- uma capacidade para proliferar sem limite replicativo: hTert...
- uma capacidade para invadir novos tecidos e para metastasar:

15 c-Met.

Dentre as outras proteínas clientes de Hsp90, dos receptores nos hormônios esteroídicos, tais como o receptor ao estrogênio ou o receptor ao andrógeno, apresentam também um interesse importante no âmbito das terapias anticancerígenas.

20 Foi mostrado recentemente que a forma alfa de Hsp90 tinha também um papel extracelular via sua interação com a metaloprotease MMP-2, ela própria implicada na invasão tumoral (Eustace B.K et al., Nature Cell Biology (2004), 6, 507-514).

Hsp90 é constituída de dois domínios N- e C-terminais separados por uma região fortemente carregada. A interação dinâmica entre esses dois domínios, coordenada pela fixação de nucleotídeos e de cochaperonas, determina a conformação da chaperonas e seu estado de ativação. A associação das proteínas clientes depende principalmente da natureza das cochaperonas Hsp70/Hsp40, Hop60 etc. e da natureza do nucleotídeo ADP ou

25

30 ATP ligada ao domínio N-terminal de Hsp90. Assim, a hidrólise do ATP em ADP e o fator de troca ADP/ATP controlam o conjunto da "maquinaria" chaperona, e foi mostrado que basta prevenir a hidrólise da ATP em ADP - ativi-

dade ATPásica de Hsp90 - para liberar no citoplasma das proteínas-clientes que serão, então, degradadas no proteassoma (Neckers L et Neckers K, Expert Opin. Emerging Drugs (2002), 7, 277-288; Neckers L, Current Medicinal Chemistry, (2003), 10, 733-739; Piper P.W., Current Opin. Invest. New Drugs (2001), 2, 1606-1610).

Papel de Hsp90 e seus inibidores em patologias diferentes do câncer:

Diversas patologias humanas são a consequência de um redobro incorreto de proteínas chaves, levando notadamente a doenças neurodegenerativas em consequência da agregação de certas proteínas como no Mal de Alzheimer e de Huntington ou as doenças ligadas aos príons (Tytell M. et Hooper P.L., Emerging Ther. Targets (2001), 5, 267-287). Nessas patologias, abordagens, visando a inibir Hsp90 com a finalidade de ativar as vias de estresse (Hsp70, por exemplo) poderiam ser benéficas (Nature Reviews Neuroscience 6: 11, 2005). Alguns exemplos são citados abaixo:

I) o Mal de Huntington: essa doença neurodegenerativa é devido a uma extensão de triplos CAG no exon 1 do gene codificando para a proteína huntingtina. Foi mostrado que a geldanamicina inibe a agregação dessa proteína devido à superexpressão das chaperonas Hsp70 e Hsp40 (Human Molecular Genetics 10: 1307, 2001).

II) o Mal de Parkinson: essa doença é devido à perda progressiva dos neurônios dopaminérgicos e caracteriza pela agregação da proteína alfa-synuclein. Foi mostrado que a geldanamicina é capaz de proteger a *Drosophila* contra a toxicidade do alfa-synuclein sobre os neurônios dopaminérgicos.

III) A isquemia cerebral focal: foi mostrado em um modelo animal de rato que a geldanamicina protege o cérebro contra a isquemia cerebral, e isto devido ao efeito de estímulo da transcrição dos genes codificando para as proteínas de choque térmico por um inibidor de Hsp90.

IV) O Mal de Alzheimer e a esclerose em placas: Essas doenças são devido em parte à expressão de citocinas pró-inflamatórias e da forma indutível da NOS (Nitric oxide synthase) no cérebro, e essa expressão deletéria é suprimida pela resposta ao estresse. Em particular, os inibidores de

Hsp90 são capazes de encampar essa resposta ao estresse, e foi mostrado *in vitro* que a geldanamicina e o 17-AAG apresentam uma atividade anti-inflamatória em células gliais de cérebro (J. Neuroscience Res. 67: 461, 2002).

5 V) A esclerose lateral amiotrófica: essa doença neurodegenerativa é devido à perda progressiva dos neurônios motores. Foi mostrado que o arimoclomol, um indutor proteínas de choque térmico retarda a evolução da doença em um modelo animal (Medicina Natural 10: 402, 2004). Considerando-se que um inibidor de Hsp90 é também um indutor das proteínas *heat-shock* (Mol. Cell Biol. 19: 8033, 1999; Mol. Cell Biol. 18: 4949, 1998), é provável que um efeito benéfico poderia ser obtido também nessa patologia para esse tipo de inibidores.

10 Por outro lado, um inibidor da proteína Hsp90 poderia ser potencialmente útil em diversas doenças, diferentes do câncer citado anteriormente, tais como as infecções parasitárias, virais, fúngicas, ou doenças neurodegenerativas e isto por uma ação direta sobre Hsp90 e proteínas clientes particulares. Alguns exemplos são apresentados abaixo:

20 VI) a malária: a proteína Hsp90 do *Plasmodium falciparum* apresenta 59% de identidade e 69% de similaridade com a proteína Hsp90 humana, e foi mostrado que a geldanamicina inibe o crescimento do parasita *in vitro* (Malaria Journal 2: 30, 2003; J. Biol. Chem. 278: 18336, 2003; J. Biol. Chem. 279: 46692, 2004);

25 VII) as filarioses de Brugia e de Bancroft: esses parasitas filários linfáticos possuem uma proteína Hsp90 que pode potencialmente ser inibida por inibidores da proteína humana. Com efeito, foi mostrado para um outro parasita próximo, o *Brugia pahangi*, que este é sensível à inibição pela geldanamicina. As sequências de *B. pahangi* e humanas são idênticas a 80% e similares a 87% (Int. J. for Parasitology 35: 627, 2005);

30 VIII) a toxoplasmose: *Toxoplasma gondii*, o parasita responsável pela toxoplasmose, possui uma proteína chaperona Hsp90, para a qual foi mostrada a indução no decorrer da conversão *tachyzoite-bradyzoite*, correspondendo à passagem da infecção crônica para a toxoplasmose ativa. Além

disso, a geldanamicina bloqueia *in vitro* essa conversão *tachyzoite-bradyzoite* (J. Mol. Biol. 350: 723, 2005);

IX) as micoses resistentes aos tratamentos: é possível que a proteína Hsp90 potencializa a evolução da resistência aos fármacos, permitindo a novas mutações se desenvolverem. Por conseguinte, um inibidor de Hsp90, sozinho ou em combinação com um outro tratamento antifúngico, poderia se revelar útil no tratamento de certas cepas resistentes (Ciência 309: 2185, 2005). Além disso, o anticorpo anti-Hsp90 desenvolvido por Neu Tec Pharma demonstra uma atividade contra *C. albicans*, sensível e resistente ao fluconazol, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae* e *C. parapsilosis in vivo* (Current Molecular Medicine 5: 403, 2005);

X) a hepatite B: Hsp90 é uma das proteínas do hospedeiro que interage com a transcriptase inversa do vírus da hepatite B no decorrer do ciclo de replicação do vírus. Foi mostrado que a geldanamicina inibe a replicação do ADN viral e o encapsulamento do ARN viral (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 1060, 1996);

XI) a hepatite C: a proteína Hsp90 humana participa da etapa de clivagem entre as proteínas NS2 e NS3 pela protease viral. A geldanamicina e o radicicol são capazes de inibir essa clivagem NS2/3 *in vitro* (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 13931, 2001);

XII) o vírus do herpes: a geldanamicina demonstrou atividades de inibição da replicação do vírus HSV-1 *in vitro*, e isto com um bom índice terapêutico (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 48: 867, 2004). Os autores descobriram também uma atividade da geldanamicina sobre os outros vírus HSV-2, VSV, Cox B3, HIV-1 e o *coronavirus* SARS (dados não mostrados);

XIII) a dengue (ou gripe tropical): foi mostrado que a proteína humana Hsp90 participa na etapa de entrada do vírus, formando um complexo que contém também Hsp70 que serve de receptor ao vírus; um anticorpo anti-Hsp90 diminui o poder infeccioso do vírus *in vitro* (J. of Virology 79: 4557, 2005);

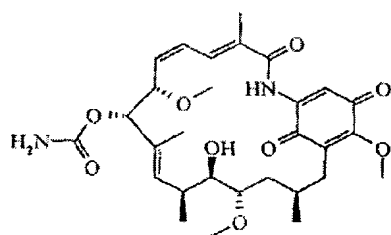
XIV) a atrofia muscular espinal e bulbária: (SBMA: *Spinal and*

bulbar muscular atrophy), uma doença neurodegenerativa hereditária caracterizada por uma extensão de triplos CAG no gene do receptor aos andrógenos. Foi mostrado que o 17-AAG, um derivado da geldanamicina, apresenta uma atividade in vivo sobre animais transgênicos que servem de modelos experimentais dessa doença (*Nature Medicine* 11: 1088, 2005).

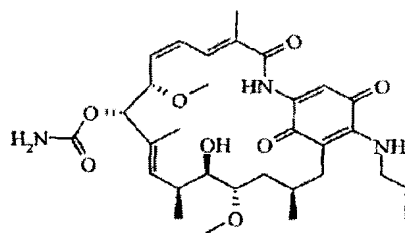
Inibidores de Hsp90

Os primeiros inibidores conhecidos de Hsp90 são compostos da família das amsamicinas, em particular a geldanamicina (1) e a herbimicina A. Estudos de raio X mostraram que a geldanamicina se liga ao ATP do domínio N-terminal de Hsp90, onde ela inibe a atividade ATPásica da chaperona (Prodromou C. et al, *Cell* (1997), 90, 65-75)

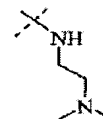
Atualmente, o NIH e Kosan BioSciences asseguram o desenvolvimento clínico do 17-AAG (2), que é um inibidor de Hsp90 derivado da geldanamicina (1), que bloqueia a atividade ATPásica de Hsp90, ligando-se ao local de reconhecimento N-terminal do ATP. Os resultados dos testes clínicos de fase I do 17-AAG (1) levam atualmente a iniciar testes de fase II, mas orientam também as pesquisas para derivados mais solúveis, tal com o análogo 3 (17-DMAG de Kosan BioSciences), portador de uma cadeia dimetilaminada no lugar do resíduo metóxi, e para formulações otimizadas do 17AAG (CNF 1010 de *Conforma Therapeutics*):



Geldanamicina (1)



17- AAG (2)

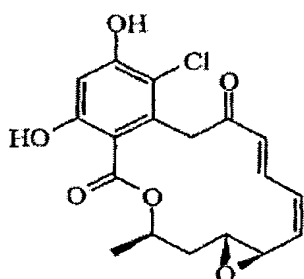


17-DMAG (3)

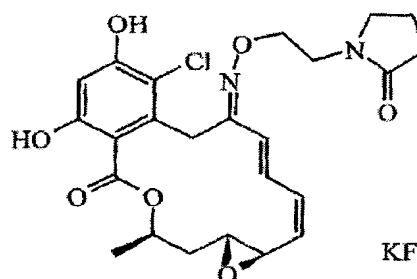
O análogo reduz o 17-AAG (WO 2005063714/US 2006019941) é também em estudos clínicos de fase I (?), há pouco pela sociedade *Infinity Pharmaceuticals*. Novos derivados de geldanamicina foram descritos recentemente (WO2006016773 / US6855705 / US 2005026894 / WO 2006/050477 / US 2006205705).

O radicicol (4) é também um inibidor de Hsp90 de origem natural

(Roe S.M. et al, J. Med Chem. (1999), 42, 260-66). Todavia, se este for de longe o melhor inibidor *in vitro* de Hsp90, sua instabilidade metabólica face os nucleotídeos sulfurados o torna dificilmente utilizável *in vivo*. Derivados oximas bem mais estáveis, tal como o KF 55823 (5) ou o KF 25706 foram desenvolvidos pela Sociedade Kyowa Hakko Kogyo (Sopa et al, Cancer Research (1999), 59, 2931-2938).

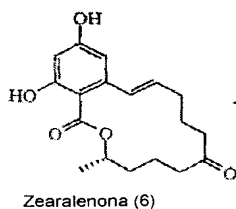


Radicicol (4)

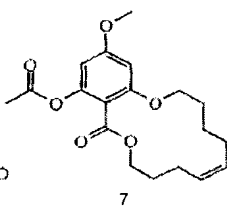


KF 55823 (5)

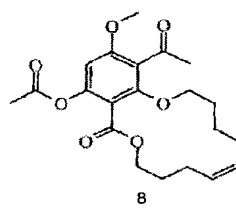
Estruturas de origem natural similares ao radicicol foram também recentemente descritas, como a zearalenona (6) pela sociedade Conforma Therapeutics (WO 03041643) ou os compostos (7-9).



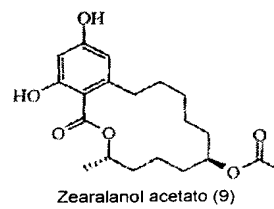
Zearalenona (6)



7



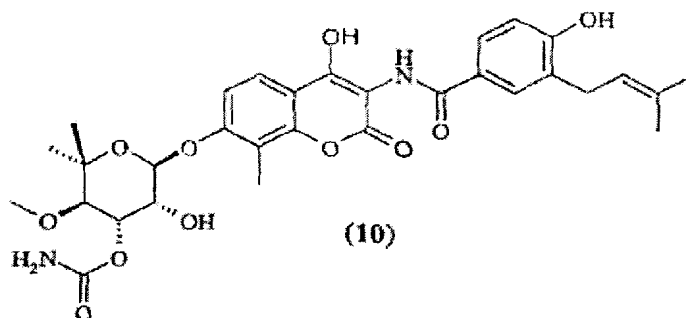
8



Zearalanol acetato (9)

O pedido de patente US2006089495 descreve compostos mistos, compreendendo um núcleo quinona, como os derivados de amsamicina, e um núcleo resorcinol, como os análogos de radicicol, como inibidores de Hsp90.

Um inibidor Hsp90 de origem natural, a novobiocina (10) se liga a um ATP diferente situado no domínio C-terminal da proteína (Itoh H. et al., Biochem J. (1999), 343, 697 - 703. Recentemente, análogos simplificados da Novobiocina foram identificados como os mais potentes inibidores de Hsp90 que a própria Novobiocina (J. Amer. Chem. Soc. (2005), 127(37), 12778 - 12779)



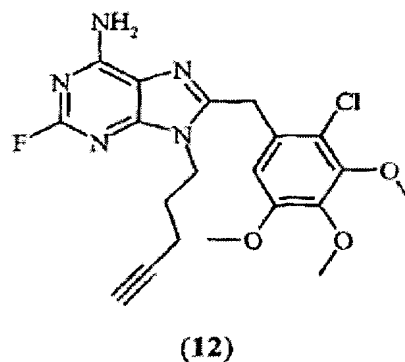
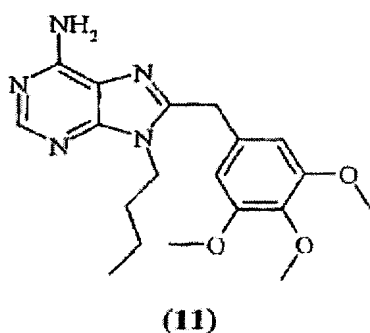
O pedido de patente WO 2006/050501 reivindica análogos de Novobiocina como inibidores de Hsp90.

Um depsipeptídeo, denominado Pipalamycin ou ICI101, foi também descrito como inibidor não-competitivo do ATP de Hsp90 (J. Pharmacol. Exp. Ther. (2004), 310, 1288 - 1295)

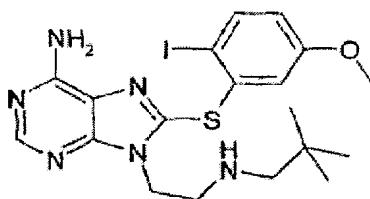
A sherperdina, nonapeptídeo KHSSGCAFL, mima uma parte da sequência K79-K90 (KHSSGCAFLSVK) da Survivina e bloqueia a interação das proteínas da família IAP com Hsp90 *in vitro* (WO 2006014744).

Pequenos peptídeos, compreendendo uma sequência de tipo Otoferline (YSLPGYMKKLLGA), foram recentemente descritos como inibidores de Hsp90 (WO 2005072766).

Purinas, como os compostos PU3 (11) (Chiosis et al., Chem. Biol. (2001), 8, 289-299) e PU24FCI (12) (Chiosis et al., Curr. Canc. Drug Targets (2003), 3, 371 - 376; WO 2002/036075) foram também descritos como inibidores de Hsp90:



Um derivado de purina CNF2024 (13) foi recentemente introduzido em clínica pela sociedade Conforma therapeutics, em colaboração com o Sloan Kettering Memorial Institute for Cancer Research (WO 2006/084030).



(13)

O pedido de patente FR2880540 (Aventis) reivindica uma outra família de purinas inibitórias do Hsp90.

O pedido de patente WO2004/072080 (Cellular Genomics) reivindica uma família de 8-heteroaril-6-fenil-imidazo [1,2-a] pirazinas, conforme
5 moduladoras da atividade do Hsp90.

O pedido de patente WO2005/028434 (Conforma Therapeutics) reivindica aminopurinas, amino pirrolo pirimidinas, amino pirazolo pirimidinas e amino triazol pirimidinas como inibidoras de Hsp90.

O pedido de patente WO2004/050087 (Ribotarget/Vernalis) reivindica uma família de pirazóis úteis para tratar patologias ligadas à inibição dos "*Heat Shock Proteins*", tais como a chaperona Hsp90.
10

O pedido de patente WO2004/056782 (Vernalis) reivindica uma nova família de pirazóis úteis para tratar patologias ligadas à inibição das *Heat Shock Proteins*, tais como a chaperona Hsp90.

O pedido de patente WO2004/07051 (Vernalis) reivindica derivados de arilisoaxazóis úteis para tratar patologias ligadas à inibição das *Heat Shock Proteins*, tais como a chaperona Hsp90.
15

O pedido de patente WO2004/096212 (Vernalis) reivindica uma terceira família de pirazóis úteis para tratar patologias ligadas à inibição das *Heat Shock Proteins*, tais como a chaperona Hsp90.
20

O pedido de patente WO2005/00300 (Vernalis) reivindica, de maneira mais geral, heterociclos com 5 cadeias, substituídos por radicais arilas, úteis para tratar patologias ligadas à inibição das *Heat Shock Proteins*, tais como a chaperona Hsp90.

O pedido de patente JP2005/225787 (Nippon Kayaku) reivindica uma outra família de pirazóis como inibidores de Hsp90.
25

O pedido WO2006/018082 (Merck) reivindica uma outra família de pirazóis como inibidores de Hsp90.

O pedido de patente WO2005/00778 (Kyowa Hakko Kogyo) reivindica uma outra família de derivados de benzofenona, como inibidores de
5 Hsp90, úteis para o tratamento dos tumores.

O pedido de patente WO2005/06322 (Kyowa Hakko Kogyo) reivindica uma família de derivados de resorcinol como inibidores de Hsp90.

O pedido de patente WO2005/051808 (Kyowa Hakko Kogyo) reivindica uma outra família de derivados de ácidos de resorcinil - benzoicos
10 como inibidores de Hsp90.

Os pedidos de patentes WO2005/021552, WO2005/0034950, WO2006/08503, WO2006/079789 e WO2006/090094 (Vernalis) reivindicam famílias de pirimido tiofenos ou de pirido tiofenos, úteis para tratar patologias ligadas à inibição dos *Heat Shock Proteins*, tais como a chaperona Hsp90.

15 O pedido WO2006/015095 (Novartis) reivindica uma família de indazóis como inibidores de Hsp90.

O pedido WO2006/015094 (Novartis) reivindica uma família de di-hidrobenzimidazolonas como inibidores de Hsp90.

O pedido de patente WO2006/055760 (Syntha Pharma) reivindica uma família de diaril-triazol como inibidores de Hsp90.
20

O pedido WO2006/087077 (Merck) reivindica uma família de (s-triazol-3-il) fenóis como inibidores de Hsp90.

O pedido de patente FR2882361 (Aventis) reivindica uma família de 3-aril-1,2-benzisoxazóis como inibidores de Hsp90.

25 O pedido de patente WO2006/091963 (Serenex) reivindica famílias de tetra-hidro indolonas e de tetra-hidro indazolona como inibidores de Hsp90.

O pedido de patente DE10200509440 (Merck) reivindica uma família de tieno piridinas como inibidores de Hsp90.

30 O pedido de patente WO2006/095783 (Nippon Kayaku) reivindica uma família de triazóis como inibidores de Hsp90.

O pedido de patente WO2006101052 (Nippon Kayaku) reivindica

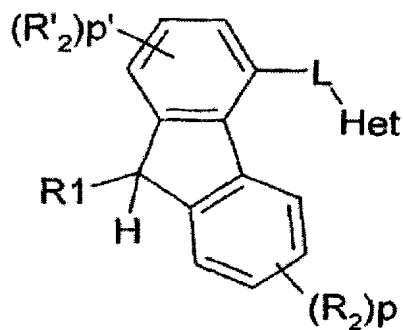
uma família de acetilênicos como inibidores de Hsp90.

O pedido de patente WO2006105372 (Conforma Therapeutics) reivindica uma família de alquinil pirrolo [2,3-d] pirimidinas como inibidores de Hsp90.

5 O pedido de patente WO2006101052 (Nippon Kayaku) reivindica uma família de derivados acetilênicos como inibidores de Hsp90.

O pedido de patente WO2006105372 (Conforma Therapeutics) reivindica uma família de alquinil pirrolo [2,3-d] pirimidinas como inibidores de Hsp90.

10 A presente invenção se refere aos produtos de fórmula (I):



(I)

em que:

Het representa um heterociclo aromático ou parcialmente insaturado - de tipo di-hidro ou tetra-hidro - mono ou bicíclico, com 5 a 11 cadeias, contendo 1 a 4 heteroátomos, escolhidos dentre N, O ou S, eventualmente substituído por um ou vários radicais R, idênticos ou diferentes, tais como descritos abaixo,

R está no grupo constituído por H, halogênio, CF₃, nitro, ciano, alquila, hidróxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcóxi, alquiltio, carbóxi livre ou esterificado por um radical alquila, carboxamida, CO-NH(alquila) e CON(alquila)₂, NH-CO-alquila, NH-SO₂-alquila e heterocicloalquila, todos os radicais alquila, alcóxi, alquiltio e heterocicloalquila sendo eventualmente substituídos;

R1 é escolhido no grupo constituído por X-(A-B)_n-CONH₂, X-(A-B)_n-O-CONH₂, X-(A-B)_n-NH-CONH₂, X-(CH₂)_m- heterocicloalquila, X-

(CH₂)_m-arila e X-(CH₂)_m - heteroarila com X representa -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH₂-O; -NH-CO-CH₂-S-CH₂-CO-NH; NH-CO-(CH₂)₂-SO₂-; -NH-CO-CH₂-N(CH₃)-CO-; A e B idênticos ou diferentes representam independentemente uma simples ligação, CH₂, CH-alquila, CH-aralquila, n = 1,2 e m = 0, 1;

R₂ e R'₂, idênticos ou diferentes, são independentemente selecionados no grupo constituído por H, halogênio, CF₃, nitro, ciano, alquila, hidróxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcóxi, alquiltio (metiltio), carbóxi livre ou esterificado por um radical alquila, carboxamida, CO-NH(alquila) e NH-CO-alquila, todos os radicais alquila, alcóxi e alquiltio sendo eventualmente substituídos,

P e p' idênticos ou diferentes representam, respectivamente, os inteiros 1 a 4 e 1 a 3;

L é escolhido dentre simples ligação, CH₂, C(O), O, S ou NH; esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas tautômeras e isômeras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastéreo-isômeras, assim como os sais de adição com os ácidos minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas desses produtos de fórmula (I).

A presente invenção se refere notadamente aos produtos de fórmula (I), tais como definidos acima, nos quais:

Het representa um heterociclo mono ou bicíclico, com 5 a 10 cadeias, contendo 1 a 3 heteroátomos, escolhidos dentre N, O ou S, eventualmente substituído por um ou vários radicais R, idênticos ou diferentes, tais como descritos abaixo,

R está no grupo constituído por H, halogênio, CF₃, nitro, ciano, alquila, hidróxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcóxi, metiltio, carbóxi livre ou esterificado por um radical alquila, carboxamida, CO-NH(alquila) e CON(alquila)₂, NH-CO-alquila, NH-SO₂-alquila e heterocicloalquila, todos os radicais alquila, alcóxi, alquiltio e heterocicloalquila sendo eventualmente substituídos;

R₁ representa NH-(CH₂)₂-O-CONH₂; NH-(CH₂)₃-O-CONH₂, NH-(CH₂)₃CONH₂; NH-(CH₂)₄-CONH₂; ou

R1 representa o radical $-X-(CH_2)_m$ - heteroarila com X representa $-O-C(O)$, $-NH-C(O)$, $NH-CS$, $-NH-CO-CH_2-O$; $-NH-CO-CH_2-S-CH_2-CO-NH-$; $-NH-CO-(CH_2)_2-SO_2-$ ou $-NH-CO-CH_2-N(CH_3)-CO-$ e $m = 0, 1$, esses radicais heteroarila sendo eventualmente substituídos por um ou vários radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os átomos de halogênio, hidroxila, os radicais alquila contendo de 1 a 4 átomos de carbono, e os radicais NH_2 , NH_{alq} e $CONH_2$;

R2 e R'2, idênticos ou diferentes, são independentemente selecionados no grupo constituído por H, os átomos de halogênio e o radical amino;

p e p', idênticos ou diferentes, representam, respectivamente, os inteiros 1;

L representa uma ligação simples e $C(O)$, esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas isômeras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastéreo-isômeras, assim como os sais de adição com os ácidos minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas desses produtos de fórmula (I).

Nos produtos de fórmula (I), tais como definidos acima e abaixo, todos os radicais alquila, alcóxi, alquiltio, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, fenila e heteroarila são eventualmente substituídos por um ou vários radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os átomos de halogênio; os radicais hidroxila; ciano; mercapto, nitro; carbóxi livre, salificado ou esterificado; tetrazolila; $-NH_2$, $-NH(alq)$, $-N(alq)(alq)$; $-SO_2-NH-CO-NH-alquila$; $-SO_2-NH-CO-NH-fenila$; $COalquila$, $CONH_2$, $-O-C(O)-NH_2$, $O-C(O)-alq-$, $-C(O)-NH(alq)$; $-C(O)-N(alq)(alq)$, $CO-NH-alq-O-alq$, $-NH-C(O)-(alq)$, $-N(alq)-C(O)-(alq)$; $-NH-COOalquila$, $NH-CO-NH_2$, alquila, acila; alquiltio, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, alcóxi e fenóxi eles próprios eventualmente substituídos por um ou vários radicais escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais hidroxila, alcóxi, alquila, $-NH_2$, $-NH(alq)$ e $-N(alq)(alq)$.

Nos produtos de fórmula (I) e no que se segue, os termos indicados têm as significações que se seguem:

- o termo halogênio designa os átomos de flúor, de cloro, de bromo ou de iodo e, de preferência, de flúor, cloro ou bromo;

- o termo radical alquila designa um radical, linear ou ramificado, contendo no máximo 12 átomos de carbono escolhido dentre os radicais metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, sec-pentila, terc-pentila, neo-pentila, hexila, iso-hexila, sec-hexila, terc-hexila e também heptila, octila, nonila, decila, undecila e dodecila, assim como seus isômeros de posição lineares ou ramificados. Citam-se mais particularmente os radicais alquila, tendo no máximo 6 átomos de carbono e notadamente os radicais metila, etila, propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, pentila, linear ou ramificado, hexila, lineares ou ramificados;

- o termo radical alcóxi designa um radical, linear ou ramificado, contendo no máximo 12 átomos de carbono e preferencialmente 6 átomos de carbono, escolhido, por exemplo, dentre os radicais metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi linear, secundário ou terciário, pentóxi, hexóxi e heptóxi, assim como seus isômeros de posição, lineares ou ramificados;

- o termo alquiltio ou alquila-S- designa um radical, linear ou ramificado, contendo no máximo 12 átomos de carbono e representa notadamente os radicais metiltio, etiltio, isopropiltio e heptiltio. Nos radicais que comportam um átomo de enxofre, o átomo de enxofre pode ser oxidado em radical SO ou S(O)₂;

- o termo radical acila ou r-CO- designa um radical, linear ou ramificado, contendo no máximo 12 átomos de carbono, no qual o radical R representa um átomo de hidrogênio, um radical alquila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquila, heterocicloalquila ou arila, esses radicais tendo os valores indicados acima e sendo eventualmente substituídos conforme indicado: citam-se, por exemplo, os radicais formila, acetila, propionila, butirila ou benzoíla, ou ainda valerila, hexanoíla, acríloíla, crotonoíla ou carbamoíla;

- o termo radical cicloalquila designa um radical carbocíclico monocíclico ou bicíclico contendo de 3 a 10 cadeias e designa notadamente os radicais ciclopropila, ciclo butila, ciclopentila e ciclo-hexila;

- o termo radical cicloalquila alquila designa um radical no qual

cicloalquila e alquila são escolhidos dentre os valores indicados acima: esse radical designa assim, por exemplo, os radicais ciclopropil metila, ciclopentil metila, ciclo-hexil metila e ciclo-heptil metila;

5 - por radical acilóxi, entendem-se os radicais acil-O- nos quais acil tem a significação indicada acima: citam-se, por exemplo, os radicais acetóxi ou propionilóxi;

 - por radical acil amino, entendem-se os radicais acil-N- nos quais acil tem a significação indicada acima;

10 - o termo radical arila designa os radicais insaturados, monocíclicos ou constituídos de ciclos condensados, carbocíclicos. Como exemplos desse radical arila, podem ser citados os radicais fenila ou naftila;

 - por aril alquila, entendem-se os radicais resultantes da combinação dos radicais alquila, citados anteriormente eventualmente substituídos e os radicais arilas também citados acima, eventualmente substituídos: citam-se, por exemplo, os radicais benzila, fenil etila, 2-fenetila, trifenil metila ou naftaleno metila;

15

 - o termo radical heterocíclico designa um radical carbocíclico saturado (heterocicloalquila) ou parcialmente ou totalmente insaturado (heteroarila) constituído de 4 a 10 cadeias interrompidas por um ou vários heteroátomos, idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os átomos de oxigênio, de nitrogênio ou de enxofre.

20

 Como radicais heterocicloalquilas, podem-se citar notadamente os radicais dioxolano, dioxano, ditiolano, tio-oxolano, tio-oxano, oxiranila, oxolanila, dioxolanila, piperazinila, piperidila, pirrolidinila, imidazolidinila, imidazolidina-2,4-diona, pirazolidinila, morfolinila ou ainda tetra-hidrofurila, hexa-hidro pirano, tetra-hidro tienila, cromanila, di-hidro benzofuranila, indolinila, per-hidro piranila, pirindolinila, tetra-hidroquinoleinila, tetra-hidro isoquinoleinila ou tiazolidinila, todos esses radicais sendo eventualmente substituídos.

25

30 Dentre os radicais heterocicloalquilas, podem-se citar notadamente os radicais piperazinila eventualmente substituído, N-metil piperazinila, piperidila, eventualmente substituídos, pirrolidinila, eventualmente substi-

tuído, imidazolidinila, pirazolidinila, morfolinila, hexa-hidró pirano ou tioazolidinila.

5 Por radical heterocicloalquila alquila, entendem-se os radicais nos quais os restos heterocicloalquila e alquila têm as significações precedentes.

Dentre os radicais heteroarilas com 5 cadeias, podem-se citar os radicais furila, pirrolila, tetrazolila, tiazolila, isotiazolila, diazolila, tiadiazolila, tiatriazolila, oxazolila, oxadiazolila, isoxazolila, imidazolila, pirazolila, tienila, triazolila.

10 Dentre os radicais com 6 cadeias, podem-se citar notadamente os radicais piridila, tal como 2-piridila, 3-piridila e 4-piridila, pirimidila, piridazinila, pirazinila.

15 Como radicais heteroarilas condensados contendo pelo menos um heteroátomo escolhido dentre o enxofre, o nitrogênio e o oxigênio, podem-se citar, por exemplo, benzo tienila, benzo furila, benzo pirrolila, benzo tiazolila, benzimidazolila, imidazo piridila, purinila, pirrolo pirimidinila, pirrolo piridinila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, tionaftila, cromenila, indolizinila, quinazolinila, quinoxalinila, indolila, indazolila, purinila, quinolila, isoquinolila e naftiridinila.

20 Por radical alquilamino, entendem-se os radicais, nos quais o radical alquila é escolhido dentre os radicais alquila, citados acima. Preferem-se os radicais alquila, tendo no máximo 4 átomos de carbono, e podem-se citar, por exemplo, os radicais metil amino, etil amino, propil amino ou butil amino, linear ou ramificado.

25 Por radical dialquilamino, entendem-se os radicais, nos quais os radicais alquila, idênticos ou diferentes, são escolhidos dentre os radicais alquila, citados acima. Conforme anteriormente, preferem-se os radicais alquila tendo no máximo 4 átomos de carbono e podem-se citar, por exemplo, os radicais dimetil amino, dietil amino, metil etil amino, linear ou ramificado.

30 O termo paciente designa os seres humanos, mas também os outros mamíferos.

O termo "Pró-fármaco" designa um produto que pode ser trans-

formado in vivo por mecanismos metabólicos (tal como a hidrólise) em um produto de fórmula (I). Por exemplo, um éster de um produto de fórmula (I) contendo um grupo hidroxila pode ser convertido por hidrólise in vivo em sua molécula mãe. Ou ainda um éster de um produto de fórmula (I) contendo um grupo carbóxi pode ser convertido por hidrólise in vivo em sua molécula mãe.

Podem-se citar a título de exemplos ésteres de produtos de fórmula (I), contendo um grupo hidroxila, tais como os acetatos, citratos, lactatos, tartaratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos fumaratos, maleatos, metileno-bis-b-hidróxi naftanoatos, gentissatos, isetionatos, di-p-toluoiltartaratos, metano-sulfonatos, etano-sulfonatos, canforsulfonatos, benzeno-sulfonatos, p-tolueno-sulfonatos, ciclo-hexil sulfamatos e quinatos.

Ésteres de produtos de fórmula (I) particularmente úteis contendo um grupo hidroxila podem ser preparados a partir de restos ácidos, tais como aqueles descritos por Bundgaard et al., J. Med. Chem., 1989, 32, páginas 2503-2507; esses ésteres incluem notadamente (amino metil)- benzoatos substituídos, dialquilamino - metil benzoatos, nos quais os dois grupamentos alquila podem ser ligados juntos ou podem ser interrompidos por um átomo de oxigênio ou por um átomo de nitrogênio eventualmente substituído, seja um átomo de nitrogênio alquilado ou ainda morfolino-metil)benzoatos, por exemplo 3- ou 4-(morfolino metil)- benzoatos e (4-alquila piperazin-1-il) benzoatos, por exemplo - ou 4-(4-alquila piperazin-1-il) benzoatos.

O ou os radicais carbóxi dos produtos de fórmula (I) podem ser salificados ou esterificados pelos grupamentos diversos conhecidos do técnico dentre os quais, podem-se citar, a título de exemplos não-limitativos, os seguintes compostos:

- dentre os compostos de salificação, bases minerais, tais como, por exemplo, um equivalente de sódio, de potássio, de lítio, de cálcio, de magnésio ou de amônio ou bases orgânicas, tais como, por exemplo, a metil amina, a propil amina, a trimetil amina, a dietil amina, a trietil amina, a N,N-

dimetil etanol amina, o tris (hidróxi metil) amino metano, a etanol amina, a piridina, apicolina, a diciclo-hexil amina, a morfolina, a benzil amina, a procaína, a lisina, a arginina, a histidina, a N-metil glucamina;

- dentre os compostos de esterificação, os radicais alquila para
 5 formar grupos alcóxi carbonila, tal como, por exemplo, metóxi carbonila, etóxi carbonila, terc-butóxi-carbonila ou benzilóxi carbonila, esses radicais alquilas podendo ser substituídos por radicais escolhidos, por exemplo, dentre os átomos de halogênio, os radicais hidroxila, alcóxi, acila, acilóxi, alquiltio, amino ou arila como, por exemplo, nos grupamentos cloro metila, hidróxi pro-
 10 pila, metóxi-metila, propionilóxi metila, metiltiometila, dimetil-amino etila, benzila ou fenetila.

Por carbóxi esterificado, entendem-se, por exemplo, os radicais, tais como os radicais alquilóxi carbonila, por exemplo, metóxi carbonila, etóxi carbonila, propóxi carbonila, butil ou terc-butilóxi carbonila, ciclo butilóxi carbonila, ciclopentilóxi carbonila ou ciclo-hexilóxi carbonila.

Podem-se também citar radicais formados com os restos ésteres facilmente cliváveis, tais como os radicais metóxi metila, etóxi metila; os radicais acilóxi alquila, tais como pivaloilóxi metila, pivaloilóxi etila, acetóxi metila ou acetóxi etila; os radicais alquilóxi carbonilóxi alquila, tais como os radicais metóxi carbonilóxi metila ou etila, os radicais isopropilóxi carbonilóxi metila ou etila.

Uma lista desses radicais ésteres pode ser encontrada, por exemplo, na patente européia EP 0 034 536.

Por carbóxi amidificado, entendem-se os radicais do tipo -
 25 CONH₂, cujos átomos de hidrogênio são eventualmente substituídos por um ou dois radicais alquila, para formar radicais alquilamino ou dialquilamino eles próprios eventualmente substituídos conforme indicado acima ou abaixo, esses radicais podendo também formar com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados uma amina cíclica, tal como definida acima.

30 Por carbóxi salificado, entendem-se os sais formados, por exemplo, com um equivalente de sódio, de potássio, de lítio, de cálcio, de magnésio ou de amônio. Podem-se também citar os sais formados com as

bases orgânicas, tais como a metil amina, a propil amina, a trimetil amina, a dietil amina, a trietil amina. Prefere-se o sal de sódio.

Quando os produtos de fórmula (I) comportam um radical amino salificável por um ácido, naturalmente que esses sais fazem também parte da invenção. Podem-se citar os sais fornecidos com os ácidos clorídrico ou metano-sulfônico, por exemplo.

Os sais de adição com os ácidos minerais ou orgânicos dos produtos de fórmula (I) podem ser, por exemplo, os sais formados com os ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiônico, acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tártrico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, os ácidos alcoil mono-sulfônicos, tais como, por exemplo, o ácido metano-sulfônico, o ácido etano-sulfônico, o ácido propano-sulfônico, os ácidos alcoildi-sulfônicos, tais como, por exemplo, o ácido metanodi-sulfônico, o ácido alfa, beta-etano-sulfônico, os ácidos aril mono-sulfônicos, tais como o ácido benzeno-sulfônico e os ácidos arildi-sulfônicos.

Pode-se lembrar que a estereoisomeria pode ser definida em seu sentido amplo, como a isomeria de compostos tendo as mesmas formas desenvolvidas, mas cujos diferentes grupos são dispostos diferentemente no espaço, tais como notadamente em ciclo-hexanos mono-substituídos, cujo substituinte pode estar em posição axial ou equatorial, e as diferentes conformações rotacionais possíveis dos derivados do etano. Todavia, existe um outro tipo de estereoisomeria, devido às disposições espaciais diferentes de substituintes fixados, seja sobre duplas ligações, seja sobre ciclos, que se denomina frequentemente isomeria geométrica ou isomeria cis-trans. O termo estereoisomeria é utilizado no presente pedido em seu sentido o mais amplo e se refere, portanto, ao conjunto dos compostos indicados acima.

A presente invenção se refere particularmente aos produtos de fórmula (I), tais como definidos em qualquer uma das reivindicações precedentes, nos quais Het é escolhido dentre os radicais imidazolila, benzofuranila, quinoleinila, piridinila, indolila, benzoxazolila, pirimidinila, triazol piridinila, benzoxazinila, quinoxalinila, indazolila, pirrolo piridinila, tetra-hidro-1,8-

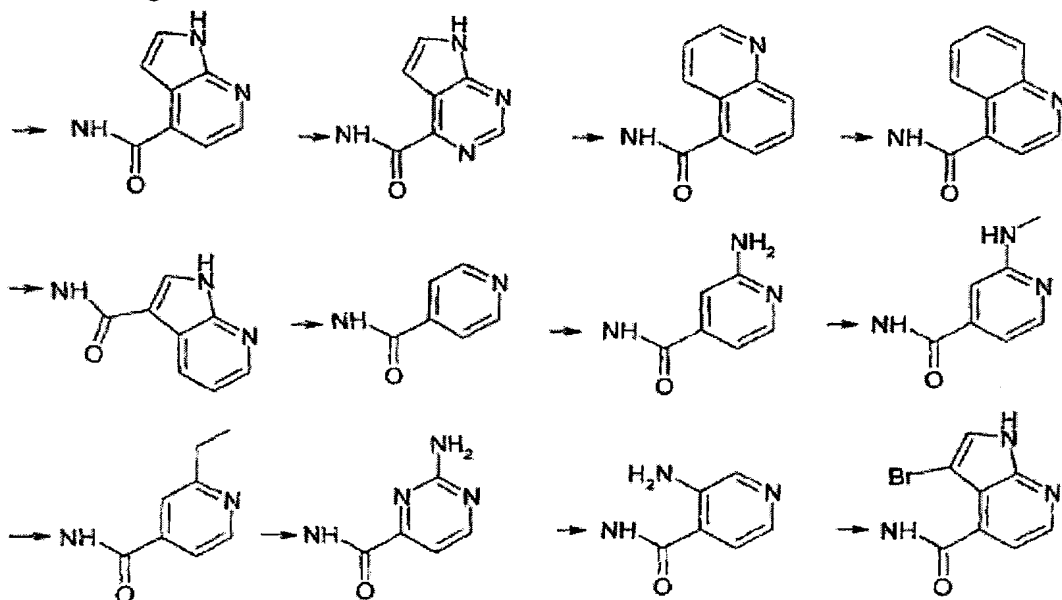
naftiridinila, imidazopiridinila; esses radicais sendo eventualmente substituídos por um ou vários radicais R, idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais ciano e morfolino;

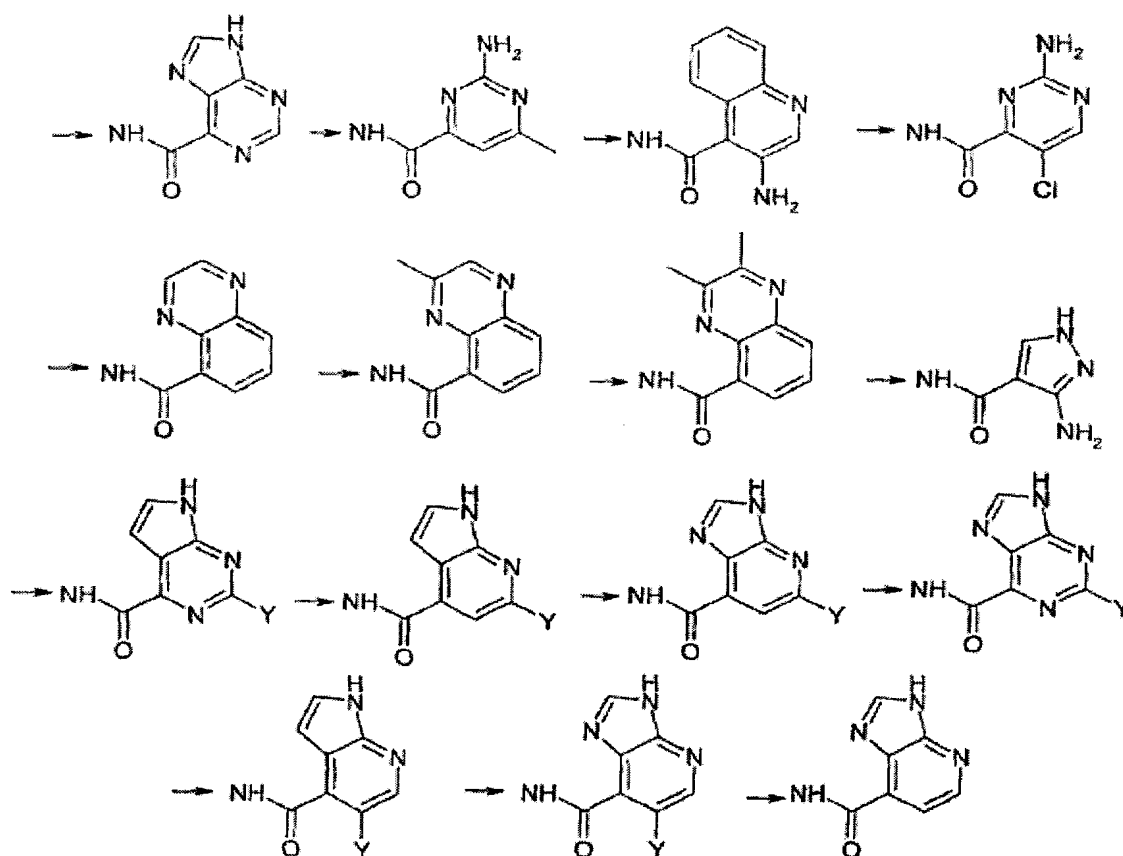
5 R1 representa o radical -NH-C(O)- heteroarila, com heteroarila escolhido dentre os radicais quinolila, piridila, purinas, quinoxalina, pirazol, pirimidinila, pirrolo[2,3-b] piridina, pirrolo[2,3-c] pirimidina, imidazo[4,5-b] piridina, esses radicais sendo eventualmente substituídos por um ou vários radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os átomos de halogênio, os radicais metila, etila, NH₂, NHalq e NH-Me,

10 R2 e R'2 representam H;

L representa simples ligação ou C(O),
esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas tautômeras e isômeras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastéreo-isômeras, assim como os sais de adição com os ácidos minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas desses produtos de fórmula (Ib).

A presente invenção se refere assim mais particularmente aos produtos de fórmula (I), tais como definidos acima, nos quais Het, R2, R'2, p, p' e L têm qualquer uma das significações definidas acima e R1 é escolhido dentre os seguintes radicais:





com Y representando um átomo de halogênio ou um radical metila ou etila, esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas tautômeras e isômeras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastéreo-isômeras, assim como os sais de adição com os ácidos minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas desses produtos de fórmula (I).

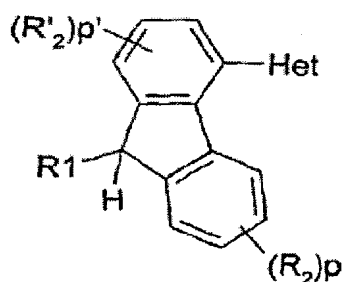
A presente invenção se refere particularmente aos produtos de fórmula (I), tais como definidos acima, cujos nomes são os que seguem:

- [4-(1H-imidazol -2- il) -9H- fluoreno -9(R,S)-il] -amida do ácido 2-amino -5- cloro-pirimidina -4- carboxílico
- [4-(benzofuran -2- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(6- flúor - piridin -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(1H- indol -2- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-

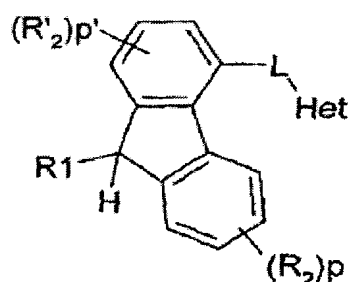
- pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(benzoxazol -2- il) -9H- fluoren -9-(R,S)-il)] -amida do ácido
- 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(pirimidin -5- il) -9H- fluoren -9-(R,S)-il)] -amida do ácido 1H-
- 5 pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(quinolein -2- il) -9H- fluoren -9-(R,S)-il)] -amida do ácido 1H-
- pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-[1,2,4] triazol [1,5-a] piridin -2- il -9H- fluoren -9(R,S)-il) -
- amida do ácido 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- 10 - [4-(1,4- benzoxazin -2H- -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il)] -amida do
- ácido 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il)] -amida do ácido 7H-
- pirrolo [2,3-c] pirimidina -4- carboxílico
- [4-(quinoxalin -2- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il)] -amida do ácido 1H-
- 15 pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il)] -amida do ácido 6-
- bromo -3H- imidazol [4,5-b] piridina -7- carboxílico
- [4-(2-morfolino - piridin -5- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il)] -amida do
- ácido 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- 20 - [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il)] -amida do ácido 2-
- amino -5- cloro - pirimidina -4- carboxílico
- [4-(indazol -1- carbonil) -9H- fluoren -9(R,S)-il)] -amida do ácido
- 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(1H- pirrolo [2,3-b]piridin -5- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il)] -amida
- 25 do ácido 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- 4-(5,6,7,8- tetra-hidro -1,8- naftiridin -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-
- il)] -amida do ácido 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- 4-{imidazol [1,2-a]piridin -2- il} -9H- fluoren -9-(R,S)-il -amida do
- ácido 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- 30 - Enantiômero dextrógiro do [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren -
- 9(R,S)-il)] -amida do ácido 6-bromo -3H- imidazo [4,5-b] piridina -7- carboxíli-
- co

esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas isômeras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastéreo-isômeras, assim como os sais de adição com os ácidos minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas.

- 5 A presente invenção se refere assim aos produtos de fórmula (I) correspondendo à fórmula (Ia), na qual L representa uma simples ligação e os produtos de fórmula (I) correspondendo à fórmula (Ib), na qual L representa CH₂, C(O), O, S ou NH representados conforme a seguir:



(Ia)



(Ib)

- em que Het, R1, R2, R2', p e p' têm os valores definidos acima para os produtos de fórmula (I),

esses produtos de fórmula (Ia) ou (Ib) estando sob todas as formas tautômeras e isômeras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastéreo-isômeras, assim como os sais de adição com os ácidos minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas desses produtos de fórmula (Ia) ou (Ib).

- 15 Os produtos de fórmula (I), correspondendo à fórmula (Ia) ou (Ib), de acordo com a presente invenção, podem ser preparados, segundo os métodos conhecidos do técnico e particularmente segundo os métodos descritos a seguir: a presente invenção tem assim também por objeto os métodos de síntese dos produtos de fórmula (Ia) ou (Ib), segundo a presente invenção e notadamente os métodos gerais de sínteses descritos nos esquemas a seguir.

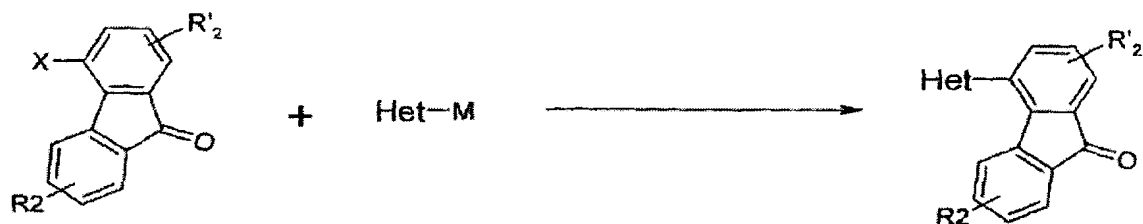
Métodos gerais de sínteses dos produtos de fórmula geral (Ia):

Reação de acoplamento a partir de uma 4-halo-fluoreno -9-ona.

- Um primeiro método geral de síntese consiste em acoplar uma
25 9H-4-halo- fluoren-9-ona - tal como a 9H-4-halo- fluoren-9-ona, que pode ser

obtida segundo J. Amer. Chem. Soc. 1935, 2443-6 ou a 9H-4-iodo-fluoren-9-ona, que pode ser obtida segundo Helv. Chim. Acta 1973, 3044-9 - ou o triflato da 9-H-4-hidróxi-fluór-9-ona com um derivado organo metálico de heterociclo, segundo o esquema 1:

5 Esquema 1



X = Br, I, OTf ...

M = Li, B(OH)₂, B(OAlq)₂, MgHal₂, ZnHal ...

No âmbito da invenção, é particularmente vantajoso, utilizar um ácido borônico como derivado organometálico de heterociclo.

No âmbito da invenção, é particularmente vantajoso efetuar o acoplamento em presença de um catalisador derivado de paládio (0), nas condições de uma reação de tipo Suzuki.

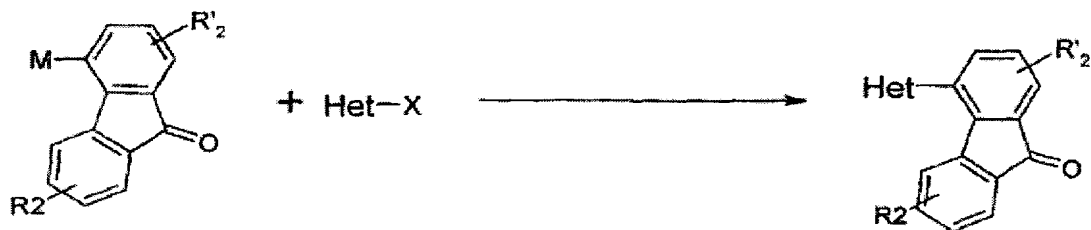
10

Reação de acoplamento a partir de um derivado organometálico de fluoren-9-ona-4-ila:

Em um segundo método geral de síntese, o acoplamento inverso pode ser considerado, em particular, utilizando-se um heterociclo bromado ou iodado e um derivado organometálico de fluoren-9-ona, tal como o ácido 9-oxo-fluoreno-4-borônico ou um de seus ésteres, segundo o esquema 2:

15

Esquema 2



X = Br, I, OTf ...

M = Li, B(OH)₂, B(OAlq)₂, MgHal₂, ZnHal ...

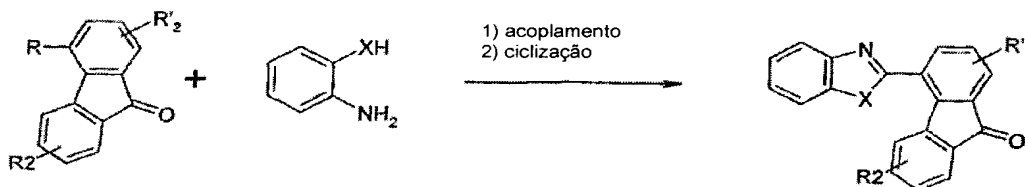
Formação do heterociclo, a partir de um derivado de ácido ou de aldeído de fluoren-9-ona-4-ila.

20

Nesse terceiro método geral de síntese, quando esse heterociclo

- é de tipo benzimidazol, benzoxazol, ou benzotiazol, ligado ao derivado de fluoreno por sua posição 2, é particularmente vantajoso formar esse heterociclo por acoplamento de um derivado ortofenileno diamina ou de ortoamino fenol ou de orto amino tio-fenol com um ácido, um cloreto de ácido ou um aldeído em posição 4 de uma fluoren-9-ona, seguido de uma ciclização, de acordo com o esquema 3:

Esquema 3



X = NH, O, S

R = COOH, COCl, COOAlq, CHO

- Quando se utiliza um ácido fluoren-9-ona -4-carboxílico, é particularmente vantajoso ativar esse ácido com o auxílio de um agente de acoplamento conhecido do técnico, tal como cloridrato de 1-(3-dimetil amino propil)-3-etil carbodi-imida (EDCI), em presença de 1-hidróxi benzo triazol (HOBT). Diversas condições de ciclização da mistura de amidas intermediárias podem ser utilizadas no âmbito da invenção, tal como o ácido acético ou uma mistura de ácido e de anidrido trifluoroacético. Também é particularmente vantajoso no âmbito da invenção efetuar esse tipo de ciclização térmica em meio ácido por aquecimento em um reator micro-ondas.

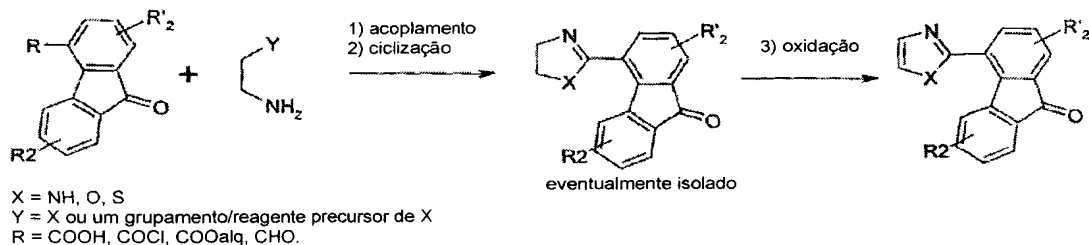
Quando se utiliza um derivado de fluoren-9-ona -4- carboxaldeído, é vantajoso no âmbito da invenção, operar:

- ou por aquecimento micro-ondas em presença de sílica, segundo Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4481-84; -
- ou em presença de dicloro-diciano-benzoquinona (DDQ), segundo Tetrahedron 1995, 51, 5813-18;;
- ou em presença de uma mistura de cloreto de tionila e de piridina, segundo E.P. 511187;
- ou em presença de cloreto férrico, segundo Eur. J. Med. Chem. 2006, 31, 635-42.

Quando esse heterociclo é de tipo imidazol, oxazol, ou tiazol,

ligado ao derivado de fluoreno por sua posição 2 é particularmente vantajoso formar esse heterociclo a partir de um ácido, de um cloreto de ácido de um éster ou de um aldeído em posição 4 de uma fluoren-9-ona, operando segundo o esquema 4:

5 Esquema 4



No âmbito da invenção, é particularmente vantajoso operar:

1. no caso em que esse heterociclo é um imidazol ou uma imidazolina:

- a partir de uma 2-azido-etil amina, segundo Tetrahedron, 47(38), 1991, 8177-94,
- de uma etileno diamina, segundo Biorg. Med. Chem Lett. 12(3), 2002, 471-75,
- de glioxal e amoníaco, segundo J. Med. Chem., 46(25), 2003, 5416-27;

2. no caso em que esse heterociclo é um oxazol ou uma oxazolina:

- a partir de um 2-azido-etanol, segundo J. Med. Chem., 61(7), 1996, 2487-96;
- de uma 2-aminoetanol, segundo J. Med. Chem., 47(8), 2004, 1969-86 ou Khim. Geterosiki Soed. 1984(7), 881-4,
- de dietil acetal de 2-amino acetaldeído, segundo Heterociclos, 39(2), 1994, 767-78;

3. no caso em que esse heterociclo é tiazol ou uma tiazolina:

- a partir de uma 2-cloro-etil amina e de reagente de Lawesson, segundo Helv. Chim. Acta, 88(2), 2005, 187-95,
- de um 2-amino etanotiol, segundo J. Org. Chem. 69(3), 2004, 811-4, ou Tetrahedron Lett, 41(18), 2000, 3381-4.

De maneira mais geral, é vantajoso, no âmbito da invenção, formar um heterociclo qualquer a partir de um ácido, de um cloreto de ácido de um éster ou de um aldeído em posição 4 de uma fluoren-9-ona, por qualquer uma dos métodos de síntese conhecidos do técnico, tais como aquelas descritas em Comprehensive Organic Chemistry, por D. Barton et al. (Pergamon Press) ou Advances in Heterocyclic Chemistry (Academic Press) ou Heterocyclic Compounds (Wiley Intersciences).

A transformação do radical C=O no radical CHR1, tais como definidos na fórmula geral (Ia)

Pode ser feita segundo os métodos gerais conhecidos do técnico, em particular aqueles descritas em Comprehensive Organic Chemistry, por D. Barton et al. (Pergamon Press) ou Advanced Organic Chemistry, por J. Marsh (Wiley Interscience) ou Compendium of Organic Synthetic methods (Wiley Interscience).

Reação de acoplamento a partir de um derivado bromado ou organometálico de fluoren-4-ila substituído em posição 9 por um radical CHR1:

Um quarto método geral de síntese consiste em efetuar inicialmente a transformação do radical C=O de um derivado fluoren-9-ona, substituído em posição 4, por um halogênio, um triflato, um boronato ou um ácido borônico 9-oxo-fluoreno-4-carboxílico, em radical CHR1, tal como definido na fórmula geral (Ia), depois em acoplar o derivado obtido com um derivado de heterociclo convenientemente substituído um halogênio, um boronato ou ácido borônico.

Formação do heterociclo a partir de um derivado de ácido ou de aldeído de fluoren-4-ila substituído em posição 9 por um radical CHR1:

Um quinto método geral de síntese consiste em formar o heterociclo, após ter introduzido previamente o radical CHR1 sobre um ácido, um éster, um cloreto de ácido ou um aldeído em posição 4 de núcleo fluoreno.

Quando esse heterociclo é de tipo benzimidazol, benzoxazol ou benzotiazol, ligado ao derivado de fluoreno por sua posição 2, é vantajoso efetuar inicialmente a transformação do radical C=O de um derivado fluoren-9-ona, substituído em posição 4, por um derivado de ácido carboxílico - áci-

do, cloreto de ácido ou éster - ou por um aldeído, em radical CHR1, tal como definido na fórmula geral (I), depois em acoplar o derivado obtido com um derivado de o.fenileno diamina diamina ou de o.amino fenol ou de o.amino tiofenol, segundo as condições descritas anteriormente.

5 Quando esse heterociclo é de tipo imidazol, oxazol, ou tiazol, ligado ao derivado de fluoreno por sua posição 2, é vantajoso efetuar inicialmente a transformação do radical C=O de um derivado fluoren-9-ona, substituído em posição 4, por um derivado de ácido carboxílico - ácido, cloreto de ácido ou éster - ou por um aldeído, em radical CHR1, tal como definido na fórmula geral (I), depois em formar o heterociclo, segundo os métodos descritos anteriormente.

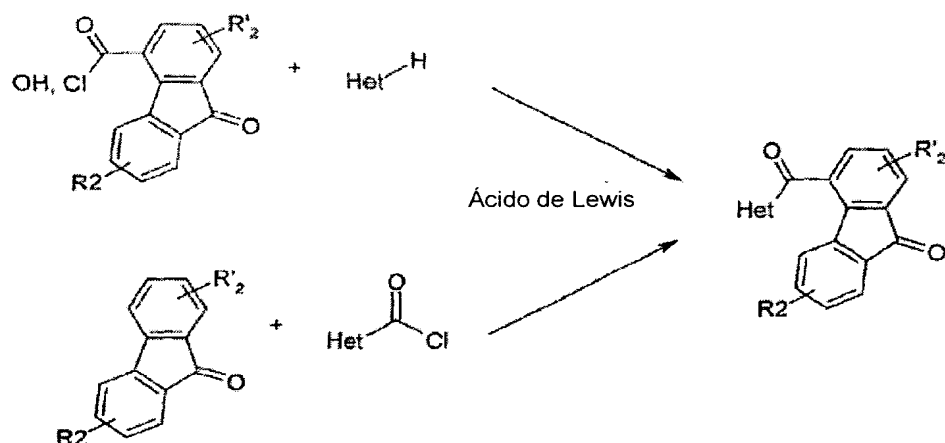
De maneira mais geral, é vantajoso, no âmbito da invenção, formar um heterociclo qualquer, a partir de um ácido, de um cloreto de ácido de éster ou de um aldeído em posição 4 de um núcleo fluoreno substituído em posição 9 por um radical CHR1, por qualquer um dos métodos de síntese conhecidos do técnico, tais como aqueles descritos em *Comprehensive Organic Chemistry*, por D. Barton et al. (Pergamon Press) ou *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Academic Press) ou *Heterocyclic Compounds* (Wiley Intersciences).

20 Preparo dos compostos de fórmula geral (Ib) nos quais L = CO.

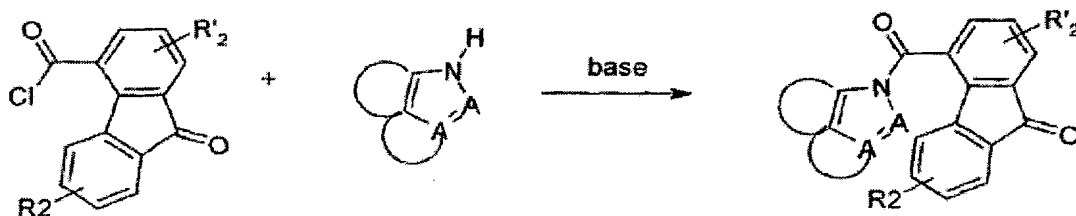
Os compostos de fórmula geral (Ib), nos quais L = CO, e para os quais o heterociclo Het é fixado via um átomo de carbono, podem ser vantajosamente preparados por uma reação de tipo Friedel-Crafts, segundo o esquema 6:

25 - ou por ação de um ácido ou de um cloreto de ácido fluoren-9-ona -4-carboxílico sobre um heterociclo suficientemente rico em elétrons, notadamente segundo o método descrito em Eur. J. Med. Chem 1988, 23(2), 165-72;

- ou por ação de um cloreto de ácido hetero cíclico sobre um derivado de fluoren-9-ona.

Esquema 6

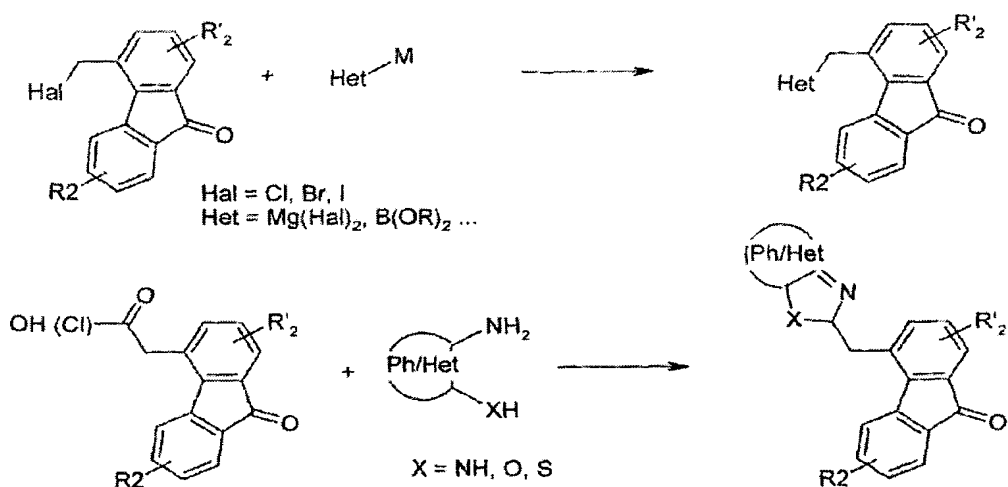
- Os compostos de fórmula geral (Ib), nos quais $L = CO$, e para os quais o heterociclo Het é fixado via um átomo de nitrogênio, tais como, por exemplo, os heterociclo de tipo pirrol, pirazol, imidazol, indol, isoindol, indazol, benzimidazol ou imidazo[4,3-c]piridina, podem vantajosamente ser preparados por acoplamento de um anion derivado desse heterociclo com cloreto de ácido fluoren-9-ona -4-carboxílico, segundo o esquema 7:

Esquema 7

- Os compostos de fórmula geral (Ib), nos quais $L = CH_2$ podem ser vantajosamente preparados, de acordo com um dos métodos gerais descritos no esquema 8,

- ou por acoplamento entre um derivado de 4-halogeno metilfluoren-9-ona e um composto orgânico hetero cíclico;
- ou por ciclização entre um derivado de ácido (fluoren-9-ona -4-il) acético e um núcleo aromático ou hetero aromático de orto-di-substituído:

Esquema 8



Os compostos de fórmula geral (Ib), nos quais $L = \text{O}$ podem ser preparados de acordo com qualquer um dos métodos gerais de síntese de aril (hetero aril) éteres conhecidos, notadamente aqueles que utilizam uma catálise com o iodeto de cobre, partindo:

- ou de uma 4-halogeno-fluoren-9-ona e um sal de alcalino de hidróxi-heterociclo;
- ou de um sal alcalino de 4-hidróxi-fluoren-9-ona e de um halogeneto de heteroarila.

Os compostos de fórmula geral (Ib), nos quais $L = \text{S}$ podem ser preparados de acordo com qualquer um dos métodos gerais de síntese de aril (hetero aril) tioéteres conhecidos do técnico, notadamente aqueles que utilizam uma catálise com o acetato de paládio, partindo:

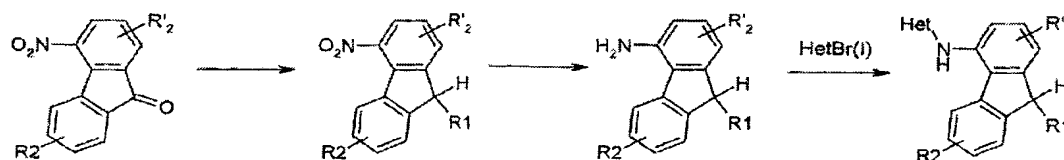
- ou de uma 4-halogeno-fluoren-9-ona e de um sal alcalino de mercapto-heterociclo;
- ou de um sal alcalino de 4-mercapto-fluoren-9-ona e de um halogeneto de heteroarila.

A transformação do radical $\text{C}=\text{O}$ em radicais CHR_1 , tais como definidos na fórmula geral (Ib), nos quais $L = \text{CO, CH}_2, \text{O}$ e S pode ser feita segundo os métodos gerais conhecidos do técnicos, em particular aqueles descritos em Comprehensive Organic Chemistry, por D. Barton et al. (Pergamon Press), Advanced Organic Chemistry, por J. Marsh (Wiley Interscience), ou Compendium of Organic Synthetic methods (Wiley Interscience), se-

gundo o esquema 9:

Para preparar os compostos de fórmula geral (Ib), nos quais L = NH, é particularmente vantajoso, no âmbito da invenção, inverter a sequência reacional, transformando inicialmente o radical C=O em radical CHR1, a partir de um derivado 4-nitro-fluoren-9-ona, depois reduzindo o grupo nitro em função amina primária, e enfim efetuando uma heteroarila dessa amina primária com um brometo ou um iodeto heterociclo em presença de paládio (0), nas condições de reação de Hartwig-Buchwald, segundo o esquema geral 10:

10 Esquema geral 10



As reações descritas acima podem ser realizadas segundo as condições descritas no preparo dos exemplos a seguir e também segundo os métodos gerais conhecidos do técnico, em particular aqueles descritos em: Comprehensive Organic Chemistry, por D. Barton et al. (Pergamon Press), Advanced Organic Chemistry, por J. Marsh (Wiley Interscience).

Os produtos objeto da presente invenção são dotados de propriedades farmacológicas interessantes: constatou-se que eles possuíam, sobretudo, propriedades inibidoras das atividades das proteínas chaperonas e notadamente de suas atividades ATPásicas.

Dentre essas proteínas chaperonas, cita-se notadamente a chaperona humana HSP90.

Os produtos correspondentes à fórmula geral (I), tais como definidos acima apresentam assim uma atividade inibidora da chaperona Hsp90 importante.

Testes dados na parte experimental a seguir ilustram a atividade inibidora de produtos da presente invenção face a essas proteínas chaperonas.

Essas propriedades tornam, portanto, os produtos de fórmula geral (I) da presente invenção utilizáveis como medicamentos para o trata-

mento de tumores malignos.

Os produtos de fórmula (I) podem também ser utilizados no domínio veterinário.

A invenção tem, portanto, por objetivo a aplicação, a título de
5 medicamentos, dos produtos de fórmula geral (I) farmaceuticamente aceitáveis.

A invenção tem particularmente por objetivo a aplicação, a título de medicamentos, dos produtos de fórmula geral (I), tais como definidos acima, cujos nomes são apresentados a seguir:

- 10 - [4-(1H-imidazol -2- il) -9H- fluoreno -9(R,S)-il] -amida do ácido 2-amino -5- cloro-pirimidina -4- carboxílico
- [4-(benzofuran -2- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-
15 pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(6- flúor - piridin -3- il) -9H- fluoren -9-(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(1H- indol -2- il) -9H- fluoren -9-(R,S)-il] -amida do ácido 1H-
20 pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(benzoxazol -2- il) -9H- fluoren -9-(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(pirimidin -5- il) -9H- fluoren -9-(R,S)-il] -amida do ácido 1H-
 pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(quinolein -2- il) -9H- fluoren -9-(R,S)-il] -amida do ácido 1H-
25 pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-[1,2,4] triazol [1,5-a] piridin -2- il -9H- fluoren -9(R,S)-il] -
 amida do ácido 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(1,4- benzoxazin -2H- -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do
 ácido 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- 30 - [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 7H-
 pirrolo [2,3-c] pirimidina -4- carboxílico
- [4-(quinoxalin -2- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-

pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico

- [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 6-bromo -3H- imidazol [4,5-b] piridina -7- carboxílico

5 - [4-(2-morfolino - piridin -5- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico

- [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 2-amino -5- cloro - pirimidina -4- carboxílico

- [4-(indazol -1- carbonil) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico

10 - [4-(1H- pirrolo [2,3-b]piridin -5- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico

- 4-(5,6,7,8- tetra-hidro -1,8- naftiridin -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico

15 - 4-{imidazol [1,2-a]piridin -2- il} -9H- fluoren -9(R,S)-il -amida do ácido 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico

- Enantiômero dextrógiro do [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 6-bromo -3H- imidazo [4,5-b] piridina -7- carboxílico

20 assim como seus pró-fármacos, esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas isômeras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastéreo-isômeras, assim como os sais de adição com os ácidos minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas farmacêuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I).

25 Os produtos podem ser administrados por via parenteral, bucal, perlingual, retal ou tópica.

A invenção tem também por objeto as composições farmacêuticas, caracterizadas pelo fato de conterem, a título de princípio ativo, pelo menos um dos medicamentos de fórmula geral (I).

30 Essas composições podem ser apresentadas sob a forma de soluções de suspensões injetáveis, de comprimidos, de comprimidos revestidos, de cápsulas, de xaropes, de supositórios, de cremes, de pomadas ou de loções. Essas formas farmacêuticas são preparadas de acordo com os

métodos usuais. O princípio ativo pode ser incorporado a excipientes habitualmente empregados nessas composições, tais como os veículos aquosos ou não, o talco, a goma arábica, a lactose, o amido, o estearato de magnésio, a manteiga de cacau, os corpos graxos de origem animal ou vegetal, os derivados parafínicos, os glicóis, os diferentes agentes umidecedores, dispersantes ou emulsionantes, os conservantes.

A dose usual variável, de acordo com o indivíduo tratado e a afecção em causa, pode ser, por exemplo, de 10 mg a 500 mg por dia no homem, por via oral.

10 A presente invenção se refere assim à utilização de produtos de fórmula (I), tais como definidos acima ou de sais farmaceuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I) para o preparo de medicamentos destinados a inibir a atividade de proteínas chaperonas e notadamente a Hsp90.

15 A presente invenção se refere assim particularmente à utilização de produtos de fórmula (I), tal como definida acima ou de sais farmaceuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I), na qual a proteína chaperona é HSP90.

20 A presente invenção se refere assim à utilização de produtos de fórmula (I), tal como definida acima ou de sais farmaceuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I) para o preparo de um medicamento destinado a prevenir ou tratar uma doença caracterizada pela desregulação da atividade de uma proteína chaperona de tipo Hsp90 e notadamente essa doença em um mamífero.

25 A presente invenção se refere à utilização de produtos de fórmula (I), tal como definida acima ou de sais farmaceuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I), para o preparo de um medicamento, destinado a prevenir ou tratar uma doença pertencente ao seguinte grupo: as doenças neurodegenerativas, tais como o Mal de Huntington, o Mal de Parkinson, a isquemia cerebral focal, o Mal de Alzheimer, a esclerose em placas e a esclerose lateral amiotrófica, a malária, as filarioses de Brugia e de Bancroft, a toxoplasmose, as micoses resistentes aos tratamentos, hepatite B, hepatite C, o vírus do Herpes, a dengue (ou gripe tropical), a atrofia muscular espi-

nhal e bulbar, distúrbios da proliferação de células mesangiais, trombozes, retinopatias, psoríase, degeneração muscular, doenças em oncologias, cânceres.

5 A presente invenção se refere assim à utilização de produtos de fórmula (I), tal como definido acima ou de sais farmaceuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I) para o preparo de um medicamento destinado a tratar as doenças em oncologia.

10 A presente invenção se refere particularmente à utilização de produtos de fórmula (I), tal como definida acima ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I) para o preparo de um medicamento destinado a tratar cânceres.

Dentre esses cânceres, a presente invenção se interessa particularmente pelo tratamento dos tumores sólidos e pelo tratamento de cânceres resistentes aos agentes citotóxicos.

15 A presente invenção se refere assim notadamente à utilização de produtos de fórmula (I), tal como definida em qualquer uma das reivindicações precedentes, ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I) para o preparo de um medicamento destinado a tratar cânceres, dentre os quais os cânceres do pulmão, do seio e do ovário, os glioblastomas, as leucemias mielóides crônicas, as leucemias linfoblásticas agudas, os cânceres da próstata, de pâncreas e do cólon, os melanomas metastáticos, os tumores da tireóide e os carcinomas renais.

Também dentre as principais indicações potenciais de inibidores de Hsp90, podem-se citar a título não-limitativo:

- 25 - os cânceres do pulmão e "a não pequenas células", os cânceres do seio, os cânceres do ovário e os glioblastomas que superexpressam EGF-R ou HER2;
- as leucemias mielóides crônicas que superexpressam Bcr-Abi;
- as leucemias linfoblásticas agudas que superexpressam Flt-3;
- 30 - os cânceres do seio, da próstata, do pulmão, do pâncreas, do cólon ou do ovário que superexpressam Akt;
- os melanomas metastáticos e os tumores da tireóide que su-

perexpressam a forma mutada da proteína B-Raf;

- os cânceres da próstata andrógeno-dependentes e andrógeno-independentes;

- os cânceres do seio estrogênio-dependentes e estrogênio-independentes;

- os carcinomas renais que superexpressam HIF-1a ou a proteína c-met mutada.

A presente invenção se interessa ainda mais particularmente pelo tratamento do câncer do seio, do cólon e dos pulmões.

10 A presente invenção se refere também à utilização de produtos de fórmula (I), tal como definida acima, ou de sais farmaceuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I), para o preparo de um medicamento destinado à quimioterapia de cânceres.

15 A título de medicamentos, de acordo com a presente invenção, destinados à quimioterapia de cânceres, os produtos de fórmula (I), conforme a presente invenção, podem ser utilizados sozinhos ou em associação com quimioterapia ou radioterapia ou alternativamente em associação com outros agentes terapêuticos.

20 A presente invenção se refere também notadamente às composições farmacêuticas, tais como definidas contendo, além disso, princípios ativos de outros medicamentos de quimioterapia contra o câncer.

Esses agentes terapêuticos podem ser agentes anti-tumorais utilizados comumente.

25 Como exemplos de inibidores conhecidos de proteínas quinases, podem-se citar notadamente a butirolactona, o flavopiridol, a 2-(2-hidróxi etil amino) -6- benzil amino -9- metil purina, a olomucina, o Glivec, assim como a iressa.

30 Os produtos de fórmula (I), de acordo com a presente invenção, podem assim também ser vantajosamente utilizados em combinação com agentes anti-proliferativos: a título de exemplos desses agentes antiploriferativos, mas sem, todavia, se limitar a essa lista, podem ser citados os inibidores de aromatase, os anti-estrogênios, os inibidores de topoisomerase I, os

inibidores de topoisomerase II, os agentes ativos sobre os microtúbulos, os agentes de alquilação, os inibidores de histona desacetilase, os inibidores de farnesil transferase, os inibidores de COX-2, os inibidores de MMP, os inibidores de mTOR, os antimetabólitos antineoplástico, os compostos da platina, os inibidores de proteassoma, como o Bortezomid, os inibidores de Histona Deactilase (HDACs), como o SAHA, e notadamente os inibidores de HDAC6, os compostos fazendo diminuir a atividade as proteínas quinases e também os compostos antiangiogênicos, as agonistas da gonadorelina, os antiandrógenos, as bengamidas, os bifonatos e o trastukumab.

Podem ser citados assim a título de exemplos agentes antimicrotúbulos, como os taxóides, as epotilonas, os vonka-alcalóides, agentes de alquilação, tais como ciclo fosfamida, agentes intercalantes em DNA como o cisplatino, e a oxaliplatina, agentes interativos sobre topoisomerase como a camptotecina e derivados, as antracilinas como a adriamicina, antimetabólitos como o 5-fluorouracila e derivados e análogos.

Os produtos de fórmula (I), de acordo com a presente invenção, podem ser preparados pela aplicação ou pela adaptação de métodos conhecidos e notadamente métodos descritos na literatura como, por exemplo, aqueles descritos por R.C. Larock em: *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

Nas reações descritas a seguir, pode ser necessário proteger grupos funcionais reagentes, tais como, por exemplo, grupamentos hidróxi, amino, imino, tio ou carbóxi, quando estes são desejados no produto final, mas quando sua participação não é desejada nas reações de síntese dos produtos de fórmula (I). Podem ser utilizados grupos protetores convencionais em acordo com as práticas usuais padrão, como aqueles descritos, por exemplo, por T.W. Greene and P.G.M. Wuts em "*Protective Groups in Organic Chemistry*" John Wiley and Sons, 1991.

A parte experimental a seguir dá exemplos não-limitativos de produtos de partida: de outros produtos de partida podem ser encontrados no comércio ou preparados de acordo com os métodos usuais conhecidos do técnico.

Exemplos que ilustram a invenção:

Os exemplos, cujo preparo é apresentado a seguir, ilustram a presente invenção sem, todavia, limitá-la.

5 Todos os exemplos descritos foram caracterizados por espectroscopia RMN do próton e por espectroscopia de massa, a maioria desses exemplos foram também caracterizados em espectroscopia infravermelha.

Exemplo 1: Síntese de [4-(1H-imidazol-2-il)-9H-fluoreno-9(R,S)-il]-amida do ácido 2-amino-5-cloro-piridimidina-4-carboxílico

Etapa 1:

10 Em um gargalo triplo de 250 mL, são dissolvidos 1,5 g de 2-azido-etilamina, que pode ser preparada segundo o Tetrahedron 47(38), 1991, 8177-8194, e 3,5 g de cloreto do ácido fluoreno-4-ona -9-carboxílico em 100 ml de diclorometano e 4 ml de trietil amina. Após 20 horas de agitação à temperatura ambiente, o meio reacional é derramado sobre a água e
15 extraí ao diclorometano. As fases orgânicas são lavadas com uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, depois água, secas sobre sulfato de magnésio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo obtido é empastado com óxido de di-isopropila, filtrado e seco no dessecador a 35 °C. São obtidos assim 3,65 g do (2-azido - etil) - amido do ácido 9-
20 oxo-9H-fluoreno-4- carboxílico sob a forma de um pó amarelo, utilizado tal qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 292$ (M+)

Etapa 2:

25 Em um balão de 250 ml sob atmosfera de argônio, agita-se à temperatura ambiente, durante uma noite, uma solução de 3,65 g de (2-azido - etil) - amido do ácido 9-oxo-9H-fluoreno-4- carboxílico, obtido na etapa precedente, 4 g de diterbutildicarbonato e 1,5 g de dimetil amino piridina em 55 ml de tetra-hidrofurano. O meio reacional é derramado sobre a água e extraído ao acetato de etila. As fases orgânicas são lavadas com uma solu-
30 ção aquosa de di-hidrogeno fosfato de sódio, depois com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio e concentradas sob pressão reduzida. São obtidos assim 5,25 do éster terc-butila

do ácido (2-azido - etil) - (9-oxo-9H-fluoreno-4- carbonil) carbâmico sob a forma de um óleo laranja, utilizada tal qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (LCMS): $m/z = 392$ (M+)

5 Etapa 3:

Em um balão de 250 ml sob atmosfera de argônio, agita-se à temperatura ambiente durante 20 horas, a uma solução de 4,4 g do éster terc-butila do ácido (2-azido - etil) - (9-oxo-9H-fluoreno-4- carbonil) carbâmico, obtido na etapa precedente, e 2,9 g de trifenilfosfina em uma mistura de 10 52 ml de tolueno e 13 ml de diclorometano. Leva-se a seco sob pressão reduzida. Purifica-se por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (40-66 μm), purificando-se por uma mistura de diclorometano e de acetato de etila (95/5 depois 9/1 em volumes), são obtidos 1,29 g do éster terc-butila do ácido (4,5-di-hidro-imidazol)-2-(9-oxo-9H-fluoreno-4-il)-1-carboxílico, sob a forma de um pó amarelo utilizado tal qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ em ppm, DMSO- d_6): 0,93 (s, 9H), 4,00 (s amplo, 4H); 7,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); de 7,39 a 7,46 (m, 2H), 7,53 (dd, $J = 1,5$ e 7,5 Hz, 1H), 7,61 (dt, $J = 1,5$ e 7,5 Hz, 1H), de 7,66 a 7,70 20 (m, 2H).

Etapa 4:

Em um balão de 50 ml sob atmosfera de argônio, resfria-se a 0°C uma solução de 1,29 g do éster terc-butila do ácido (4,5-di-hidro-imidazol)-2-(9-oxo-9H-fluoreno-4-il)-1-carboxílico, obtido na etapa precedente, em 20 ml de diclorometano e são acrescentados gota a gota 8,5 ml de ácido trifluoroacético. Deixa-se subir à temperatura ambiente e agita-se durante 20 horas. Leva-se a seco sob pressão reduzida. Acrescenta-se tolueno e leva-se a seco sob pressão reduzida. O resíduo obtido é empastado no óxido de di-isopropila, filtrado e seco no dessecador a 35°C . São obtidos 25 1,65 g (100%) do trifluoro acetato do ácido (4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-fluoreno-9-ona, sob a forma de um pó amarelo utilizado tal qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (EI/CI): $m/z = 362$ (M^+).

Etapa 5:

Em um gargalo triplo de 100 ml sob atmosfera de argônio, res-
fria-se a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$, uma solução de 0,65 ml de cloreto de oxalila em 5 ml de
5 diclorometano, depois são acrescentados, gota a gota, 0,94 ml de dimetil
sulfóxido sobre peneira molecular 3A. Agita-se durante 10 minutos, depois
se acrescentam, gota a gota, uma solução de 1,65 g de trifluoro acetato do
ácido (4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-fluoreno-9-ona em 15 ml de diclorome-
tano, depois 5 ml de trietil amina. Agita-se a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante uma hora, depois
10 se deixa subir à temperatura ambiente e agita-se durante duas horas. O
meio reacional é derramado sobre água, extrai-se ao diclorometano. As fa-
ses orgânicas são lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de
sódio, secas sobre sulfato de magnésio e levadas a seco sob pressão redu-
zida. Após purificação por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (40-63
15 μm), purificando-se com uma mistura de diclorometano e de metanol (98/2
em volumes), são obtidos 560 mg de 4-(1H-imidazol-2-il)- fluoreno-9-ona,
sob a forma de uma pó amarelo utilizado, tal qual na etapa seguinte, cuja
característica é a seguinte:

Espectro RMN ^1H (400 MHz, δ em ppm, DMSO- d_6): de 7,13 a
20 7,33 (m aferido, 2H), 7,37 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 1H), de 7,45 a 7,53 (m, 2H), 7,64 (d
amplo, $J = 7,5\text{ Hz}$, 1H), 7,69 (d, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H), 7,83 (d amplo, $J = 7,5\text{ Hz}$,
1H), 12,65 (s amplo, 1H).

Etapa 6:

Opera-se conforme na etapa 2 do exemplo 5, a partir de 560 mg
25 de 4-(1H-imidazol-2-il)- fluoreno-9-ona, obtida na etapa precedente, de 474
mg de cloridrato de hidroxilamina e de 933 mg de acetato de sódio em 12 ml
de etanol durante 20 horas à temperatura ambiente. Após concentração do
solvente sob pressão reduzida, o resíduo é retomado sucessivamente pela
água, depois o tolueno e enfim empastado no óxido di-isopropila. São obti-
30 dos assim 449 mg de 4-(1H-imidazol-2-il)- fluoreno-9-ona oxima (Z,E), em
mistura 50-50 dos isômeros Z e E, sob a forma de um pó amarelo pálido,
cujas características são as seguintes:

Espectro de massa (EI): $m/z = 261$ (M^+)

Etapa 7:

Opera-se em autoclave, conforme na etapa 3 do exemplo 5, a partir de 449 mg da mistura equimolecular dos isômeros Z e E da 4-(1H-imidazol-2-il)-fluoreno-9-ona oxima, obtida na etapa precedente, em uma
 5 mistura de 25 ml de etanol e 25 de tetra-hidrofurano, em presença de níquel ativado segundo Raney, sob uma pressão inicial de hidrogênio de 0,1 mPa (1 bar), a 60°C durante 3 horas. Após filtragem do catalisador sobre celite, concentração do filtrado sob pressão reduzida e purificação por empasta-
 10 mento ao óxido de di-isopropila, são obtidos 367 mg de 4-(1H-imidazol-2-il)-9H-fluoreno-9(R,S)-amina, sob a forma de um pó branco, cujas características são as seguintes:

Espectro de massa (EI): $m/z = 247$ (M^+)

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ em ppm, DMSO- d_6): 2,29 (m aferrido, 2H), 4,76 (s, 1H), 7,14 (s amplo, 1H), 7,16 (t parcialmente oculto, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,31 (s, amplo, 1H), de 7,36 a 7,42 (m, 3H), 7,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 12,4 (s amplo, 1H).
 15

Etapa 8:

Opera-se conforme na etapa 4 do exemplo 5, a partir de 100 mg
 20 de 4-(1H-imidazol-2-il)-9H-fluoreno-9(R,S)-amina, obtida na etapa precedente, e 74 mg de ácido 2-amino-5-cloro-pirimidina-4-carboxílico em 2 ml de dimetil formamida, em presença de 116 mg de cloridrato de 1-(3-dimetil amino propil)-3-etil carbodi-imida (EDCI) e 82 mg de 1-hidróxi benzo triazol (HOBT), durante 20 horas à temperatura ambiente. Após purificação por cromatogra-
 25 fia instantânea sobre sílica-gel (40-63 μm), purificando-se com uma mistura de diclorometano e de metanol (98/2, depois 95/5 em volumes), são obtidos 52 mg de [4-(1H-imidazol-2-il)-9H-fluoreno-9H(R,S)-il]-amida do ácido 2-amino-5-cloro-pirimidina-4-carboxílico, sob a forma de um pó branco quebrado, cujas características são as seguintes:

30 Espectro de massa (EI/CI/LCMS): $m/z = 402$ (M^+)

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ em ppm, DMSO- d_6): 6,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,10 (s amplo, 2H), 7,17 (s amplo, 1H), 7,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H),

7,34 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 9,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 12,45 (s amplo, 1H).

Exemplo 2: Síntese do [4-(benzofuran-2-il)-9H-fluoren-9(R,S-il)]-amida do ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina -4- carboxílico

Etapas 1:

Em um reator fotoquímico, contendo uma lâmpada de 125 W, são introduzidos sucessivamente 5 g de ácido 9-fluorenona-4-carboxílico, 22 g de diacetato de iodo benzeno, 17 g de iodo dissublimado e 450 ml de tetracloreto de carbono. Após 20 horas de aquecimento a 78 °C sob radiação, são acrescentados 300 ml de uma solução aquosa de tio-sulfato de sódio a 10% e agita-se durante 15 minutos. O precipitado é eliminado (produto de partida não reage) e a fase orgânica do filtrado é purificada por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (20-40 µm), purificando-se com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etila (90-10 em volumes). São obtidos assim 1,59 g de 4-iodo-fluoren-9-ona sob a forma de um sólido amarelo, cujas características são as seguintes:

Espectro de massa (E/I): m/z = 306 (M⁺)

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ em ppm, DMSO-d₆): 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d amplo, J = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,0 e 7,5 Hz, 1H), 7,69 (d amplo, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (dt, 1,0 e 7,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,0 e 7,5 Hz, 1H), 8,59 (d amplo, J = 8,0 Hz, 1H).

Etapas 2:

Em um tubo para micro-ondas, é dissolvido 1,2 g de 4-iodo-fluoreno-9-ona, obtida na etapa 1, em 30 ml de etanol, depois são acrescentados sucessivamente 0,52 g de cloreto de bis(trifenil fosfina) paládio (II), 0,6 g de ácido benzofurano -2- borônico e 0,5 ml de trietil amina. Após 6 minutos de reação a 140 °C, concentra-se a seco, retoma-se com diclorometano e água, extrai-se por duas vezes 20 ml de diclorometano, seca-se sobre sulfato de sódio, filtra e concentra-se a seco. O sólido bruto obtido é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (20-40 µm), purificando-se com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etila (98-02 em volumes).

São obtidos assim 0,64 g de 4-(benzofuran-2-il)- fluoren-9-ona sob a forma de um sólido amarelo, utilizado tal qual na etapa seguinte, cujas características são as seguintes:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 296$ (M^+)

5 Espectro RMN 1H (400 MHz, δ em ppm, DMSO- d_6): 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), de 7,34 a 7,46 (m, 4H), de 7,49 a 7,56 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Etapa 3:

10 Em um gargalo triplo de 100 ml, dissolvem-se 0,64 g 4-(benzofuran-2-il)- fluoren-9-ona, obtida na etapa 2, em 20 ml de etanol, depois são acrescentados sucessivamente 0,45 g de cloridrato de hidroxilamina e 0,88 g de acetato de sódio seco. Após uma noite de agitação à temperatura ambiente, concentra-se a seco, acrescentam-se 20 ml de água, o precipitado formado é seco, lavado com água e seco sob cesto. São obtidos
15 assim 0,58 g da mistura equimolar das oximas Z e E da 4-(benzofuran-2-il)-fluoren-9-ona, sob a forma de um pó amarelo, cujas características são as seguintes:

Ponto de fusão (Kofler): $188\text{ }^{\circ}C$

Espectro de massa (E/I): $m/z = 311$ (M^+)

20 Etapa 4:

 Em uma autoclave de 100 ml, dissolvem-se 0,58 g de mistura equimolecular dos isômeros Z e E da 4-(benzofuran-2-il)- fluoren-9-ona, obtida na etapa 3, em uma mistura de 24 ml de etanol e 24 ml de tetrahidrofurano, acrescenta-se uma ponta de espátula de níquel ativado, segundo Raney, depois se submete a uma pressão inicial de hidrogênio de 0,1
25 mPa (1 bar) e aquece-se a autoclave a $60\text{ }^{\circ}C$ durante 3 horas. Após resfriamento, o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. É obtido assim 0,4 g de 4-(benzofuran-2-il)-9H- fluoren-9(R,S-il)]-amina sob a forma de um semi sólido, utilizado tal qual na etapa seguinte e cuja característica é a seguinte:

30 Espectro de massa (E/I): $m/z = 297$ (M^+)

Etapa 5:

 Em um gargalo triplo de 25 ml, dissolvem-se 400 mg de 4-

(benzofuran-2-il)-9H- fluoren-9(R,S)-il]-amina, obtida na etapa 4, em 9 ml de dimetil formamida, depois são acrescentados sucessivamente 283 mg de cloridrato de 1-(3-dimetil amino propil)-3- etil carbodi-imida (EDCI), 90 mg de 1-hidróxi benzo triazol (HOBT) e 218 mg de ácido 1H-pirrólo[2,3-b]piridina-4-
 5 carboxílico, depois se agita durante 20 à temperatura ambiente. São acrescentados então 50 ml de água, e seca-se o precipitado formado que é em seguida lavado com água, depois com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio.

O sólido bruto obtido é purificado por cromatografia instantânea
 10 sobre sílica-gel (20-40 μ m), purificando-se com uma mistura de diclorometano e de metanol (90-10 em volumes). São obtidos assim 59 mg de [4-(benzofuran -2- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico sob a forma de um sólido bege, cujas características são as seguintes:

15 Ponto de fusão (Kofler) > 260 °C

Espectro de massa (E/I): m/z = 441 (M+)

Espectro de RMN 1H (400 MHz, δ em ppm, DMSO-d₆): 6,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,90 (s amplo, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,28 (t parcialmente oculto, J = 8,0 Hz, 1H), de 7,32 a 7,53 (m, 5H), 7,62 (m, 3H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,85 (m amplo, 1H).
 20

Exemplo 3: Síntese do [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico

Etapa 1:

25 Em um tubo para micro-ondas, dissolvem-se 1,1 g de 4-iodo-fluoren -9-ona, obtida conforme na etapa 1 do exemplo 2, em 25 ml de etanol, depois são acrescentados sucessivamente 0,46 g de cloreto de (trifenil fosfina) paládio (II), 0,57 g de ácido quinolein-3-borônico e 0,9 ml de trietil amina. Após 8 minutos de reação a 140 °C, concentra-se a seco, retoma-se
 30 ao diclorometano e na água, extrai-se por duas vezes 20 ml de diclorometano, seca-se sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se a seco. O sólido é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (20-40 μ m),

purificando-se com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etila (90-10 em volumes). São obtidos assim 0,53 g de 4-(quinolein-3il) - fluoren-9-ona sob a forma de um sólido amarelo, utilizado tal qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

5 Espectro de massa (E/I): $m/z = 307$ (M^+)

Etapa 2:

Em um gargalo triplo, é dissolvido 0,53 g de 4-(quinoleina-3-il) - fluoren-9-ona, obtida na etapa 1, em 15 ml de etanol, depois são acrescentados sucessivamente 0,36 g de cloridrato de hidroxilamina e 0,7 g de acetato de sódio seco. Após uma noite de agitação à temperatura ambiente, concentra-se a seco, são acrescentados 20 ml de água. O precipitado formado é seco, lavado com água e seco sob cesto. São obtidos assim 0,51 g (92%) da mistura equimolecular das oximas Z e E da 4-(quinolein-3-il) - fluoren-9-ona, sob a forma de um pó amarelo, utilizado tal qual na etapa seguinte e cujas características são as seguintes:

Ponto de fusão (Kofler): 204 °C

Espectro de massa (E/I): $m/z = 322$ (M^+)

Etapa 3:

Em uma autoclave de 100 ml, dissolve-se 0,51 g de mistura equimolar dos isômeros Z e E da 4-(quinolein-3-il) - fluoren-9-ona, obtida na etapa 2, em uma mistura de 20 ml de etanol e 20 ml de tetra-hidrofurano, acrescenta-se uma ponta de espátula de níquel ativado segundo Raney, depois se submete a uma pressão inicial de hidrogênio de um bária e aquece-se a autoclave a 60 °C durante 8 horas. Após resfriamento, filtra-se o catalisador sobre celite. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (20-40 μ m) purificando-se com uma mistura de diclorometano e de metanol (95-05 em volumes). São obtidos assim, 0,18 g de [4-(quinolein-3-il) - 9H-fluoren-9(R,S)-il]-amina, sob a forma de um merengue branco, cuja característica é a seguinte:

30 Espectro de massa (E/I): $m/z = 308$ (M^+)

Etapa 4:

Em um gargalo triplo de 25 ml, são dissolvidos 180 mg de [4-

(quinolein-3-il) - 9H-fluoren-9(R,S)-il]-amina, obtida na etapa 3, em 4 ml de dimetil formamida, depois são acrescentados sucessivamente 123 mg de cloridrato de 1-(3-dimetil amino propil) -3- etil carbodi-imida (EDCI), 40 mg de 1-hidróxi benzo triazol (HOBT) e 104 mg de ácido 1H-pirrólo[2,3-b]piridina -4-carboxílico, depois se agita durante 20 horas à temperatura ambiente. São acrescentados, então, 30 ml de água, e seca-se o precipitado formado que é em seguida lavado com água, depois com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio. O sólido bruto obtido é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (20-40 μ m) purificando-se com uma mistura de diclorometano e de metanol (90-10 em volumes). São obtidos assim 130 mg de [(4-(quinolein-3-il) - 9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida do ácido 1H-pirrólo[2,3-b]piridina-4- carboxílico sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

Ponto de fusão (Kofler) > 260 °C

Espectro de massa (E/I): m/z = 452 (M+)

Espectro RMN ¹H (400 MHz, δ em ppm, DMSO-d₆): 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 (dt, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,0 e 3,5 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,5 Hz, 1H), de 7,60 a 7,67 (m, 2H), de 7,70 a 7,75 (m, 2H), 7,88 (t amplo, J = 7,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,53 (m aferido, 1H), 9,01 (m aferido, 1H), 9,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,85 (m amplo, 1H).

Exemplo 4: Síntese do [4-(6-flúor - piridin -3- il) -9H- fluoren -9- (R,S)-il]-amido do ácido 1H-pirrólo[2,3-b]piridina -4- carboxílico.

Etapa 1:

Em um tubo para micro-ondas, dissolvem-se 0,6 g de 4-iodo-fluoren-9-ona, obtida como na etapa 1 do exemplo 2, em 12 ml de etanol, depois são acrescentados sucessivamente 0,28 g de cloreto de bis(trifenil fosfina)paládio (II), 0,29 g de ácido 2-flúor piridin-5-borônico e 0,55 ml de trietil amina. Após 6 minutos de reação a 140 °C, concentra-se a seco, retoma-se ao diclorometano e na água, extrai-se por duas vezes 20 ml de diclorometano, seca-se sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se a se-

co. O sólido bruto obtido é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (20-40 μm), purificando-se com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etila (95-05 em volumes). É obtido assim 0,28 g de 4-(6-flúor - piridin-3-il) -fluoren-9- ona sob a forma de um sólido amarelo, cujas caracterís-

5 ticas são as seguintes:

Ponto de fusão (Kofler): 138 °C

Espectro de massa (E/I): $m/z = 275$ (M+)

Etapa 2:

10 Em um gargalo triplo de 50 ml, é dissolvido 0,28 g de 4-(6-flúor - piridin-3-il)- fluoren -9- ona obtida na etapa 1, em 10 ml de etanol, depois são acrescentados sucessivamente 0,21 g de cloridrato de hidroxilamina e 0,41 g de acetato de sódio seco. Após 4 horas de agitação à temperatura ambiente, concentra-se a seco, são acrescentados 100 ml de água. O precipitado formado é seco, lavado com água e seco sob cesto. É obtido assim 0,27 g da
15 mistura equimolar das oximas Z e E da 4-(6-flúor -piridin-3-il)-fluoren-9- ona, sob a forma de um sólido amarelo claro utilizado tal qual na etapa seguinte e cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 290$ (M+)

Etapa 3:

20 Em uma autoclave de 50 ml, é dissolvido 0,27 g da mistura equimolar dos isômeros Z e E da 4-(6-flúor -piridin-3-il)-fluoren-9- ona, obtida na etapa 2, em uma mistura de 10 ml de etanol e 10 ml de tetra-hidrofurano, acrescenta-se uma ponta de espátula de níquel ativado segundo Raney, depois se submete a uma pressão inicial de hidrogênio de 0,1 mPa (1 bar) e
25 aquece-se a autoclave a 60 °C durante 3 horas. Após resfriamento, o concentrado sob pressão reduzida. São obtidos assim, 0,23 g de 4-(6-flúor - piridin -3-il-9H-)-fluoren-9(R,S)-il]-amina, sob a forma de uma laca amarela, utilizada tal qual e cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 276$ (M+)

30 Etapa 4:

Em um gargalo triplo de 25 ml, são dissolvidos 230 mg de 4-(6-flúor -piridin -3-il-9H-)-fluoren-9(R,S)-il]-amina, obtida na etapa 3, em 7 ml de

dimetil formamida, depois são acrescentados sucessivamente 175 mg de cloridrato de 1-(3-dimetil amino propil)-3- etil carbodi-imida (EDCI), 57 mg de 1-hidróxi benzo triazol (HOBT) e 149 mg de ácido 1H-pirrólo[2,3-b]piridina -4-carboxílico, depois agita-se durante 20 horas à temperatura ambiente. São

5 acrescentados então 30 ml de água, e seca-se o precipitado formado que é em seguida lavado com água, depois com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. O sólido bruto obtido é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (20-40 μ m), purificando com uma mistura de diclorometano e de etanol (95-05 em volumes). São obtidos assim 184 mg de

10 [4-(6-flúor- piridin -3-il)-9H- fluoren -9-(R,S)-il]amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico, sob a forma de um sólido rosado, cujas características são as seguintes:

Ponto de fusão (Kofler) > 260 °C

Espectro de massa (E/I): m/z = 420 (M⁺)

15 Espectro de RMN 1H (400 MHz, δ em ppm, DMSO-d₆): 6,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 2,0 e 3,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), de 7,29 a 7,34 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 2,5 e 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,11 (m aferido, 1H), 8,28 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,35 (m aferido,

20 1H), 9,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,85 (m amplo, 1H).

Exemplo 5: [4-(1H-indol-2- il)-9H- fluoren -9-(R,S)-il]amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico

Etapas 1:

Em um gargalo triplo de 100 ml, sob atmosfera de argônio, são

25 introduzidos sucessivamente 0,59 g de 4-iodo - fluoren-9- ona, obtida conforme na etapa 1 do exemplo 2, 0,22 g de paládio (0) tetraquis (trifenil fosfina), 0,6 g de carbonato de sódio, 0,5 g de ácido 1-(terc-butóxi carbonil)-indol-2 borônico, 2,8 ml de água e 25 ml de dioxano. Após 1 hora e 30 minutos de aquecimento a 100 °C, resfria-se, depois se agita o diclorometano e a

30 água, lava-se por três vezes 30 ml de água, seca-se sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se a seco. O sólido bruto obtido é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (20-40 μ m) purificando-se com

uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etila (98-02 em volumes). É obtido assim 0,44 g de éster de terc-butilíco do ácido 2-(9-oxo-9H-fluoren -4-il)-indol -1- carboxílico sob a forma de um sólido amarelo, cujas características são as seguintes:

- 5 Ponto de fusão (Kofler): 170 °C
 Espectro de massa (E/I): $m/z = 395$ (M+)

Etapa 2:

- 10 Em um gargalo mono de 50 ml, é dissolvido 0,44 g de éster terc-butílico do ácido 2-(9-oxo-9H-fluoren -4- il)-indol -1- carboxílico obtido na etapa 1, em 10 ml de etanol, depois são acrescentados sucessivamente 0,23 g de cloridrato de hidroxilamina e 0,45 g de acetato de sódio seco. Após 20 horas de agitação à temperatura ambiente, concentra-se a seco, são acrescentados 100 ml de água. O precipitado formado é seco, lavado com éter de petróleo e seco sob cesto. É obtido assim 0,4 g da mistura equimolecular
- 15 oximas Z e E do éster terc-butílico do ácido 2-(9-oxo-9H-fluoren -4- il)-indol -1- carboxílico, sob a forma de um sólido amarelo claro, utilizado tal qual na etapa seguinte e cujas características são as seguintes:

Ponto de fusão (Kofler): 130 °C
Espectro de massa (E/I): $m/z = 410$ (M+)

20 Etapa 3:

- Em uma autoclave de 100 ml, é dissolvido 0,4 g de mistura equimolecular dos isômeros Z e E de éster terc-butílico do ácido 2-(9-oxo-9H-fluoren -4- il)-indol -1- carboxílico, obtida na etapa 2, em uma mistura de 12 ml de etanol e 12 ml de tetra-hidrofurano, acrescenta-se uma ponta de espátula de níquel ativado segundo Raney, depois se submete a uma pressão
- 25 inicial de hidrogênio de 0,1 mPa (1 bar) e aquece-se a autoclave a 60 °C, durante 8 horas. Após resfriamento, filtra-se o catalisador sobre celite. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida. É obtido assim, 0,38 g de éster terc-butílico do ácido 2-[9-(R,S)-amino-9H-fluoren-4-il]-indol-1-carboxílico,
- 30 sob a forma de uma laca branca, utilizada tal qual e cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 396$ (M+)

Etapa 4:

Em um gargalo triplo de 25 ml, dissolvem-se 375 mg de éster terc-butilico do ácido 2-[9-(R,S)-amino-9H-fluoren -4- il-]-indol -1- carboxílico, obtida na etapa 3, em 8 ml de dimetil formamida, depois são acrescentados

5 sucessivamente 200 mg de cloridrato de 1-(3-dimetil amino propil)-3- etil carbodi-imida (EDCI), 65 mg de 1-hidróxi benzo triazol (HOBT) e 169 mg de ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina -4- carboxílico, depois se agita durante 20 horas à temperatura ambiente. São acrescentados, então, 200 ml de água, e

10 seca-se o precipitado formado que é em seguida lavado com água, com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, depois com o éter de petróleo. São obtidos assim 400 mg de éster terc-butilico do ácido 2-[(R,S)-9-[(1H-pirrolo[2,3-b] piridina-4- carbonil) -amino]-9H -fluoren -4-il]- indol -1- carboxílico sob a forma de um sólido amarelo claro, utilizado tal qual e cuja característica é a seguinte:

15 Espectro de massa (E/I): $m/z = 540$ (M^+)

Etapa 5:

Dissolvem-se 85 mg de éster terc-butila do ácido 2-{9-(R,S)-[(1H-pirrolo[2,3-b] piridina-4- carbonil) -amino]-9H -fluoren -4-il}- indol -1- carboxílico, obtido na etapa 4, em 2 ml de diclorometano e é acrescentado

20 0,2 ml de ácido trifluoroacético. Após 20 horas de agitação à temperatura ambiente, concentra-se a seco, depois se lava por uma solução de hidrogeno carbonato de sódio, o bruto é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (20-40 μ m), purificando-se com uma mistura de diclorometano e de metanol (95-05 em volumes). São obtidos assim 35 mg de [4-(1H-

25 indol-2-il) -9H- fluoreno-9 (R,S)-il]- amida do ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina -4- carboxílico sob a forma de um pó branco, cujas características são as seguintes:

Espectro de massa (LC/MS): $m/z = 440$ (M^+)

Espectro RMN 1H (400 MHz, δ em ppm, DMSO- d_6): 6,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,59 (s amplo, 1H), 6,91 (d amplo, $J = 3,5$ Hz, 1H), de 7,02 a 7,11 (m, 2H), de 7,13 a 7,22 (m, 2H), 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), de 7,41 a 7,51 (m, 4H), de 7,57 a 7,69 (m, 4H), 8,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 9,24 (d, $J = 8,5$ Hz,

30

1H), 11,55 (m amplo, 1H), 11,85 (m, amplo, 1H).

Exemplo 6: [4-(benzoxazol -2-il) -9H- fluoren -9-(R,S)-il]- amida do ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina -4- carboxílico

Etapa 1:

5 Em um gargalo triplo de 500 ml, dissolvem-se 2,5 g de 2-amino -
fenol em 120 ml de diclorometano, depois são acrescentados sucessivamen-
te à temperatura ambiente 2,8 ml de trietil amina e 2,5 g de cloreto do ácido
10 fluoren -4- ona -9- carboxílico. Após 20 horas de agitação à temperatura am-
biente, derrama-se sobre 150 ml de água, extrai-se com 20 ml de diclorome-
tano, lava-se com uma solução de hidrogeno carbonato de sódio, com água,
depois, após secagem sobre sulfato de magnésio e purificação por cromato-
grafia instantânea sobre sílica-gel (40-63 µm), purificando-se com uma mis-
tura de diclorometano e de metanol (98-2 em volumes), são obtidos 1,8 g de
15 (2- hidróxi -fenil)-amida do ácido 9-oxo-9H-fluoren -4- carboxílico utilizado tal
qual na etapa seguinte.

Espectro de massa (E/I): $m/z = 315$ (M+)

Etapa 2:

Em reator com micro-ondas, aquece-se a 200 °C, durante 30
minutos, uma solução de 1,5 g de (2-hidróxi-fenil)-amida do ácido 9-oxo-9H-
20 fluoren -4- carboxílico obtido na etapa precedente, em 80 ml de ácido acéti-
co. Após resfriamento, concentra-se no evaporador rotativo e purifica-se o
resíduo por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (40-63 µm), purifican-
do-se com diclorometano, são obtidos assim 0,2 g de (4- benzoxazol -2-il) -
9H- fluoren -9- ona, sob a forma de um sólido amarelo, e cujas característi-
25 cas são as seguintes:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 297$ (M+)

Etapa 3:

Opera-se conforme na etapa 3 do exemplo 2, a partir de 280 mg
de (4- benzoxazol -2-il) -9H- fluoren -9- ona, obtida na etapa precedente, de
30 196 mg de cloridrato de hidroxilamina e de 386 mg de acetato de sódio agi-
tados à temperatura ambiente, durante 48 horas em 1 ml de etanol. Após
lavagem com água e com éter de petróleo do precipitado formado, são obti-

dos após filtragem e secagem 220 mg de (4-benzoxazol-2-il) -9H-fluoren-9-ona oxima, em mistura 50-50 dos isômeros Z e E, sob a forma de um sólido branco partido, cujas características são as seguintes:

Ponto de fusão (Kofler): 206 °C

5 Espectro de massa (E/I): $m/z = 312$ (M+)

Etapa 4:

Em uma autoclave de 50 ml, dissolvem-se 0,22 g de mistura equimolecular dos isômeros Z e E de (4-benzoxazol-2-il) -fluoren-9-ona, obtida na etapa 3, em uma mistura de 12 ml de etanol e 12 ml de tetra-
10 hidrofurano, acrescenta-se uma ponta de espátula de níquel ativado segundo Raney, depois se submete a uma pressão inicial de hidrogênio de 0,1 mPa (1 bar) e aquece-se a autoclave a 60 °C, durante 2 horas. Após resfriamento, filtra-se o catalisador sobre celite. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida. É obtido assim 0,21 g de [4-(benzoxazol-2-il) -9H-fluoren-
15 9-(R,S)-il]- amina sob a forma de uma laca castanha, utilizada tal qual e cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 298$ (M+)

Etapa 5:

Opera-se conforme na etapa 3 do exemplo 5, a partir de 205 mg
20 de [4-(benzoxazol-2-il) -9H-fluoren-9-(R,S)-il]- amina, obtida na etapa 4, e de 123 mg de ácido 1H-pirrolo[2,3-b] piridina -4- carboxílico, em presença de 145 mg de EDCI e de 47 mg de HOBT, em 6 ml de DMF durante 6 horas. O meio reacional é derramado sobre 50 ml de água e o precipitado formado é seco, lavado com água, depois com uma solução saturada de hidrogeno
25 carbonato de sódio e de novo na água. O sólido obtido é purificado por cromatografia sobre sílica-gel (40-63 μ m) purificando-se com uma mistura de diclorometano e de metanol (95-05 em volumes). Após evaporação a seco sob vácuo, tritura-se o sólido obtido no éter de petróleo, filtra-se e seca-se sob vácuo a 40 °C. São obtidos assim 129 mg de [4-(benzoxazol -2-il)-9H-
30 fluoren-9(R,S)-il]-amida do ácido 1H- pirrolo[2,3-b] piridina -4-carboxílico, sob a forma de um sólido bege, cujas características são as seguintes:

Ponto de fusão (Kofler) > 260 °C

Espectro de RMN ^1H (400 MHz – DMSO- d_6) δ em ppm: 6,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,91 (d amplo, $J = 3,5$ Hz, 1H), de 7,35 a 7,45 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), de 7,48 a 7,56 (m, 2H), 7,59 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,55$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,01 d, $J = 7,5$ Hz, 1H), de 8,25 a 8,35 (m, 2H), 9,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 11,85 (m amplo, 1H).

Exemplo 7: [4-(pirimidin -5-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida do ácido 1H- pirrolo[2,3-b] piridina -4-carboxílico

Etapa 1:

Em um tubo para micro-ondas, são dissolvidos 0,5 g de 4-bromo-fluoren -9-ona, que pode ser obtido segundo J. Amer. Chem. Soc. 57, 2443-6, em 12 ml de etanol, depois é acrescentado sucessivamente 0,27 g de cloreto de bis (trifenil fosfina) paládio (II), 0,25 g de ácido pirimidino -5-borônico e 0,54 ml de trietil amina. Após 18 minutos de reação a 140°C , concentra-se a seco, retoma-se no diclorometano e na água, seca-se sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se a seco. O sólido bruto obtido é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (20-40 μm), purificando-se com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etila (80-20 em volumes). É obtido assim 0,3 g de 4-(pirimidin-5-il) -fluoren-9- ona sob a forma de um sólido amarelo, utilizado tal qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Ponto de fusão (Kofler): 188°C

Etapa 2:

Opera-se conforme na etapa 2 do exemplo 5, a partir de 300 mg de 4-(pirimidin-5-il) -fluoren-9- ona, obtida na etapa precedente, de 242 mg de cloridrato de hidroxilamina e 477 mg de acetato de sódio, agitados à temperatura ambiente durante 24 horas em 10 ml de etanol. Após concentração do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é retomado pela água, e o precipitado formado é seco, depois enxaguado com pentano. São obtidos assim 310 mg de 4-(pirimidin-5-il) -fluoren-9- ona oxima, em mistura 50-50 dos isômeros Z e E, sob a forma de um sólido amarelo, cujas características são as seguintes:

Ponto de fusão (Kofler): 222 °C

Espectro de massa (E/I): $m/z = 273$ (M+)

Etapa 3:

Em uma autoclave de 50 ml, dissolve-se 0,31 g de mistura equimolecular dos isômeros Z e E de 4-(pirimidin-5-il) -fluoren-9-ona obtida na etapa 2, em uma mistura de 15 ml de etanol e 15 ml de tetra-hidrofurano, acrescenta-se uma ponta de espátula de níquel ativado segundo Raney, depois se submete a uma pressão inicial de hidrogênio de 0,1 mPa (1 bar) e aquece-se a autoclave a 60 °C durante 2 horas. Após resfriamento, filtra-se o catalisador sobre celite. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida. É obtido assim, 0,3 g de 4-(pirimidin-5-il) -9H- fluoren-9-(R,S)-il-amina sob a forma de uma laca castanha, utilizada tal qual e cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 259$ (M+)

Etapa 4:

Opera-se conforme na etapa 4 do exemplo 5 a partir de 290 mg de 4-(pirimidin-5-il) -9H- fluoren-9-(R,S)-il-amina, obtida na etapa 4, e de 200 mg de ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina-4- carboxílico, em presença de 236 mg de EDCI e de 77 mg de HOBT, em 15 ml de DMF durante 48 horas. O meio reacional é derramado em 50 ml de água e o precipitado formado é seco, lavado com água, depois com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio e de novo com água. O sólido obtido é purificado por cromatografia sobre sílica-gel (40-63 μ m), purificando-se com uma mistura de diclorometano e de metanol (95-05 em volumes). São obtidos assim 195 mg de [4-(pirimidin-5-il) -9H- fluoren-9-(R,S)-il]-amida de ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico, sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

Ponto de fusão (Kofler) > 260 °C

Espectro de massa (E/I): $m/z = 403$ (M+)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz – DMSO- d_6) δ em ppm: 6,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,91 (d amplo, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, J

= 5,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,98 (s, 2H), 9,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,39 (s, 1H), 11,85 (m amplo, 1H).

Exemplo 8: [4-(quinolein-2-il) -9H- fluoren -9- (R,S)-il]-amida do ácido 1H-pirrolo [2,3-b] piridina -4- carboxílico

Etapla 1:

Em um gargalo triplo de 250 ml, são introduzidos sucessivamente 2 g de 4-bromo-fluoren-9-ona, que pode ser obtida segundo J. Amer. Chem. Soc. 57, 2443-6 (1935), 175 mg de acetato de paládio (II), 3,8 g de acetato de potássio, 4,8 g de 4,4,5,5,4',4',5',5',-octametil-2,2'-bi [1,3,2-dioxaborolanil] e 150 ml de dimetil formamida. Uma corrente de argônio é passada na solução obtida durante 1 hora, depois se aquece a cerca de 70 °C, durante 1 hora. Após resfriamento, a mistura é filtrada sobre celite, são acrescentados 200 ml de água ao filtrado, extrai-se por três vezes 150 ml de acetato de etila, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob pressão reduzida. O sólido obtido é purificado por cromatografia sobre sílica-gel (40-63 µm), purificando-se com uma mistura de ciclo-hexano de acetato de etila (95/05 em volumes). São obtidos assim 2 g de 4-(4,4,5,5-tetrametil -1,3,2- dioxaborolan -2-il)- fluoren-9-ona, sob a forma de sólido amarelo e que é utilizado tal qual na etapa seguinte e cujas características são as seguintes:

Espectro de massa (E/I): m/z = 306 (M+)

Espectro de ¹H (400 MHz – DMSO-d₆) δ em ppm: 1,40 (s, 12H), 7,39 (t amplo, J = 7,5 Hz, 2H), de 7,59 a 7,66 (m, 2H), 7,71 (d amplo, J = 7,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,0 e 7,5 Hz, 1H), 8,47 (d amplo, J = 7,5 Hz, 1H).

Etapla 2:

Em um gargalo triplo de 250 ml, sob atmosfera de argônio, são introduzidos sucessivamente 2 g de 4-(4,4,5,5-tetrametil -1,3,2- dioxaborolan -2-il)- fluoren-9-ona, obtido na etapa precedente, 1 g de paládio (o) tetraquis (trifenil fosfina), 2,2 g de carbonato de cézio, 0,96 g de 2-bromo-quinoleína obtida segundo Tetrahedron Letters, 40, (1999), 7477-78, e 60 ml de dimetil formamida anidro. Após 5 horas e 30 minutos de aquecimento a 80 °C, res-

fria-se, depois se derrama em 200 ml de água, extrai-se por três vezes 50 ml de acetato de etila, seca-se sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se sob pressão reduzida. O sólido bruto obtido é purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (20-40 μ m), purificando-se com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etila (90-10 em volumes). São obtidos assim 0,95 g de 4-(quinolein-2-il) -fluoren -9-ona sob a forma de um sólido amarelo, cujas características são as seguintes:

Ponto de fusão (Kofler): 155 °C

Espectro de massa (E/I): m/z = 307 (M⁺)

10 Etapa 3:

Opera-se conforme na etapa 2 do exemplo 5, a partir de 940 mg de 4-(quinolein-2-il)-fluoren-9-ona, obtida na etapa precedente, de 640 mg de cloridrato de hidroxilamina e de 1,25 g de acetato de sódio, agitados à temperatura ambiente, durante 24 horas em 26 ml de etanol. Após concentração do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é retomado pela água e o precipitado formado é filtrado, depois enxaguado com pentano. São obtidos assim 910 mg de 4-(quinolein-2-il) -fluoren -9-ona oxima, em mistura 50-50 isômeros Z e E, sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

20 Ponto de fusão (Kofler): 260 °C

Espectro de massa (E/I): m/z = 322 (M⁺)

Etapa 4:

Em uma autoclave de 100 ml, dissolve-se 0,9 g de mistura equimolar dos isômeros Z e E de 4-(quinolein-2-il) -fluoren -9-ona oxima, obtida na etapa 3 em uma mistura de 40 ml de etanol e 40 ml de tetra-hidrofurano, acrescenta-se uma ponta de espátula de níquel ativado, segundo Raney, depois se submete a uma pressão inicial de hidrogênio de 0,1 mPa (1 bar) e aquece-se a autoclave a 60 °C durante duas horas. Após resfriamento, filtra-se o catalisador sobre celite e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (20-40 μ m) purificando-se com uma mistura de diclorometano e de metanol (95-05 em volumes). São obtidos assim 0,72 g de 4-(quinolein-2-il) -

9H-fluoren -9-(R,S)-il-amina sob a forma de um merengue branco, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 308$ (M+)

Etapa 5:

5 Opera-se conforma na etapa 4 do exemplo, a partir de 200 mg de 4-(quinolein-2-il) -9H-fluoren -9-(R,S)-il-amina obtida na etapa 4, e de 116 mg de ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico, em presença de 137 mg de EDCI e de 45 mg de HOBT, em 6 ml de DMF durante 20 horas. O meio reacional é derramado em 60 ml de água e o precipitado formado é seco, lavado com 6 vezes 20 ml de água, depois com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, de novo com água, depois com éter iso-propílico. São obtidos assim 185 mg de [4-(quinolein-2-il) -9H-fluoren -9-(R,S)-il]-amina do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico, sob a forma de um sólido branco rosado, cujas características são as seguintes:

15 Ponto de fusão (Kofler) = 260 °C

Espectro de massa (E/I): $m/z = 452$ (M+)

Espectro de RMN 1H (400 MHz – DMSO-d6) δ em ppm: 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,08 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H), de 7,44 a 7,54 (m, 3H), de 7,57 a 7,65 (m, 2H), de 7,62 a 7,75 (m, 2H), 7,78 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,9 (s, 1H).

Exemplo 9: (4-[1,2,4] triazol [1,5-a] piridin -2- il -9H- fluoren -9(R,S)-il)-amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico

25 Etapa 1:

Em um reator micro-ondas, são introduzidos sucessivamente 165 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan -2- il)- fluoren-9-ona, obtida na etapa 1 do exemplo 8, 109 mg de paládio (0) tetraquis (trifenil fosfina), 230 mg de carbonato de cézio, 93 mg de 2-bromo-[1,2,4] triazol [1,5-a] piridina em 2 ml de dimetil formamida anidra. Após 18 minutos de aquecimento a 140 °C, derrama-se sobre 50 ml de água, e filtra-se o precipitado formado que é em seguida dissolvido em 20 ml de uma mistura de dicloro-

metano e de metanol, seco sobre sulfato de magnésio e concentrado sob pressão reduzida. O sólido bruto obtido é purificado por cromatografia instantânea sobre 25 g de sílica-gel (20-40 μm), purificando-se com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etila (70-30 em volumes). São obtidos assim 70 mg de 4-[[1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-2-il]-fluoren -9- ona, sob a forma de um sólido amarelo, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 297$ (M^+)

A 2-bromo-[1,2,4] triazol [1,5-a] piridina pode ser obtida por uma reação de diazobromação de Sandmeyer-Gatterman, a partir da [1,2,4] triazol [1,5-a] piridina-2-amina, ela própria preparada segundo *Monatsch Chem.* 1983, 114, 789.

Etapas 2:

Opera-se conforma na etapa 2 do exemplo 5, a partir de 65 mg de 4-[[1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-2-il]-fluoren -9- ona, obtida na etapa precedente, de 45,6 mg de cloridrato de hidroxilamina e de 89,7 mg de acetato de sódio agitados à temperatura ambiente, durante duas horas, depois ao refluxo durante 9 horas e 30 minutos, em 26 ml de etanol. Após concentração do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é retomado pela água e o precipitado formado é filtrado, depois seco sob vácuo a 50°. São obtidos, assim, 67 g de 4-[[1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-2-il]-fluoren -9- ona oxima, em mistura 50-50 dos isômeros Z e E, sob a forma de um pó branco utilizado tal qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 312$ (M^+)

Etapas 3:

Em um gargalo triplo de 25 ml, são dissolvidos 67 mg de mistura equimolar dos isômeros Z e E de 4-[[1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-2-il]-fluoren -9- ona oxima, obtida na etapa 2, em uma mistura de 2 ml de etanol, 1 ml de ácido acético e 1 ml de água, depois são acrescentados 56 mg de zinco e agita-se à temperatura ambiente, durante 1 hora. Após filtração do excesso de zinco sobre celite, enxaguamento ao etanol e concentração a seco sob pressão reduzida, o resíduo é retomado com 50 ml de água. O pH é lavado a 12 por adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 1N e o pre-

5 cipitado formado é seco, depois retomado por 50 ml de uma mistura de diclorometano e de metanol, agitado durante 15 minutos e enfim filtrado. São obtidos assim 54 mg de 4-[[1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-2-il]-9H-fluoren -9-(R,S)-il-amina, sob a forma de um pó branco partido utilizado tal qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 298$ (M+)

Etapa 4:

10 Opera-se conforme na etapa 4 do exemplo 5, a partir de 48 mg 4-[[1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-2-il]-9H-fluoren -9-(R,S)-il-amina, obtida na etapa 3, e de 2,87 mg de 1H-pirrólo[2,3-b]piridina-4-carboxílico, em presença de 33,9 mg de EDCI e 12,3 mg de HOBT, em um 1 ml de DMF durante 2 horas. O meio reacional é derramado sobre 7 ml de água e o precipitado formado é seco, lavado com 10 ml de água, depois 3 vezes com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, depois com água. Após se-
15 cagem sob vácuo a 50°, são obtidos assim 65 g de 4-[[1,2,4] triazol [1,5-a] piridin-2-il]-9H-fluoren -9-(R,S)-il- amida do ácido 1H-pirrólo[2,3-b]piridina-4-carboxílico sob a forma de um sólido bege claro, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 452$ (M+)

20 Exemplo 10: [4-(1,4-benzoxazin -2H-3-il) -9H-fluoren -9-(R,S)-il]-amida do ácido 1H-pirrólo[2,3-b] piridina-4-carboxílico

Etapa 1:

25 Em um reator micro-onda, são introduzidos sucessivamente 410 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil -1,3,4- dioxaborolan -2-il) - fluoren -9-ona, obtida na etapa 1 do exemplo, 535 mg de paládio (0) tetraquis (trifenil fosfina), 535 mg de carbonato de cézio e 555 mg de N-terc-butilóxi carbonil-3-iodo-1,4-benzoxazina em 10 ml de dimetil formamida anidra. Após 12 minutos de aquecimento a 140 °C, derrama-se sobre 60 ml de água, e extrai-se duas vezes com 30 ml de acetato de etila. Após secagem sobre sulfato de magnésio
30 e concentração sob pressão reduzida, o sólido bruto obtido é purificado por cromatografia instantânea sobre 25 g de sílica (40-60 μ m), purificando-se com ciclo-hexano, depois com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de

etila (90-10 em volumes). São obtidos assim 421 mg de 4-(N-terc-butilóxi carbonil -1,4- benzoxazin -3-il)- fluoren -9- ona, sob a forma de um sólido bege, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 411$ (M+)

- 5 A N-terc-butilóxi carbonil-3-iodo-1,4-benzoxazina pode ser obtida, operando-se segundo o Tetrahedron Lett. (1998), 39(32), 5763-4.

Etapa 2:

- Opera-se conforme na etapa 2 do exemplo 5, a partir de 374 mg de 4-(N-terc-butilóxi carbonil -1,4- benzoxazin -3-il)- fluoren -9- ona, obtida na etapa precedente, de 189,5 mg de cloridrato de hidroxilamina e de 373 mg de acetato de sódio agitados à temperatura ambiente durante 3 dias em 15 ml de etanol. Após concentração do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é retomado pela água; o precipitado formado é seco, lavado com éter de petróleo, depois seco ao ar. São obtidos assim 340 mg de 4-(N-terc-butilóxi carbonil -1,4- benzoxazin -3-il)- fluoren -9- ona oxima, em mistura 50-50 dos isômeros Z e E sob a forma de um pó amarelo utilizado tal qual na etapa seguinte, cujas características são as seguintes:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 323$ (M+)

Ponto de fusão (Kofler) = 223 °C

- 20 Etapa 3:

- Em um gargalo triplo de 25 ml, dissolvem-se 190 mg de mistura equimolecular dos isômeros Z e E de 4-(N-terc-butilóxi carbonil -1,4- benzoxazin -3-il)- fluoren -9- ona oxima, obtida na etapa 2, na mistura de 4 ml de etanol, 2 ml de ácido acético e 2 ml de água, depois são acrescentados 25 116,5 mg de zinco e agita-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Após filtração do excesso de zinco sobre celite, enxágua-se com diclorometano, depois com etanol, concentra-se a seco sob pressão reduzida. O sólido bruto obtido é purificado por cromatografia instantânea sobre 25 g de sílica-gel (40-60 μ m), purificando-se com diclorometano, depois com uma mistura de 30 diclorometano e de metanol amoniacal 0,7N (98-2 em volumes). São obtidos assim 134 mg de 4-(N-terc-butilóxi carbonil -1,4- benzoxazin -3-il)- 9H- fluoren -9-(R,S)-il- amina, sob a forma de um óleo viscoso amarelo utilizado tal

qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 412$ (M+)

Etapa 4:

Opera-se conforme na etapa 4 do exemplo 5, a partir de 210 mg de 4-(N-terc-butilóxi carbonil -1,4- benzoxazin -3-il)- 9H- fluoren -9-(R,S)-il- amina, obtida na etapa 3, e de 90,89 mg de 1H-pirrólo[2,3-b] piridina-4- carboxílico, em presença de 107,34 mg de EDCI e de 34,96 mg de HOBT, em 4 ml de DMF durante 20 horas. O meio reacional é derramado sobre 7 ml de água e o precipitado formado é seco, lavado com 10 ml de água, depois 3 vezes com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, depois com água. Após purificação por cromatografia instantânea sobre 25 g de sílica-gel (40-60 μ m), purificando-se com diclorometano, depois com uma mistura de diclorometano e de metanol (98-2 em volumes), são obtidos 195 mg de [4-(N-terc-butilóxi carbonil -1,4- benzoxazin -3-il)- 9H- fluoren -9-(R,S)- il]- amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico, sob a forma de um sólido amarelo, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 556$ (M+)

Etapa 5:

Em um balão de 25 ml, são dissolvidos 180 mg de 4-[(N-terc-butilóxi carbonil -1,4- benzoxazin -3-il)- 9H- fluoren -9-(R,S)-il]- amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico obtido na etapa precedente em 10 ml de diclorometano, depois introduz-se lentamente 1 ml de solução de ácido clorídrico a 4N no dioxano e agita-se durante uma noite à temperatura ambiente. Após concentração a seco, o resíduo é retomado em 20 ml de uma solução de metanol amoniacal a 7N e de novo concentrado a seco. Após purificação por cromatografia instantânea sobre 25 g de sílica-gel (20-40 μ m), purificando-se com diclorometano, depois com uma mistura de diclorometano e de metanol (98-2 em volumes), são obtidos 80 mg de [4-(1,4- benzoxazin -2H-3-il)- 9H- fluoren -9-(R,S)-il]- amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico, sob a forma de um sólido amarelo, cujas características são as seguintes:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 456$ (M+)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz – DMSO- d_6) δ em ppm: 5,00 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), de 7,33 a 7,42 (m, 3H), 7,44 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 9,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 11,85 (s amplo, 1H).

Exemplo 11: [4-(quinolein -2-il)- 9H- fluoren -9-(R,S)-il]- amida do ácido 7H-pirrolo [2,3-c] pirimidina -4- carboxílico

10 Em um gargalo triplo de 50 ml sob atmosfera de argônio, agita-se à temperatura ambiente durante 10 minutos 308,4 mg de 4-(quinolein -3-il)- 9H- fluoren -9-(R,S)-il- amina, obtida conforme na etapa 3 do exemplo 3, e 239 mg de éster etílico do ácido 7H-pirrolo [2,3-c] pirimidina -4- carboxílico em 32 ml de tetra-hidrofurano. À suspensão castanha assim obtida, acrescenta-se 1 ml de uma solução 2M de trimetil alumínio no tetra-hidrofurano e agita-se durante 1 hora à temperatura ambiente. Essa operação - adição de 1 ml de uma solução de trimetil alumínio a 2M no tetra-hidrofurano, depois agitação durante 1 hora à temperatura ambiente - é repetida duas vezes suplementares. São acrescentados, então, 100 ml de uma solução aquosa de 15 ácido clorídrico a 0,1N e 50 ml de acetato de etila. A fase orgânica é decantada, depois a fase aquosa é reextraída duas vezes com 50 ml de acetato de etila. As fases orgânicas anexadas são lavadas com uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio, secas sobre sulfato de magnésio e concentradas a seco sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia instantânea sobre 50 g de sílica-gel (20-40 μm), purificando-se com 25 uma mistura de diclorometano e de metanol (97,5-2,5 em volumes), são obtidos 90 mg de [4-(quinolein -3-il)- 9H- fluoren -9-(R,S)-il]- amida do ácido 7H-pirrolo [2,3-c] pirimidina -4- carboxílico, sob a forma de um sólido bege claro, cujas características são as seguintes:

30 Espectro de massa (E/I): $m/z = 453$ (M^+)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz – DMSO- d_6) δ em ppm: 6,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J =$

3,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (t amplo, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,53 (s amplo, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 12,4 (s amplo, 1H).

Exemplo 12: [4-(quinoxalin-2-il)-9H-fluoren-9-(R,S)-il]-amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina-4-carboxílico

Etapla 1:

Em um reator micro-ondas, são introduzidos sucessivamente

10 284 mg de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fluoren-9-ona, obtida na etapa 1 do exemplo 8, 280 mg de paládio (0) tetraquis (trifenil fosfina), 443,5 mg de carbonato de cézio e 150 mg de 2-cloro quinoxalina em 5 ml de dimetil formamida anidro. Após 30 minutos de aquecimento a 140 °C, derrama-se sobre 60 ml de água, e extrai-se duas vezes como 30 ml de acetato de etila. Após secagem sobre sulfato de magnésio e concentração sob

15 pressão reduzida, o sólido bruto obtido é purificado por cromatografia instantânea sobre 25 g de sílica-gel (40-60 µm), purificando-se com ciclo-hexano, depois com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etila (80-20 em volumes). São obtidos assim 175 mg de 4-(quinoxalin-2-il)-fluoren-9-ona, sob

20 a forma de um sólido amarelo, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): m/z = 308 (M⁺)

Etapla 2:

Opera-se, conforme na etapa 3 do exemplo 2, a partir de 170 mg de 4-(quinoxalin-2-il)-fluoren-9-ona, obtida na etapa precedente, 115 mg de

25 cloridrato de hidroxilamina e de 226 mg de acetato de sódio, agitados à temperatura ambiente durante 20 horas, depois ao refluxo durante 3 horas em 8 ml de etanol. Após concentração do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é retomado pela água; o precipitado formado é filtrado, lavado com o éter de petróleo, depois seco ao ar. São obtidos assim 175 mg de 4-

30 (quinoxalin-2-il)-fluoren-9-ona oxima, em mistura 50-50 dos isômeros Z e E, sob a forma de um pó cinza, utilizado tal qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 323$ (M⁺)

Etapa 3:

Em um gargalo triplo de 25 ml, são dissolvidos 175 mg de mistura equimolar dos isômeros Z e E de 4-(quinoxalin-2-il)-fluoren-9-ona oxima, obtida na etapa 2, em uma mistura de 2,5 ml de etanol, 2,5 ml de ácido acético e 5 ml de água, depois são acrescentados 141,5 mg de zinco e agita-se à temperatura ambiente durante 5 horas. Após filtragem do excesso de zinco sobre celite, enxaguamento com etanol, são acrescentados 20 ml de uma solução de amoníaco a 7N no etanol e concentra-se a seco sob pressão reduzida. O sólido bruto obtido é purificado por cromatografia instantânea sobre 25 g de sílica-gel (40-60 μ m), purificando-se com o diclorometano, depois com uma mistura de diclorometano e de metanol (98-2 em volumes). São obtidos assim 30 mg de 4-(quinoxalin-2-il) -9H- fluoren -9- (R,S)-il-amina, sob a forma de um merengue amarelo utilizado tal qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 309$ (M⁺)

Etapa 4:

Opera-se, conforme na etapa 4 do exemplo 5, a partir de 30 mg de 4-(quinoxalin-2-il) -9H- fluoren -9- (R,S)-il-amina, obtida na etapa 3, e de 17,3 mg de ácido 1H-pirrólo[2,3-b] piridina -4- carboxílico, em presença de 20,4 mg de EDCI e de 6,6 mg de HOBT, em 1 ml de DMF durante 7 horas. O meio reacional é derramado sobre 7 ml de água e o precipitado formado é seco, lavado com 10 ml de água, depois 3 vezes com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, depois com água. Após purificação por cromatografia instantânea sobre 25 g de sílica-gel (40-60 μ m), purificando-se com diclorometano, depois com uma mistura de diclorometano e de metanol (98-2 em volumes), são obtidos 15 mg de [4-(quinoxalin-2-il) -9H- fluoren -9- (R,S)-il]-amida do ácido 1H-pirrólo[2,3-b] piridina -4- carboxílico, sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 453$ (M⁺)

Espectro de RMN ¹H (400 MHz – DMSO-d₆) δ em ppm: 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,0 e 3,5 Hz, 1H), 7,13

(t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H), de 7,60 a 7,68 (m, 3H), 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,17 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,85 (s amplo, 1H).

5 Exemplo 13: [4-(quinolein-3-il) -9H- fluoren -9- (R,S)-il]-amida do ácido 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina -7- carboxílico

Opera-se, conforme na etapa 4 do exemplo 5, a partir de 400 mg de 4-(quinolein-3-il) -9H- fluoren -9(R,S)-il-amina, obtida conforme na etapa 4 do exemplo 8, e de 282,4 mg de ácido 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina-7-carboxílico, em presença de 246 mg de EDCI e de 173,5 mg de HOBT, em 12 ml de DMF durante 20 horas. O meio reacional é derramado em 60 ml de água e o precipitado formado é seco, lavado com 6 vezes 20 ml de água, depois com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, de novo com água, depois com éter isopropílico. Após purificação por cromatografia instantânea sobre 50 g de sílica-gel (20-40 µm), purificando-se com uma mistura de diclorometano e de metanol (97,5-2,5 em volumes), são obtidos 245 mg de [4-(quinolein-3-il) -9H- fluoren -9 (R,S)-il]-amida do ácido 6-bromo-3H-imidazo[4,5-b]piridina -7- carboxílico, sob a forma de um sólido bege, cujas características são as seguintes:

20 Espectro de massa (E/I): m/z = 532 (M⁺)

Espectro de RMN ¹H (500 MHz – DMSO-d₆) δ em ppm: 6,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (m amplo, 1H), 7,88 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,91 (m amplo, 1H), 8,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,49 (m amplo, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,00 (m aferido, 1H), 9,47 (d amplo, J = 8,5 Hz, 1H), 13,4 (m aferido, 1H).

Exemplo 14: [4-(2-morfolino -piridin-5-il) -9H- fluoren -9(R,S)-il]-amida do ácido 1H-pirrólo[2,3-b] piridina -4- carboxílico

30 Etapla 1:

Em um gargalo triplo de 50 ml, são introduzidos sucessivamente 864 mg de 4-bromo -fluoren-9-ona, que pode ser obtida segundo J. Amer.

Chem. Soc. 57, 2443-6 (1935), 1 g de 5-(4,4,5,5- tetra metil -1,3,2- dioxabo-
rolan -2- il)-2- morfolino -piridina, 773 mg de paládio (0) tetraquis (trifenil fos-
fina) e 1,635 g de carbonato de césio em 21 ml de dimetil formamida anidra.
Após 20 horas de aquecimento a 120 °C, derrama-se sobre 25 ml de água, e
5 extrai-se 2 vezes com 30 ml de acetato de etila. Após secagem sobre sulfato
de magnésio e concentração sob pressão reduzida, o sólido bruto obtido é
purificado por cromatografia instantânea sobre 100 g de sílica-gel (40-60
µm), purificando-se com ciclo-hexano, depois com uma mistura de ciclo-
hexano e de acetato de etila (80-20 em volumes). Obtém-se assim 1 g de 4-
10 (2-morfolino -piridin-5-il) -fluoren-9-ona, sob a forma de um sólido amarelo,
cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 342$ (M+)

Etapa 2:

Opera-se conforme na etapa 3 do exemplo 2, a partir de 1 g de
15 4-(2-morfolino -piridin-5-il) -fluoren-9-ona, obtida na etapa precedente, de
609 mg de cloridrato de hidroxilamina e de 1,198 g de acetato de sódio, agi-
tados à temperatura ambiente durante 20 horas em 27 ml de etanol. Após
concentração de um solvente sob pressão reduzida, o resíduo é retomado
pela água; o precipitado formado é filtrado, lavado com pentano, depois seco
20 ao ar. Obtém-se assim 1 g de 4-(2-morfolino- piridin-5-il) -fluoren-9-ona oxi-
ma, em mistura 50-50 dos isômeros Z e E, sob a forma de um pó amarelo,
utilizado tal qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 357$ (M+)

Etapa 3:

25 Em uma autoclave de 100 ml, dissolve-se 1 g de mistura equi-
molecular dos isômeros Z e E de 4-(2-morfolino- piridin-5-il) -fluoren-9-ona
oxima, obtida na etapa 2, em uma mistura de 25 ml de etanol e 25 ml de te-
tra-hidrofurano, depois são acrescentados 175 mg de níquel de Raney e agi-
ta-se sob uma pressão de 0,1 mPa (1 bar) de hidrogênio durante 10 horas a
30 60 °C. Após filtragem e lavagem com etanol do catalisador, concentra-se a
seco sob pressão reduzida. O sólido bruto obtido é purificado por empasta-
mento no óxido de di-isopropila. São obtidos assim 960 mg de 4-(2-morfolino

-piridin-5-il) fluoren-9(R,S)-il-amina, sob a forma de um sólido verde-claro utilizado tal qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): m/z 343 (M^+)

Etapa 4:

5 Opera-se, conforme na etapa 4 do exemplo 5, a partir de 343 mg de 4-(2-morfolino -piridin-5-il) fluoren-9(R,S)-il-amina, obtida na etapa 3, e de 162 mg de ácido 1H-pirrolo[2,3-b] piridina -4- carboxílico, em presença de 211 mg EDCI e de 148,6 mg HOBT, em 10 ml de DMF durante 20 horas. O meio reacional é derramado sobre 7 ml de água e o precipitado formado é
10 seco, lavado com 10 ml de água, depois 3 vezes com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, depois com água. Após purificação por cromatografia instantânea sobre 50 g de sílica-gel (40-60 μ m), purificando-se com uma mistura de diclorometano e de metanol (97,5-2,5 em volumes). São obtidos 240 mg de [4-(2-morfolino -piridin-5-il) -9H- fluoren-9(R,S)-il]-
15 amida do ácido 1H-pirrolo[2,3-b] piridina -4- carboxílico, sob a forma de um sólido bege, cujas características são as seguintes:

Espectro de massa (E/I): m/z = 487 (M^+)

Espectro de RMN 1H (500 MHz – DMSO- d_6) δ em ppm: 3,55 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 6,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 2,0 e 3,0 Hz, 1H),
20 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,62 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,70 (m aferido, 1H), 8,22 (s amplo, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,9 (s amplo, 1H).

Exemplo 15: [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren-9(R,S)-il]-amida do ácido 2-
25 amino -5- cloro-pirimidina -4- carboxílico

Opera-se, conforme na etapa 4 do exemplo 5, a partir de 308 mg de 4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren-9(R,S)-il-amina, obtida conforme na etapa 4 do exemplo 8, e de 173,6 mg de ácido 2-amino-5-cloro-pirimidina-4-carboxílico, em presença de 211 mg de EDCI e de 148,6 de HOBT, em 10
30 ml de DMF durante 3 dias. O meio reacional é derramado sobre 60 ml de água e o precipitado formado é seco, lavado com 6 vezes 20 ml de água, depois com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, de novo

com água, depois com éter isopropílico. O produto bruto é purificado sucessivamente por cromatografia instantânea sobre 25 g de sílica-gel (20-40 μm), purificando-se com uma mistura de diclorometano e de metanol (97,5-2,5 em volumes), depois CLHP sobre uma coluna Kromasil C18 10 μm (comprimen-

5 to 35 cm, diâmetro 8 cm), purificando-se com uma mistura de água, contendo 0,1% de ácido trifluoroacético, e acetonitrila (65/35 em volumes). São obtidos assim 106 mg de [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren-9(R,S)-il]-amida do ácido 2-amino -5- cloro-pirimidina -4- carboxílico, sob a forma de cristais brancos, cujas características são as seguintes:

10 Espectro de massa (E/I): $m/z = 463$ (M^+)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz – DMSO- d_6) δ em ppm: 6,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H),

15 7,88 (t amplo, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,10 (d amplo, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,51 (s amplo, 1H), 8,99 (s amplo, 1H), 9,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

Exemplo 16: [4-(indazol -1- carbonil) -9H- fluoren-9(R,S)-il]-amida do ácido 1H-pirrólo[2,3-b] piridina -4- carboxílico

20 Etapa 1:

Em um gargalo triplo de 50 ml sob argônio, dissolvem-se 243,4 mg de indazol em 10 ml de dimetil formamida anidra, depois se acrescentam, por fração, 99 mg de hidreto de sódio e agita-se, durante 30 minutos, até dissolução completa. Acrescenta-se, então, uma solução de 500 mg de

25 cloreto do ácido fluoren-9-ona-4-carboxílico em 7 ml de dimetil formamida. Após 1 hora e 30 minutos de agitação à temperatura ambiente, se aquece durante 1 hora a 70 $^{\circ}\text{C}$, depois se mantém a agitação durante uma noite. Derrama-se sobre 100 ml de água, o precipitado formado é seco, depois lavado com o éter de petróleo e seco ao ar. São obtidos assim 385 mg de 4-

30 (indazol -1- carbonil) -fluoren-9-ona, sob a forma de um sólido amarelo, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 324$ (M^+)

Etapa 2:

Opera-se, conforme na etapa 3 do exemplo 2, a partir de 385 mg de 4-(indazol -1- carbonil) -fluoren-9-ona, obtida na etapa precedente, de 318 mg de cloridrato de hidroxilamina e de 318 mg de acetato de sódio, agitados à temperatura ambiente, durante 3 horas, depois ao refluxo durante 1 hora em 20 ml de etanol. Após concentração do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é retomado pela água; o precipitado formado é filtrado, lavado com o éter de petróleo, depois seco ao ar. São obtidos assim 364 mg de 4-(indazol -1- carbonil) -fluoren-9-ona oxima, em mistura 50/50 dos isômeros Z e E, sob a forma de um pó amarelo, utilizado tal qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 339$ (M+)

Etapa 3:

Em um gargalo triplo de 25 ml, dissolvem-se 360 mg de mistura equimolecular dos isômeros Z e E de 4-(indazol -1- carbonil) -fluoren-9-ona oxima, obtida na etapa 2, em uma mistura de 9,5 ml de etanol, 4,5 ml de ácido acético e 4,5 ml de água, depois são acrescentados 277,5 mg de zinco e agita-se à temperatura ambiente durante 1 hora e 30 minutos. Após filtração do excesso de zinco sobre celite, enxaguamento no etanol, são acrescentados 20 ml de uma solução a 7N de amoníaco no metanol e concentra-se a seco sob pressão reduzida. O sólido bruto obtido é purificado por cromatografia instantânea sobre 25 g de sílica-gel (15-40 μ m), purificando-se com uma mistura de diclorometano e de metanol (95-5 em volumes). São obtidos assim 239 mg de 4-(indazol -1- carbonil) -fluoren-9(R,S)-il-amina, sob a forma de um sólido branco utilizado tal qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 325$ (M+)

Etapa 4:

Opera-se, conforme na etapa 4 do exemplo 5, a partir de 235 mg de 4-(indazol -1- carbonil) -fluoren-9(R,S)-il-amina, obtida na etapa 3, e de 128,8 mg de ácido 1H-pirrólo[2,3-b] piridina -4- carboxílico, em presença de 152,2 mg de EDCI e de 49,8 mg de HOBt, em 5 ml de DMF durante 1 noite.

O meio reacional é derramado sobre 7 ml de água e o precipitado formado é seco, lavado com 10 ml de água, depois 3 vezes com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, depois com água. Após purificação por cromatografia instantânea sobre 25 g de sílica-gel (20-40 µm), purificando-se com diclorometano, depois com misturas de diclorometano e de metanol (98-2, depois 95-5 em volumes), são obtidos 122 mg de [4-(indazol -1- carbonil) - 9H-fluoren-9(R,S)-il- amida do ácido 1H-pirrólo[2,3-b] piridina -4- carboxílico, sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

Ponto de fusão (Kofler) = 220 °C

10

Espectro de massa (E/I): m/z = 453 (M+)

15

Espectro de RMN 1H (400 MHz – DMSO-d6) δ em ppm: 6,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,0 e 3,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H), de 7,60 a 7,69 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 9,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,85 (s amplo, 1H).

Exemplo 17: [4-(1H-pirrólo[2,3-b] piridin-5-il) -9H-fluoren-9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo[2,3-b] piridina -4- carboxílico

Etapas 1:

20

Em um gargalo triplo de 50 ml, é introduzidos sucessivamente 1,062 g de 4-bromo- fluoren-9-ona, que pode ser obtido segundo J. Amer. Chem. Soc. 57, 2443-6 (1935), 1 g de 5-(4,4,5,5- tetra metil -1,3,2- dioxabolan -2- il) -1H-pirrólo[2,3-b] piridina, 947 mg de paládio (0) tetraquis (trifenil fosfina) e 2,003 g de carbonato de cézio em 32 ml de dimetil formamida anidra. Após 20 horas de aquecimento a 120 °C, concentra-se a dimetil formamida sob pressão reduzida, depois se derrama sobre 25 ml de água, e extrai-se 2 vezes com 30 ml de acetato de etila. Após secagem sobre sulfato de magnésio e concentração sob pressão reduzida, o sólido bruto obtido é purificado por cromatografia instantânea sobre 100 g de sílica-gel (40-60 µm), purificando-se com ciclo-hexano, depois com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etila (70-30 em volumes). São obtidos assim 455 mg de 4-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-il) -fluoren-9-ona, sob a forma de um sólido

30

castanho claro, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 296$ (M+)

Etapa 2:

Opera-se, conforme na etapa 3 do exemplo 2, a partir de 450 g
5 de 4-(1H-pirrolo[2,3-b] piridin-5-il) -fluoren-9-ona, obtida na etapa precedente, de 317 mg de cloridrato de hidroxilamina e de 623 mg de acetato de sódio, agitados à temperatura ambiente durante 20 horas em 14 ml de etanol. Após concentração do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é retomado pela água; o precipitado formado, lavado com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, depois com pentano, depois seco ao ar. São
10 obtidos 450 mg de 4-(1H-pirrolo[2,3-b] piridin-5-il) -fluoren-9-ona oxima, em mistura 50-50 dos isômeros Z e E, sob a forma de um pó amarelo, utilizado tal qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 311$ (M+)

15 Etapa 3:

Em uma autoclave de 100 ml, dissolvem-se 450 mg da mistura equimolecular dos isômeros Z e E de 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il) -fluoren-9-ona oxima, obtida na etapa 2, em uma mistura de 12 ml de etanol e 12 ml de tetra-hidrofurano, depois são acrescentados 90 mg de níquel de Raney e
20 agita-se sob pressão de 0,1 mPa (1 bar) de hidrogênio durante 10 horas a 60 °C. Após filtragem e lavagem com etanol do catalisador, concentra-se a seco sob pressão reduzida. O sólido bruto obtido é purificado por empastamento no óxido de di-isopropila. São obtidos assim 400 mg de 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il) -fluoren-9(R,S)-il-amina, sob a forma de um sólido esverdeado utilização tal qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 297$ (M+)

Etapa 4:

Opera-se, conforme na etapa 4 do exemplo 5, a partir de 400 mg
30 de 4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il) -fluoren-9(R,S)-il-amina, obtida na etapa 3, e de 218 mg de ácido 1H-pirrolo[2,3-b] piridina -4- carboxílico, em presença de 284 mg de EDCI e de 200 mg de HOBt, em 13,5 ml de DMF durante 20

horas. O meio reacional é derramado sobre 7 ml de água e o precipitado formado é seco, lavado com 10 ml de água, depois 3 vezes com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, depois com água. Após purificação por cromatografia instantânea sobre 25 g de sílica-gel (40-60 μ m),
 5 purificando-se com uma mistura de diclorometano e de metanol (97,5-2,5- em volumes), são obtidos 175 mg de [4-(1H-pirrolo[2,3-b] piridin-5-il) -9H-fluoren-9(R,S)-il]-amida do ácido 1H-pirrolo[2,3-b] piridina -4- carboxílico, sob a forma de um sólido bege, cujas características são as seguintes:

Espectro de massa (E/I): m/z = 441 (M⁺)

10 Espectro de RMN ¹H (400 MHz – DMSO-d₆) δ em ppm: 6,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 2,0 e 3,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,0 e 3,0 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), de
 15 7,55 a 7,68 (m, 4H), 8,02 (m aferido, 1H), 8,27 (m aferido, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,8 (s amplo, 1H), 11,85 (s amplo, 1H).

Exemplo 18: [4-(5,6,7,8- tetra-hidro -1,8- naftiridin -3-il)-9H-fluoren-9(R,S)-il] - amida do ácido 1H-pirrolo[2,3-b] piridina -4- carboxílico

Etapa 1:

20 Em um reator micro-ondas, são introduzidos sucessivamente 916 mg de 4-(4,4,5,5-tetra metil -1,3,2- dioxaborolan -2-il) - fluoren -9-ona, obtida na etapa 1 do exemplo, 8,671 mg de paládio (0) tetraquis (trifenil fosfina), 1,42 g de carbonato de césio e 1 g de N8-pivaloil-3 -iodo-5,6,7,8- tetra-hidro -1,8- naftiridina em 20 ml de dimetil formamida anidra. Após 20 horas
 25 de aquecimento a 120 °C, derrama-se sobre 60 ml de água, e extrai-se duas vezes 30 ml de acetato de etila. Após secagem sobre sulfato de magnésio e concentração sob pressão reduzida, o sólido bruto obtido é purificado por cromatografia instantânea sobre 100 g de sílica-gel (40-60 μ m), purificando-se com ciclo-hexano, depois com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato
 30 de etila (70-30 em volumes). São obtidos assim 1,1 g de 4-(N8-pivaloil -5,6,7,8- tetra-hidro -1,8- naftiridin-3-il)fluoren-9-ona, sob a forma de uma mistura laranja, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 396$ (M^+)

Etapa 2:

Opera-se, conforme na etapa 3 do exemplo 2, a partir de 950 mg de 4-(N8-pivaloil -5,6,7,8- tetra-hidro -1,8- naftiridin-3-il)fluoren-9-ona, obtida na etapa precedente, de 500 mg de cloridrato de hidroxilamina e de 983 mg de acetato de sódio, agitados à temperatura ambiente durante 20 horas, depois ao refluxo durante 3 horas em 22 ml de etanol. Após concentração do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é retomado pela água; o precipitado formado é filtrado, lavado com pentano, depois seco ao ar. São obtidos assim 750 mg de 4-(5,6,7,8- tetra-hidro -1,8- naftiridin-3-il)-fluoren-9-ona oxima, em mistura 50-50 dos isômeros Z e E, sob a forma de um pó cinza, utilizado tal qual na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 327$ (M^+)

Etapa 3:

Em uma autoclave de 250 ml, dissolvem-se 750 mg de mistura equimolecular dos isômeros Z e E de 4-(5,6,7,8- tetra-hidro-1,8- naftiridin -3-il)-fluoren-9-ona oxima, obtida na etapa 2, em uma mistura de 23 ml de etanol e 23 ml de tetra-hidrofurano, depois são acrescentados 143 mg de níquel de Raney e agita-se sob uma pressão de 0,1 mPa (1 bar) de hidrogênio durante 8 horas a 60 °C. Após filtragem e lavagem com etanol do catalisador, concentra-se a seco sob pressão reduzida. O sólido bruto obtido é purificado por empastamento no óxido de di-isopropila. São obtidos assim 700 mg de 4-(5,6,7,8- tetra-hidro-1,8- naftiridin -3-il)-fluoren-9(R,S)-il-amina, sob a forma de uma goma esverdeada utilizada tal como na etapa seguinte, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 313$ (M^+)

Etapa 4:

Opera-se, conforme na etapa 4 do exemplo 5, a partir de 700 mg de 4-(5,6,7,8- tetra-hidro-1,8 -naftiridin-3-il) -fluoren-9(R,S)-il- amina, obtida na etapa 3, e de 362 mg do ácido 1H-pirrólo[2,3-b] piridina -4- carboxílico, em presença de 471 mg de EDCI e de 332 mg de HOBT, em 23 ml de DMF durante 20 horas. O meio reacional é derramado sobre 7 ml de água e o

precipitado formado é seco, lavado com 10 ml de água, depois 3 vezes com uma solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio, depois com água. Após purificação por cromatografia instantânea sobre 100 g de sílica-gel (40-60 μ m), purificando-se com uma mistura de diclorometano e de metanol (97,5-2,5 em volumes), são obtidos 510 mg de [4-(5,6,7,8- tetra-hidro-1,8-naftiridin-3-il)-9H- fluoren-9(R,S)-il]-amida do ácido 1H-pirrólo[2,3-b] piridina - 4- carboxílico, sob a forma de um sólido branco, cujas características são as seguintes:

Espectro de massa (E/I): $m/z = 457$ (M+)

Espectro de RMN ^1H (400 MHz – DMSO- d_6) δ em ppm: 1,85 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 6,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,61 (s amplo, 1H), 6,91 (dd, $J = 2,0$ e $3,0$ Hz, 1H), de 7,15 a 7,33 (m, 5H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), de 7,51 a 7,67 (m, 3H), 7,84 (s amplo, 1H), 8,29 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 9,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 11,85 (s amplo, 1H).

Exemplo 19: 4-{imidazol [1,2-a] piridin -2- il} -9H- fluoren-9(R,S)-il- amida do ácido 1H-pirrólo[2,3-b] piridina -4- carboxílico

Etapas 1:

Em um gargalo triplo de 1L contendo 30 g de ácido de mono clo-roacético é dissolvido em 150 ml de água destilada, são adicionados por pequenas partes 24,1 g de carbonato de potássio. Após agitação durante 15 minutos, após o final dessa agitação (fim da efervescência), são acrescentados 30 g de 2-amino piridina e leva o meio reacional ao refluxo durante 6 horas. Deixa-se voltar à temperatura ambiente, durante a noite. A suspensão rasada é filtrada, o sólido é lavado com água destilada, depois é seca sob vácuo a 40 °C. São obtidos 15 g de um sólido bege de 2-hidróxi- imidazo [1,2-a]piridina.

Etapas 2:

Em um balão de 500 ml contendo 1 g de 2-hidróxi- imidazo [1,2-a]piridina, obtida na etapa precedente e 60 ml de tolueno, são acrescentados 2,6 g de N-fenil -bis(trifluoro metano - sulfonimida) e 1 ml de trietil amina, depois se aquece ao refluxo. Após duas horas e quatro horas de refluxo, são acrescentados respectivamente 2,5 ml e 5 ml de trietil amina, depois conti-

nua ainda o refluxo durante 8 horas. Após resfriamento são acrescentados 50 ml de água destilada, decanta-se e re-extrai-se a fase aquosa com três vezes 50 ml de acetato de etila. As fases orgânicas reunidas são lavadas com 3 vezes 50 ml de água destilada, 1 vez 50 ml de solução de cloreto de sódio saturada, depois secas sobre sulfato de magnésio. Após evaporação a seco sob vácuo, cromatografa-se o resíduo oleoso sobre sílica-gel (40-63 μm), purificando-se com diclorometano. São obtidos 0,3 g de 2-trifluoro metano -sulfonilóxi -imidazo[1,2-a]piridina, sob a forma de cristais brancos, cuja característica é a seguinte:

10 Espectro de massa (LC/MS): $m/z = 266$ (M^+)

Etapa 3:

Em um balão de 100 ml, aquece-se sob argônio a 120 °C uma mistura de 178 mg de 4-(4,4,5,5- tetra metil -1,3,2- dioxaborolan -2- il)- fluoren-9- ona, obtida na etapa 1 do exemplo 8, 150 mg de 2-fluoren-9-ona, obtida na etapa 1 do exemplo 8, 150 mg de 2-trifluoro metano -sulfonilóxi -imidazo[1,2-a] piridina obtida na etapa precedente, de 130 mg de paládio (0) tetraquis (trifenil fosfina), 276 mg de carbonato de cézio em 20 ml de dimetil formamida anidra, durante 3 horas. Após evaporação a seco sob vácuo do meio reacional, retoma-se o resíduo por 20 ml de água destilada e extrai-se com 8 vezes 15 ml de acetato de etila. As fases orgânicas reunidas são levadas com 2 vezes 15 ml de água destilada, 15 ml de solução de cloreto de sódio saturada, depois secas sobre sulfato de sódio. Após evaporação a seco sob vácuo, cromatografa-se o resíduo oleoso sobre sílica-gel (40-63 μm), purificando-se com uma mistura de acetato de etila e de ciclo-hexano (4:6). São obtidos 120 mg de 4-{imidazo [1,2-a]piridin-2-il}-fluoren-9-ona sob a forma de cristais amarelos, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (LC/MS): $m/z = 296$ (M^+)

Etapa 4:

Em um balão de 100 ml, agita-se sob argônio à temperatura ambiente 120 mg de 4-{imidazo [1,2-a]piridin-2-il}-fluoren-9-ona obtida na etapa precedente, 84 mg de cloridrato de hidroxilamina e 160 mg de acetato de sódio em 5 ml de etanol. O meio reacional é evaporado a seco sob vácuo. O

resíduo é retomado em 10 ml de água destilada e o precipitado é filtrado, lavado com 3 vezes 1,5 ml de água destilada, 2 vezes 1,5 ml de uma solução saturada de bicarbonato de sódio, 3 vezes 1,5 ml de água destilada, depois seca sob vácuo. São obtidos 48 mg de 4-{imidazo [1,2-a]piridin-2-il}-fluoren-9-ona oxima, em mistura equimolar dos isômeros Z e E, sob a forma de um sólido bege, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (LC/MS): $m/z = 311$ (M⁺)

Etapas 5:

Em um balão de 25 ml, agita-se à temperatura ambiente durante 1 noite 102 mg de 4-{imidazo [1,2-a]piridin-2-il}-fluoren-9-ona oxima obtida na etapa precedente e de 86 mg de zinco em pó em uma mistura de 0,6 ml de ácido acético, 0,6 ml de água destilada e 0,6 ml de etanol. Após adição de celite, filtra-se o meio reacional e lava-se o precipitado com 3 vezes 1,5 ml de etanol. O filtrado é evaporado a seco sob vácuo e o resíduo é cromatografado sobre sílica-gel (40-63 μ m), purificando-se com uma mistura de diclorometano etanol-amoníaco a 7N em metanol (90/10/0,5 em volumes). São obtidos 95 mg de 4-{imidazo [1,2-a]piridin-2-il}-9H-fluoren-9(R,S)-il-amina, sob a forma de um merengue bege, cuja característica é a seguinte:

Espectro de massa (LC/MS): $m/z = 297$ (M⁺)

Etapas 6:

Em um balão de 50 ml agita-se sob argônio durante uma noite à temperatura ambiente, 94 mg de 4-{imidazo [1,2-a]piridin-2-il}-9H-fluoren-9(R,S)-il-amina obtida na etapa precedente, 51 mg de ácido 1H-pirrólo[2,3-b]piridina -4- carboxílico, 61 mg de EDCI e 21 mg de HOBt em 10 ml de DMF. Após evaporação a seco sob vácuo do meio reacional, retoma-se o resíduo por 15 ml de água destilada e extrai-se com 3 vezes 15 ml de acetato de etila. As fases orgânicas agrupadas são lavadas com 10 ml de uma solução saturada de bicarbonato de sódio, 2 vezes 10 ml de água destilada, 10 ml de solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. Após evaporação a seco sob vácuo, o resíduo é cromatografado sobre sílica-gel (40-63 μ m), purificando-se com uma mistura de diclorometano-etanol (92,5: 7,5). São obtidos assim 38 mg de 4-{imidazo [1,2-a]piridin-2-il}-9H-

fluoren-9(R,S)-il-amina do ácido 1H-pirrólo[2,3-b] piridina -4- carboxílico, sob a forma de cristais brancos, cujas características são as seguintes:

Ponto de fusão (Kofler): 270 °C

Espectro de massa (LC/MS): m/z = 441 (M+)

5 Espectro de RMN 1H (400 MHz – DMSO-d6) δ em ppm: 6,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 2,0 e 3,5 Hz, 1H), 7,0 (dt, J = 1,5 e 7,5 Hz, 1H), 7,21 (dt, J = 1,5 e 7,5 Hz, 1H), de 7,28 a 7,39 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 9,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 11,9 (s amplo, 1H).

Exemplos 20 e 21: enantiômero levógiro e enantiômero dextrógiro do [4-(quinolein-3-il) -9H- fluoren-9 (R,S)-il]-amida do ácido 6-bromo-3H- imidazo [4,5-b] piridina -7- carboxílico

15 95 mg de [4-(quinolein-3-il) -9H- fluoren-9 (R,S)-il]-amida do ácido 6-bromo-3H- imidazo [4,5-b] piridina -7- carboxílico, obtido conforme no exemplo 13, são desdobrados por Cromatografia Líquida de Elevado Desempenho sobre uma coluna de 350 mm de comprimento e 50 mm de diâmetro cheia de sílica Chiralpak 50801 20 μ m, purificando-se com uma mistura de acetonitrila e de metanol (90/10 em volumes) a uma vazão de 50 ml/min, seguindo-se a separação por detecção UV a 254 nm.

20 Recuperando-se e concentrando-se sob pressão reduzida a segunda fração purificada (tempo de retenção 9,86 minutos), são obtidos 38,9 mg do enantiômero levógiro do [4-(quinolein-3-il) -9H- fluoren-9 (R,S)-il]-amida do ácido 6-bromo-3H-imidazo [4,5-b] piridina -7- carboxílico, sob a
25 forma de um merengue branco, cuja característica é a seguinte:

$[\alpha]_{20}^D = -109,4 \pm 1,6^\circ$ (c = 0,47; DMSO)

30 Recuperando e concentrando-se sob pressão reduzida a segunda fração purificada (tempo de retenção 16,91 minutos), são obtidos 31,1 mg do enantiômero dextrógiro do [4-(quinolein-3-il) -9H- fluoren-9 (R,S)-il]-amida do ácido 6-bromo-3H-imidazo [4,5-b] piridina -7- carboxílico, sob a forma de um merengue branco, cuja característica é a seguinte:

$[\alpha]_{20}^D = -87,5 \pm 1,5^\circ$ (c = 0,41; DMSO)

Exemplo 22: composição farmacêutica:

Foram preparados comprimidos correspondentes à fórmula a seguir:

Produto do exemplo 1 0,2 g

- 5 Excipiente para um comprimido pronto com (detalhe do excipiente: lactose, talco, amido, estearato de magnésio) 1 g

Exemplo 23: composição farmacêutica:

Foram preparados comprimidos correspondentes à fórmula a seguir:

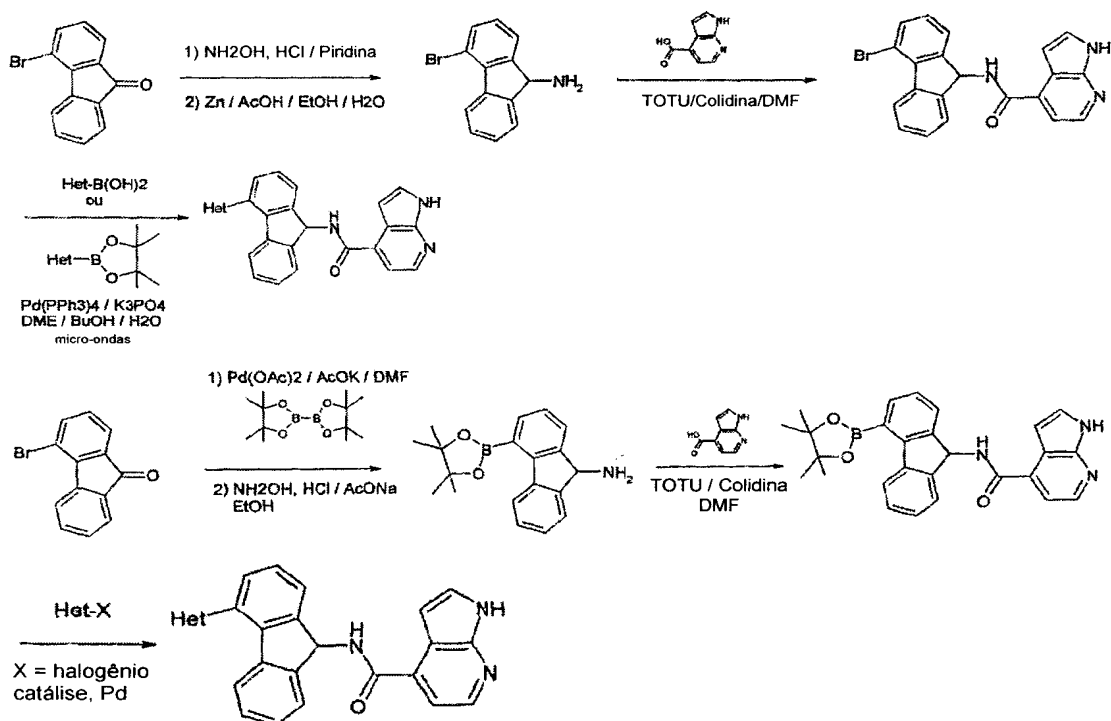
- 10 Produto do exemplo 16 0,2 g

Excipiente para um comprimido pronto com (detalhe do excipiente: lactose, talco, amido, estearato de magnésio) 1 g

- 15 A presente invenção compreende também todas as composições farmacêuticas preparadas com qualquer produto de fórmula (I), de acordo com a presente invenção.

Exemplos 24-01 a 24-106:

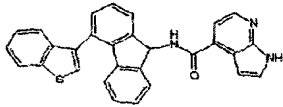
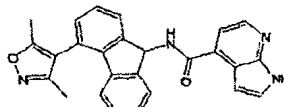
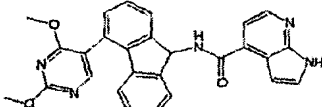
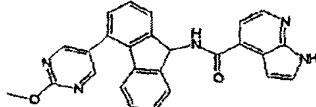
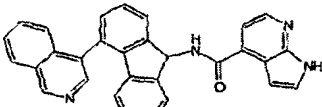
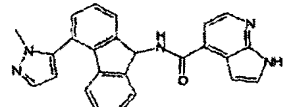
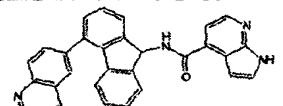
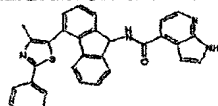
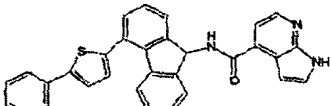
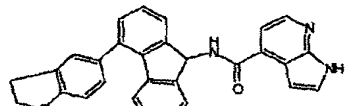
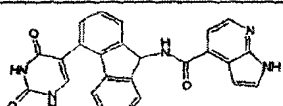
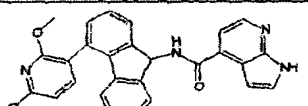
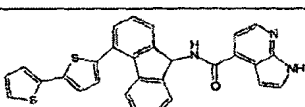
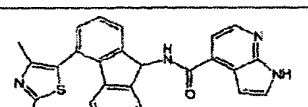
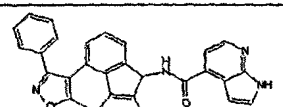
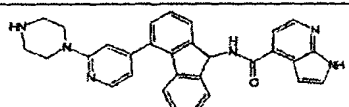
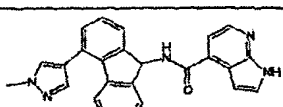
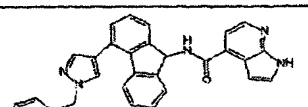
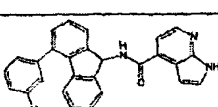
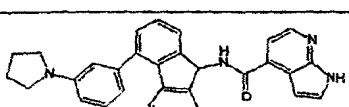
Operando-se segundo os métodos gerais descritos anteriormente e mais especificamente de acordo com um dos dois esquemas abaixo:

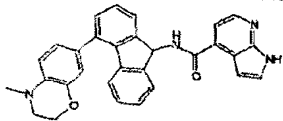
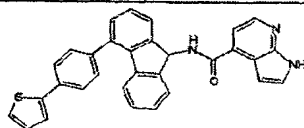
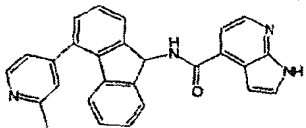
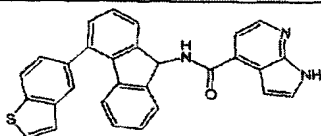
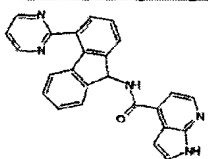
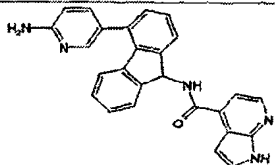
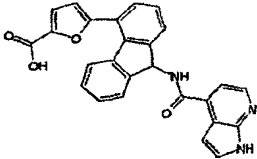
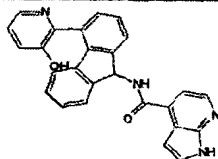
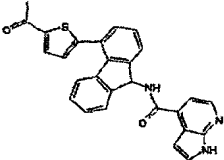
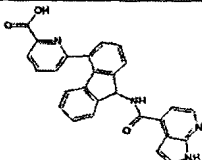
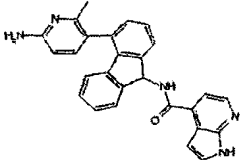
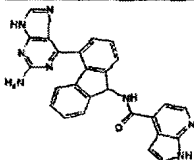
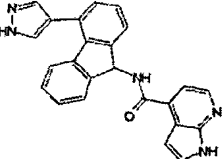
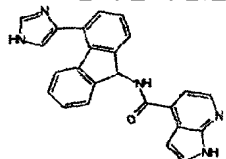
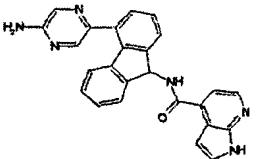
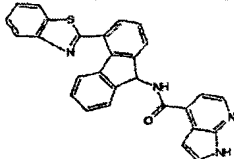


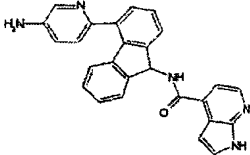
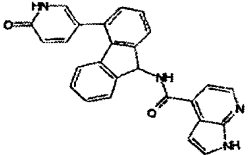
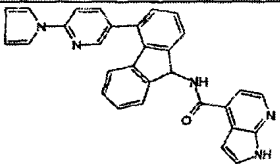
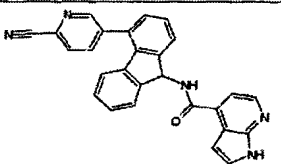
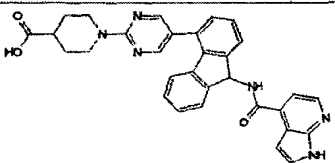
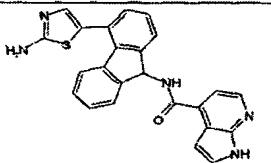
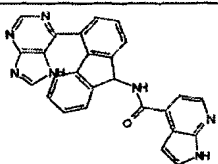
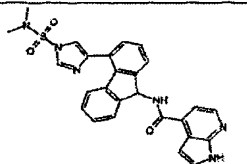
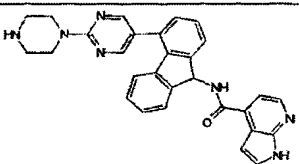
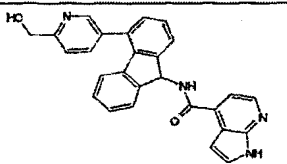
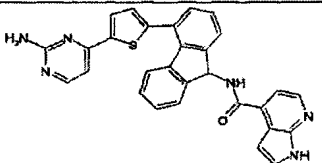
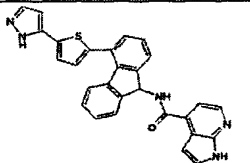
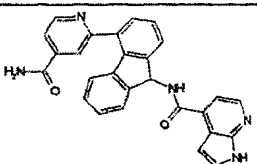
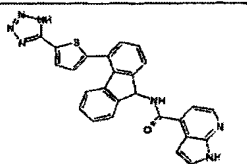
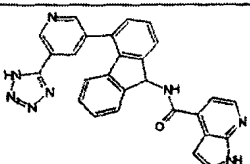
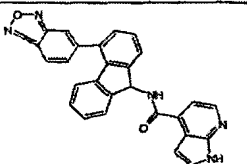
são obtidos (após desproteção dos grupos protetores presentes, se necessário) os compostos da tabela 1 abaixo, que constituem também exemplos de realização da presente invenção.

Tabela 1: exemplos 24-01 a 24-106

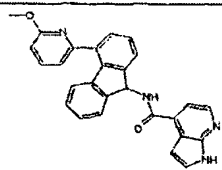
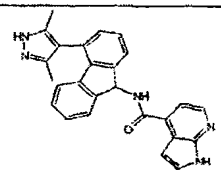
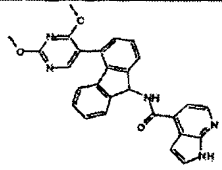
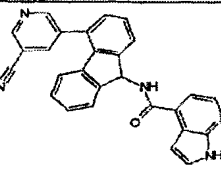
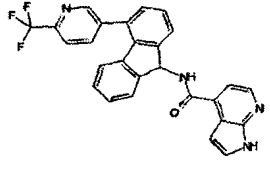
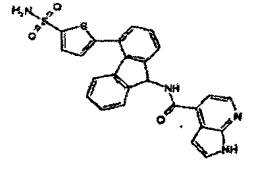
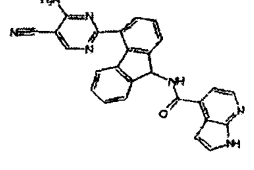
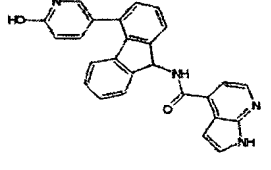
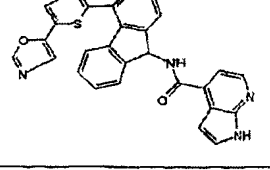
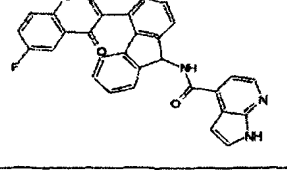
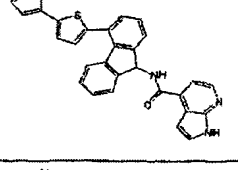
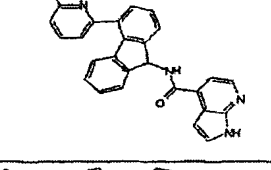
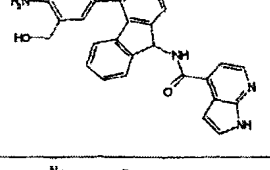
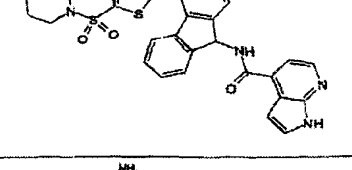
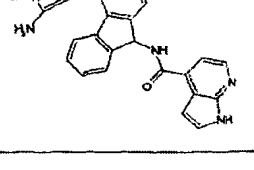
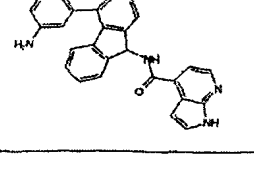
Exemplo	Estrutura	Exemplo	Estrutura
24-01		24-02	
24-03		24-04	
24-05		24-06	
24-07		24-08	
24-09		24-10	
24-11		24-12	
24-13		24-14	
24-15		24-16	

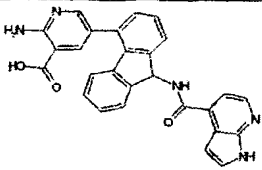
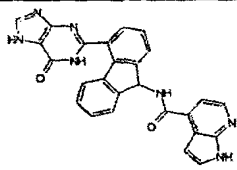
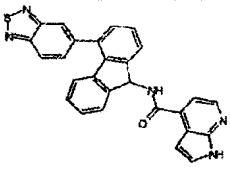
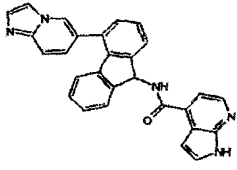
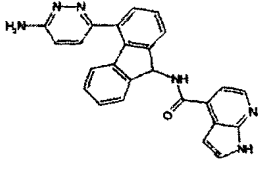
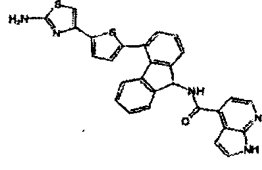
24-17		24-18	
24-19		24-20	
24-21		24-22	
24-23		24-24	
24-25		24-26	
24-27		24-28	
24-29		24-30	
24-31		24-32	
24-33		24-34	
24-35		24-36	

24-37		24-38	
24-39		24-40	
24-41		24-42	
24-43		24-44	
24-45		24-46	
24-47		24-48	
24-49		24-50	
24-51		24-52	

24-53		24-54	
24-55		24-56	
24-57		24-58	
24-59		24-60	
24-61		24-62	
24-63		24-64	
24-65		24-66	
24-67		24-68	

24-69		24-70	
24-71		24-72	
24-73		24-74	
24-75		24-76	
24-77		24-78	
24-79		24-80	
24-81		24-82	
24-83		24-84	

24-85		24-86	
24-87		24-88	
24-89		24-90	
24-91		24-92	
24-93		24-94	
24-95		24-96	
24-97		24-98	
24-99		24-100	

24-101		24-102	
24-103		24-104	
24-105		24-106	

Testes biológicos que permitem caracterizar biologicamente os produtos da invenção:

O fosfato inorgânico liberado no decorrer da hidrólise da ATP pela atividade ATPásica de Hsp82 é quantificado pelo método do verde Malaquita. Em presença desse reagente, há formação do complexo fosfato i-
 5 norgânico - molibdato - verde de malaquita que absorve em um comprimento de onda de 620 nm. Os produtos a avaliar são incubados em um volume reacional de 30 µl, em presença de Hsp82 a 1 µM e de substrato (ATP) a 250 µM em um tampão composto de Hepes-NaOH a 50 mM (pH 7.5), DTT a
 10 1 mM, MgCl₂ a 5 mM e KCl a 50 mM a 37°C durante 60 minutos. Paralela- mente, uma gama de fosfato inorgânico compreendida entre 1 e 40 µM é constituída no mesmo tampão. A atividade ATPásica é em seguida revelada pela adição de 60 µl do reagente biomol verde (Tebu). Após 20 minutos de incubação à temperatura ambiente, a absorbância dos diferentes poços é
 15 medida com o auxílio de uma leitora de microplaca a 620 nm. A concentra- ção em fosfato inorgânico de cada amostra é então calculada a partir da cur- va de aferição. A atividade ATPásica de Hsp82 é expressa em concentração de fosfato inorgânico produzido em 60 minutos. O efeito dos diversos produ- tos testados é expresso em percentagem de inibição da atividade ATPásica.

20 No teste acima, o composto A000187458 tem uma concentração inibidora de 50% (CI₅₀) igual a 2,5 µM.

A formação de ADP devido à atividade ATPásica de Hsp82 foi utilizada para desenvolver um outro método de avaliação da atividade enzimática dessa enzima por aplicação de um sistema de acoplamento enzimático, fazendo intervir a piruvato quinase (PK) e a lactato desidrogenase (LDH). Nesse método espectrofotométrico de tipo cinético, a PK catalisa a formação de ATP e de piruvato a partir de fosfofenol - piruvato (PEP) e de ADP produzido por HSP82. O piruvato formado, substrato da LDH, é em seguida transformado em lactato em presença de NADH. Nesse caso, a diminuição da concentração em NADH, medida pela diminuição da absorbância no comprimento de onda de 340 nm é proporcional à concentração em ADP produzido por HSP82.

Os produtos testados são incubados em um volume reacional de 100 µl de tampão composto de Hepes-NaOH a 100 mM (pH 7,5) MgCl₂ a 5 mM, DTT a 1mM, KCl a 150 mM, NADH a 0,3 mM, PEP a 2,5 mM e ATP a 250 µM. Essa mistura é pré-incubada a 37°C durante 30 minutos, antes da adição de 3,77 unidades de LDH e 3.77 unidades de PK. A reação é iniciada por adição do produto a avaliar, em concentrações variáveis, e de Hsp82, à concentração de 1 µM. A medida da atividade enzimática de Hsp82 é então realizada, em contínuo em uma leitora de microplaca, a 37 °C, no comprimento de onda de 340 nm. A velocidade inicial da reação é obtida pela medida da inclinação da tangente à origem da curva registrada. A atividade enzimática é expressa em µM de ADP formado por minuto. O efeito dos diversos produtos testados é expresso em percentagem de inibição da atividade ATPásica segundo a codificação abaixo:

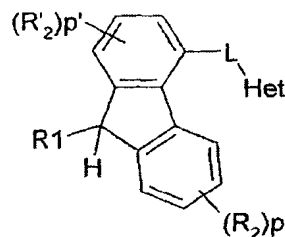
- A : IC₅₀ < 1 µM
- B : 1 µM < IC₅₀ < 10 µM
- C : 10 µM < IC₅₀ < 100 µM

Tabela de resultados

Ex.	Estrutura	Hsp82 ATPase	Ex.	Estrutura	Hsp82 ATPase
1		B	2		B
3		B	4		B
5		A	6		A
7		A	8		B
9		B	10		B
11		A	12		B
13		A	14		B
15		A	16		B
17		A	18		B
19		A	20		C
21		A		Enantiômero (-)	
	Enantiômero (+)				

REIVINDICAÇÕES

1. Produtos de fórmula (I):



(I)

em que:

Het representa um heterociclo aromático ou parcialmente insaturado - de tipo di-hidro ou tetra-hidro - mono ou bicíclico, de 5 a 11 cadeias, contendo 1 a 4 heteroátomos, escolhidos dentre N, O ou S, eventualmente substituído por um ou vários radicais R, idênticos ou diferentes, tais como descritos abaixo,

R está no grupo constituído por H, halogênio, CF₃, nitro, ciano, alquila, hidróxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcóxi, alquiltio, carbóxi livre ou esterificado por um radical alquila, carboxamida, CO-NH(alquila) e CON(alquila)₂, NH-CO-alquila, NH-SO₂-alquila e heterocicloalquila, todos os radicais alquila, alcóxi, alquiltio e heterocicloalquila sendo eventualmente substituídos;

R1 é escolhido no grupo constituído por X-(A-B)_n-CONH₂, X-(A-B)_n-O-CONH₂, X-(A-B)_n-NH-CONH₂, X-(CH₂)_m- heterocicloalquila, X-(CH₂)_m-arila e X-(CH₂)_m- heteroarila com X representa -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH₂-O; -NH-CO-CH₂-S-CH₂-CO-NH; NH-CO-(CH₂)₂-SO₂-; -NH-CO-CH₂-N(CH₃)-CO-; A e B, idênticos ou diferentes, representam independentemente uma simples ligação, CH₂, CH-alquila, CH-aralquila, n = 1,2 e m = 0, 1;

R2 e R'2, idênticos ou diferentes, são independentemente selecionados no grupo constituído por H, halogênio, CF₃, nitro, ciano, alquila, hidróxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcóxi, alquiltio (metiltio), carbóxi livre ou esterificado por um radical alquila, carboxamida, CO-NH(alquila) e NH-CO-alquila, todos os radicais alquila, alcóxi e alquiltio sen-

do eventualmente substituídos,

p e p', idênticos ou diferentes, representam, respectivamente, os inteiros 1 a 4 e 1 a 3;

L é escolhido dentre simples ligação, CH₂, C(O), O, S ou NH;

5 esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas tautômeras e isômeras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastéreo-isômeras, assim como os sais de adição com os ácidos minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas desses produtos de fórmula (I).

2. Produtos de fórmula (I), tais como definidos acima, em que

10 Het representa um heterociclo mono ou bicíclico, com 5 a 10 cadeias, contendo de 1 a 3 heteroátomos, escolhidos dentre N, O ou S, eventualmente substituído por um ou vários radicais R, idênticos ou diferentes, tais como descritos abaixo,

15 R está no grupo constituído por H, halogênio, CF₃, nitro, ciano, alquila, hidróxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcóxi, metiltio, carbóxi livre ou esterificado por um radical alquila, carboxamida, CO-NH(alquila) e CON(alquila)₂, NH-CO-alquila, NH-SO₂-alquila e heterocicloalquila, todos os radicais alquila, alcóxi, alquiltio e heterocicloalquila sendo eventualmente substituídos;

20 R₁ representa NH-(CH₂)₂-O-CONH₂; NH-(CH₂)₃-O-CONH₂; NH-(CH₂)₃CONH₂; NH-(CH₂)₄-CONH₂; ou

R₁ representa o radical -X-(CH₂)_m - heteroarila com X representando -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH₂-O; -NH-CO-CH₂-S-CH₂-CO-NH-; -NH-CO-(CH₂)₂-SO₂- ou -NH-CO-CH₂-N(CH₃)-CO- e m = 0, 1, 25 esses radicais heteroarila sendo eventualmente substituídos por um ou vários radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os átomos de halogênio, hidroxila, os radicais alquila contendo de 1 a 4 átomos de carbono, e os radicais NH₂, NHAlq e CONH₂;

30 R₂ e R'₂, idênticos ou diferentes, são independentemente selecionados no grupo constituído por H, os átomos de halogênio e o radical amino;

p e p', idênticos ou diferentes, representam, respectivamente, os

inteiros 1;

L representa uma simples ligação e C(O),
esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas isômeras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastéreo-isômeras, assim como os sais de
5 adição com os ácidos minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas desses produtos de fórmula (I).

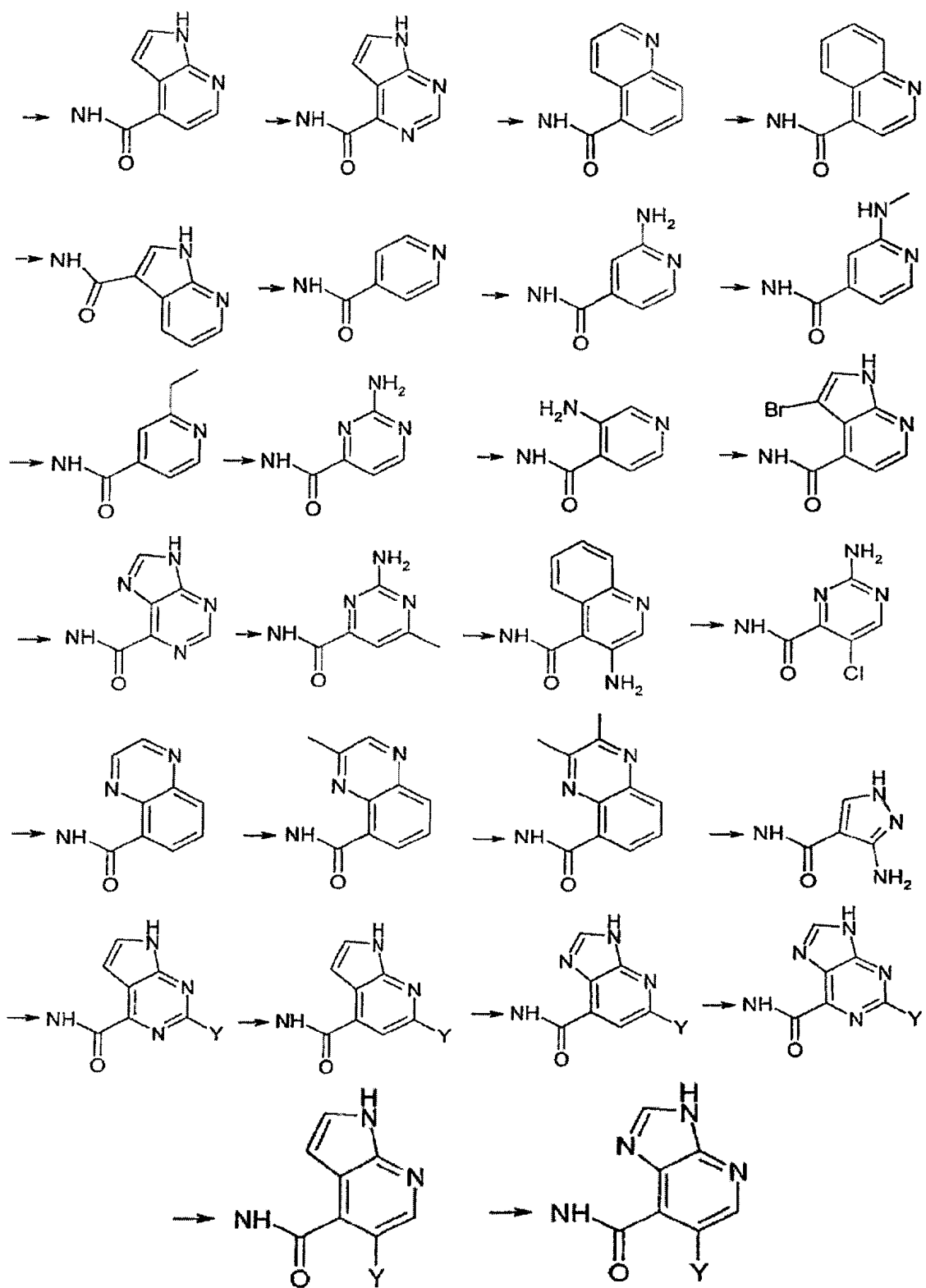
3. Produtos de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, nos quais Het é escolhido dentre os radicais imidazolila, benzofuranila, quinoleinila, piridinila, indolila, benzoxazolila, pirimidinila, triazol piridinila, benzoxazinila, quinoxalinila, indazolila, pirrolo piridinila, tetra-hidro-1,8-naftiridinila, imidazo piridinila; esses radicais sendo eventualmente substituídos por um ou vários radicais R, idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os átomos de halogênio e os radicais ciano e morfolino;

R1 representa o radical -NH-C(O)- heteroarila, com heteroarila
15 escolhido dentre os radicais quinolila, piridila, purinas, quinoxalina, pirazol, pirimidinila, pirrolo[2,3-b] piridina, pirrolo[2,3-c] pirimidina, imidazo[4,5-b] piridina, esses radicais heteroarila sendo eventualmente substituídos por um ou vários radicais, idênticos ou diferentes, escolhidos dentre os átomos de halogênio, os radicais metila, etila, NH₂, Nhalq e NH-Me,

20 R2 e R'2 representam H;

L representa simples ligação ou C(O),
esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas tautômeras e isômeras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastéreo-isômeras, assim como os sais de adição com os ácidos minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas desses produtos de fórmula (Ib).

4. Produtos de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, nos quais Het, R2, R'2, p, p' e L têm qualquer uma das significações definidas em qualquer uma das reivindicações precedentes e R1 é escolhido dentre os seguintes radicais:



com Y representa um átomo de halogênio ou um radical metila ou etila, esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas tautômeras e isô-

meras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastéreo-isômeras, assim como os sais de adição com os ácidos minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas desses produtos de fórmula (I).

5 5. Produtos de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, cujos nomes são apresentados a seguir:

- [4-(1H-imidazol -2- il) -9H- fluoreno -9(R,S)-il] -amida do ácido 2-amino -5- cloro-pirimidina -4- carboxílico
- [4-(benzofuran -2- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- 10 - [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(6- flúor - piridin -3- il) -9H- fluoren -9-(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(1H- indol -2- il) -9H- fluoren -9-(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- 15 - [4-(benzoxazol -2- il) -9H- fluoren -9-(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(pirimidin -5- il) -9H- fluoren -9-(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- 20 - [4-(quinolein -2- il) -9H- fluoren -9-(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-[1,2,4] triazol [1,5-a] piridin -2- il -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- [4-(1,4- benzoxazin -2H- -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- 25 - [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 7H-pirrólo [2,3-c] pirimidina -4- carboxílico
- [4-(quinoxalin -2- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico
- 30 - [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 6-bromo -3H- imidazol [4,5-b] piridina -7- carboxílico
- [4-(2-morfolino - piridin -5- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do

ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico

- [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 2-amino -5- cloro - pirimidina -4- carboxílico

5 - [4-(indazol -1- carbonil) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico

- [4-(1H- pirrólo [2,3-b]piridin -5- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico

- 4-(5,6,7,8- tetra-hidro -1,8- naftiridin -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico

10 - 4-{imidazol [1,2-a]piridin -2- il} -9H- fluoren -9(R,S)-il -amida do ácido 1H-pirrólo [2,3-b] piridina -4- carboxílico

- Enantiômero dextrógiro do [4-(quinolein -3- il) -9H- fluoren -9(R,S)-il] -amida do ácido 6-bromo -3H- imidazo [4,5-b] piridina -7- carboxílico

15 esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas isômeras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastéreo-isômeras, assim como os sais de adição com os ácidos minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas.

20 6. Medicamentos, contendo os produtos de fórmula (I), tal como definida nas reivindicações 1 a 5, assim como seus pró-fármacos, esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas isômeras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastéreo-isômeras, assim como os sais de adição com os ácidos minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas farmaceuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I).

25 7. Medicamentos, contendo os produtos de fórmula (I), tal como definida na reivindicação 5, assim como seus pró-fármacos, esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas isômeras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastéreo-isômeras, assim como os sais de adição com os ácidos minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas farmaceuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I).

30 8. Composições farmacêuticas, contendo como princípio ativo pelo menos um dos medicamentos, tais como definidos nas reivindicações 6

e 7.

9. Composições farmacêuticas, como definidas nas reivindicações precedentes, contendo, além disso, princípios ativos de outros medicamentos de quimioterapia contra o câncer.

5 10. Composições farmacêuticas, como definidas em qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizadas pelo fato de serem utilizadas como medicamentos, em particular para a quimioterapia de cânceres.

10 11. Uso de produtos de fórmula (I), como definidos em qualquer uma das reivindicações precedentes ou de sais farmacêuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I) para o preparo de medicamentos destinados a inibir a atividade de proteínas chaperonas e notadamente de Hsp90.

15 12. Utilização de produtos de fórmula (I), como definida em qualquer uma das reivindicações precedentes ou de seus sais farmacêuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I) para o preparo de um medicamento destinado a prevenir ou a tratar uma doença, caracterizada pela desregulação da atividade de uma proteína chaperona de tipo Hsp90.

20 13. Utilização de produtos de fórmula (I), como definidos em qualquer uma das reivindicações precedentes ou de seus sais farmacêuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I) para o preparo de um medicamento destinado a prevenir ou tratar uma doença pertencente ao seguinte grupo: as doenças neurodegenerativas, tais como o Mal de Huntington, o Mal de Parkinson, a isquemia cerebral focal, o Mal de Alzheimer, a esclerose em placas e a esclerose lateral amiotrófica, a malária, as filarioses de Brugia e de Bancroft, a toxoplasmose, as micoses resistentes aos tratamentos, hepatite B, hepatite C, o vírus do Herpes, a dengue (ou gripe tropical), a atrofia muscular espinhal e bulbar, distúrbios da proliferação de células mesangiais, trombozes, retinopatias, psoríase, degeneração muscular, doenças em oncologias, cânceres.

30 14. Utilização de produtos de fórmula (I), como definidos em qualquer uma das reivindicações precedentes ou de seus sais farmacêuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I) para o preparo de um medicamento destinado a tratar cânceres.

15. Utilização de produtos de fórmula (I), de acordo com a reivindicação precedente, em que a doença a tratar é um câncer de tumores sólidos ou líquidos.

5 16. Utilização de produtos de fórmula (I), de acordo com a reivindicação precedente, em que a doença a tratar é um câncer resistente aos agentes citotóxicos.

10 17. Utilização de produtos de fórmula (I), como definidos em qualquer uma das reivindicações precedentes ou de seus sais farmacêuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I) para o preparo de um medicamento destinado a tratar cânceres, dentre os quais os cânceres do pulmão, do seio e do ovário, os glioblastomas, as leucemias mielóides crônicas, as leucemias linfoblásticas agudas, os cânceres da próstata, do pâncreas e do cólon, os melanomas metastáticos, os tumores da tireóide e os carcinomas renais.

15 18. Utilização de produtos de fórmula (I), como definidos em qualquer uma das reivindicações precedentes ou de sais farmacêuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I) para o preparo de um medicamento destinado à quimioterapia de cânceres.

20 19. Utilização de produtos de fórmula (I), como definidos em qualquer uma das reivindicações precedentes ou de sais farmacêuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I) para o preparo de medicamentos destinados à quimioterapia de cânceres utilizados sozinhos ou em associação.

25 20. Utilização de produtos de fórmula (I), como definidos em qualquer uma das reivindicações precedentes ou de sais farmacêuticamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I), para o preparo de medicamentos destinados a serem utilizados sozinhos ou em associação com quimioterapia ou radioterapia ou alternadamente em associação com outros agentes terapêuticos.

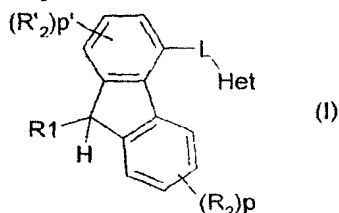
30 21. Utilização de produtos de fórmula (I), de acordo com a reivindicação precedente, em que os agentes terapêuticos podem ser agentes antitumorais utilizados comumente.

22. Produtos de fórmula (I), como definidos em qualquer uma das reivindicações precedentes como inibidores de HSP90, esses produtos de fórmula (I) estando sob todas as formas isômeras possíveis racêmicas, enantiômeras e diastéreo-isômeras, assim como os sais de adição com os
- 5 ácidos minerais e orgânicos ou com as bases minerais e orgânicas farmacologicamente aceitáveis desses produtos de fórmula (I), assim como seus pró-fármacos.

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DO FLUORENO, COMPOSIÇÕES QUE OS CONTÊM E USO COMO INIBIDORES DA PROTEÍNA CHAPERONA HSP90".

5 A presente invenção refere-se aos novos produtos de fórmula (I),



em que Het representa um heterociclo mono ou bicíclico de 1 a 4 heteroátomos, escolhidos dentre N, O ou S, eventualmente substituído; R1 representa X-(A-B)n-CONH2, X-(A-B)n -O-CONH2, X-(A-B)n-NH-CONH2, X-(CH2)m-heterocicloalquila, X-(CH2)m-arila e X-(CH2)m - heteroarila com X representando -O-C(O), -NH-C(O), NH-CS, -NH-CO-CH2-O; -NH-CO-CH2-S-CH2-CO-NH; NH-CO-(CH2)2-SO2-; -NH-CO-CH2-N(CH3)-CO-; A e B representam simples ligação, CH2, CH-alquila, CH-aralquila, n = 1,2 e m = 0, 1; R2 e R'2, representam H, halogênio, CF3, nitro, ciano, alquila, hidróxi, mercapto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcóxi, alquiltio, carbóxi livre ou esterificado por um radical alquila, carboxamida, CO-NH(alquila) e NH-CO-alquila; p = 1 a 4 e p' = 1 a 3; L representa simples ligação, CH2, C(O), O, S ou NH, todos esses radicais sendo eventualmente substituídos; esses produtos estando sob todas as formas isômeras e os sais, a título de medicamentos.