



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

(21) **PI0612518-2 A2**

(22) Data de Depósito: 22/06/2006  
(43) Data da Publicação: 23/11/2010  
(RPI 2081)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 221/16  
C07D 409/04  
C07D 401/04  
C07D 405/14  
C07D 417/04  
C07D 417/14  
C07D 401/14  
C07D 471/04  
C07D 401/12  
A61K 31/435  
A61P 35/00

(54) Título: **COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL OU ESTEREOISÔMEROS DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE CÂNCER, E, MÉTODO DE USO DO COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 23/06/2005 US 60/693,229, 21/10/2005 US 60/729,061, 05/04/2006 US 60/789,473, 23/06/2005 US 60/693,229, 05/04/2006 US 60/789,473, 21/10/2005 US 60/729,061, 23/06/2005 US 60/693,229, 05/04/2006 US 60/789,473, 05/04/2006 US 60/789,473

(73) Titular(es): MERCK & CO., INC.

(72) Inventor(es): CHRISTOPHER J. DINSMORE, JONATHAN R. YOUNG, JAMES P. JEWELL, JASON D. KATZ, MICHELLE R. MACHACEK, RYAN D. OTTE

(74) Procurador(es): MOMSEN, LEONARDOS & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006024256 de 22/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/002258 de 04/01/2007

(57) Resumo: COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL OU ESTEREOISÔMEROS DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE CÂNCER, E, MÉTODO DE USO DO COMPOSTO. A presente invenção se refere a derivados de 5H-benzo[4,5]hepta[1,2-b]piridina que são úteis para o tratamento de doenças proliferativas celulares, para o tratamento de distúrbios associados à atividade de MET e para inibição da tirosina cinase de receptor MET. A invenção também se refere à composições as quais compreendem esses compostos e a métodos de uso das mesmas para tratar câncer em mamíferos.

“COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL OU ESTEREOISÔMEROS DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE CÂNCER, E, MÉTODO DE USO DO COMPOSTO”

5 **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

A presente invenção se refere a compostos de 5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridina que são inibidores de tirosina cinases, em particular a tirosina cinase de receptor MET, e são úteis no tratamento de doenças proliferativas celulares, por exemplo, câncer, hiperplasias, restenose,  
10 hipertrofia cardíaca, distúrbios imunes e inflamação.

Recentemente, membros da família do proto-oncogene MET, uma subfamília de tirosina cinases de receptor, têm recebido atenção especial com relação à associação entre invasão e metástase. A família de receptores MET, incluindo MET (também referida como c-Met), e RON pode funcionar  
15 como oncogenes da mesma forma que a maioria das tirosina cinases. Foi mostrado que o MET é superexpresso e/ou sofre mutação em uma variedade de malignidades. Uma série de mutações que ativam MET, muitas das quais estão localizadas no domínio de tirosina cinase, foram detectadas em vários tumores sólidos e foram implicadas em invasão e metástase de células  
20 tumorígenas.

O proto-oncogene c-Met codifica a tirosina cinase do receptor MET. O receptor MET é um complexo dimérico glicosilado de 190 kDa composto de uma alfa cadeia de 50 kDa ligada por dissulfeto a uma cadeia beta de 145 kDa. A cadeia alfa é encontrada extracelularmente, enquanto que  
25 a cadeia beta contém domínios extracelulares, transmembrana e citosólicos. MET é sintetizado como um precursor e é proteoliticamente clivado para proporcionar subunidades alfa e beta maduras. Ele mostra similaridades estruturais à semaforina e plexinas, uma família de ligante-receptor que está envolvida em interação célula-célula.

Sabe-se que a estimulação de MET via o fator de crescimento de hepatócito (também conhecido como fator de dispersão, HGF/SF) resulta em uma plethora de efeitos biológicos e bioquímicos, incluindo morfogênese de proliferação, sobrevivência, angiogênese, cicatrização de feridas, regeneração tecidual, dispersão, motilidade, invasão e ramificação. A sinalização de HGF/MET também exerce um papel no crescimento invasivo que é encontrado na maioria dos tecidos, incluindo cartilagem, osso, vasos sangüíneos e neurônios.

Várias mutações de c-Met foram bem descritas em múltiplos tumores sólidos e algumas malignidades hematológicas. Exemplos de mutação em c-Met prototípico são observados em carcinoma renal papilar humano esporádico e hereditário ((Schmidt, L. e colaboradores, *Nat. Tenet.* 1997, 16, 68-73; Jeffers, M. e colaboradores, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1997, 94, 11445-11500). Outros exemplos reportados de mutações em c-Met incluem câncer ovariano, carcinoma hepatocelular na infância, carcinomas de células escamosas metastático de cabeça e pescoço e cânceres gástricos. Foi mostrado que o HGF/MET inibem a anoikis, morte celular programada induzida por suspensão (apoptose) em células de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.

Sinalização ao MET está implicada em vários cânceres, especialmente renal. O vínculo entre MET e câncer cólon-retal também foi estabelecido. Além disso, quando comparado com o tumor primário, 70% das metástases hepáticas de câncer cólon-retal mostraram superexpressão de MET. O MET também está implicado em glioblastoma. Expressão de MET em glioma se correlaciona com o grau de glioma e uma análise de espécimes de tumor humano mostrou que gliomas malignos têm um teor de HGF 7 vezes maior do que gliomas de baixo grau. Múltiplos estudos demonstraram que gliomas humanos freqüentemente co-expressam HGF e MET e que altos níveis de expressão estão associados à progressão maligna. Foi ainda

mostrado que HGF-MET é capaz de ativar Akt e proteger linhagens de células de glioma de morte apoptótica, *in vitro* e *in vivo*.

RON compartilha uma estrutura, características bioquímicas e propriedades biológicas com o MET. Estudos mostraram a superexpressão de  
5 RON em uma fração significativa de carcinomas da mama e adenocarcinomas cólon-rectais, mas não em epitélio de mama normal ou lesões benignas. Experimentos de ligação cruzada mostraram que o RON e MET formam um complexo não covalente sobre a superfície celular e cooperam na sinalização intracelular. Os genes de RON e MET são significativamente co-expressos  
10 em motilidade e invasividade de células de câncer ovariano. Isso sugere que a co-expressão desses dois receptores relacionados poderia conferir uma vantagem seletiva à células de carcinoma ovariano durante início ou progressão de tumor.

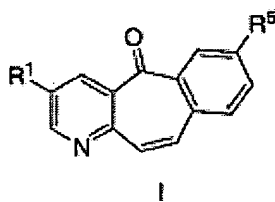
Uma série de revisões sobre MET e sua função como um  
15 oncogene foi recentemente publicada: *Cancer and Metastasis Review* 22: 309-325 (2003); *Nature Reviews/Molecular Cell Biology* 4: 915-925 (2003); *Nature Reviews/Cancer* 2: 289-300 (2002).

Uma vez que desregulação da sinalização de HGF/MET foi implicada como um fator em tumorigênese e progressão de doença em muito  
20 tumores, diferentes estratégias para inibição terapêutica dessa importante molécula RTK deveriam ser investigadas. Inibidores de pequena molécula específicos contra sinalização de HGF/MET e contra sinalização de RON/MET têm valor terapêutico importante para o tratamento de cânceres nos quais atividade de MET contribui para o fenotipo invasivo/metastático.

## 25 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

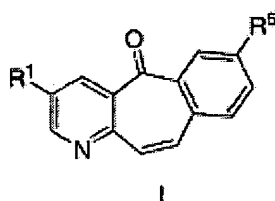
A presente invenção se refere a derivados de que são úteis para o tratamento de doenças proliferativas celulares, para o tratamento de distúrbios associados à atividade de MET e para inibição da tirosina cinase do receptor MET. Os compostos da invenção podem ser ilustrados pela Fórmula

I:



### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os compostos da presente invenção são úteis na inibição de tirosina cinases, em particular da tirosina cinase do receptor MET e são ilustrados por um composto de Fórmula I:



ou um sal ou estereoisômero farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

a é, independentemente, 0 ou 1;

b é, independentemente, 0 ou 1;

m é, independentemente, 0, 1 ou 2;

10  $R^1$  é selecionado de arila, heterociclila e  $NR^{10}R^{11}$ ; os referidos grupos arila e heterociclila opcionalmente substituídos com um a cinco substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de  $R^8$ ;

15  $R^5$  é selecionado de hidrogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  alquenila, OH,  $-O-C_{1-6}$  alquila,  $-O-C(=O)C_{1-6}$  alquila,  $-O$ -arila,  $S(O)_mR^a$ ,  $C(=O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-NHS(O)_2NR^{10}R^{11}$  e  $NR^{10}R^{11}$ , cada alquila, alquenila e arila opcionalmente substituída com um a cinco substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de  $R^8$ ;

20  $R^8$  é, independentemente:  $(C=O)_aO_bC_{1-10}$  alquila,  $(C=O)_aO_b$ arila,  $C_2-C_{10}$  alquenila,  $C_2-C_{10}$  alquinila,  $(C=O)_aO_b$  heterociclila,  $CO_2H$ , halo, CN, OH,  $O_bC_{1-6}$  perfluoroalquila,  $O_a(C=O)_bNR^{10}R^{11}$ ,  $S(O)_mR^a$ ,  $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ,  $OS(=O)R^a$ , oxo, CHO,  $(N=O)R^{10}R^{11}$  ou  $(C=O)_aO_bC_3-C_8$  cicloalquila, as referidas alquila, arila, alquenila, alquinila, heterociclila e cicloalquila opcionalmente substituídas com um, dois ou três substituintes

selecionados de  $R^9$ ;

$R^9$  é independentemente selecionado de:  $(C=O)_aO_b(C_1-C_{10})$ alquila,  $O_b(C_1-C_3)$ perfluoroalquila, oxo, OH, halo, CN,  $(C_2-C_{10})$ alquenila,  $(C_2-C_{10})$ alquinila,  $(C=O)_aO_b(C_3-C_6)$ cicloalquila,  $(C=O)_aO_b(C_0-C_6)$ alquilenoarila,  $(C=O)_aO_b(C_0-C_6)$ alquilenoheterociclila,  $(C=O)_aO_b(C_0-C_6)$ alquilenon- $(R^b)_2$ ,  $C(O)R^a$ ,  $(C_0-C_6)$ alquilenoc- $CO_2R^a$ ,  $C(O)H$ ,  $(C_0-C_6)$ alquilenoc- $CO_2H$ ,  $C(O)N(R^b)_2$ ,  $S(O)_mR^a$  e  $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ; as referidas alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila e heterociclila são opcionalmente substituídas com um, dois ou três substituintes selecionados de  $R^b$ , OH,  $(C_1-C_6)$ alcóxi, halogênio,  $CO_2H$ , CN,  $O(C=O)C_1-C_6$  alquila, oxo e  $N(R^b)_2$ ;

$R^{10}$  e  $R^{11}$  são independentemente selecionados de: H,  $(C=O)O_bC_1-C_{10}$  alquila,  $(C=O)O_bC_3-C_8$  cicloalquila,  $(C=O)O_b$ arila,  $(C=O)O_b$ heterociclila,  $C_1-C_{10}$  alquila, arila,  $C_2-C_{10}$  alquenila,  $C_2-C_{10}$  alquinila, heterociclila,  $C_3-C_8$  cicloalquila,  $SO_2R^a$  e  $(C=O)NR^b_2$ , as referidas alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, arila, heterociclila, alquenila e alquinila são opcionalmente substituídas com um, dois ou três substituintes selecionados de  $R^8$  ou

$R^{10}$  e  $R^{11}$  podem ser tomados junto com o nitrogênio ao qual eles são presos para formar um heterociclo monocíclico ou bicíclico com 5-7 elementos em cada anel e opcionalmente contendo, além do nitrogênio, um ou dois heteroátomos selecionados de N, O e S, o referido heterociclo monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de  $R^9$ ;

$R^a$  é independentemente selecionado de:  $(C_1-C_6)$ alquila,  $(C_2-C_6)$ alquenila,  $(C_3-C_6)$ cicloalquila, arila,  $-(C_1-C_6)$ alquilenoarila, heterociclila e  $-(C_1-C_6)$ alquilenoheterociclila; e

$R^b$  é independentemente selecionado de: H,  $(C_1-C_6)$ alquila, arila,  $-(C_1-C_6)$ alquilenoarila, heterociclila,  $-(C_1-C_6)$ alquilenoheterociclila,  $(C_3-C_6)$ cicloalquila,  $(C=O)OC_1-C_6$  alquila,  $(C=O)C_1-C_6$  alquila ou  $S(O)_2R^a$ .

Exemplos específicos dos compostos da presente invenção

incluem:

3-fenil-7-vinil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

7-etil-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

5 7-[(2,4-dimetóxi-benzil)amino]-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

7-amino-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

2-hidróxi-N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)propanamida;

10 N-metil-5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridina-7-carboxamida;

7-isobutil-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)metano-sulfonamida;

15 N-[5-oxo-3-(3-tienil)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida;

7-amino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

7-(isopropilamino)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

20 N-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida;

N-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida;

25 N-[1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida racêmica;

N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(tetraidrofurano-3-il)sulfamida;

N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-

- b]piridin-7-il]-N-({3R}-tetrahydrofuran-3-il)sulfamida;  
 N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-{3S}-tetrahydrofuran-3-il)sulfamida;  
 N-(5-oxo-3-piridin-4-il-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)metano-sulfonamida;  
 5 N-[5-oxo-3-(1H-pirazol-3-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida;  
 N-[5-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida;  
 10 N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida;  
 N-[5-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-Z7]piridin-7-il]metano-sulfonamida;  
 N-(3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-  
 15 hepta[1,2-b]piridin-7-il)metano-sulfonamida;  
 N-{3-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il}metano-sulfonamida;  
 N-(4-{7-[(metil-sulfonil)amino]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-3-il}fenil)metano-sulfonamida;  
 20 N-[3-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida;  
 N-{3-[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-1H-pirazol-4-il]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il}metano-sulfonamida;  
 N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-3-{7-[(metil-sulfonil)amino]-5-oxo-5H-  
 25 benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-3-il}benzamida;  
 N,N-dimetil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida;  
 7-(5-metil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

- 7-[(2,4-dimetóxibenzil)amino]-3-(3-tienil)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;
- 7-[(2,4-dimetóxibenzil)amino]-3-(1H-pirazol-3-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;
- 5 N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(tetraidrofuran-3-il)sulfamida;
- 7-[(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-ilmetil)amino]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;
- 7-[[1-(1-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metil]amino]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-
- 10 5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;
- N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilmetil)sulfamida;
- N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(tetraidrofuran-3-il)sulfamida;
- 15 N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]morfolina-4-sulfonamida;
- N-[3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida;
- 3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-
- 20 5-ona;
- N-(3-morfolin-4-il-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)metano-sulfonamida;
- N-(3-anilino-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)metano-sulfonamida;
- 25 N-[3-(ciclo-hexilamino)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida;
- N-[5-oxo-3-(piridin-4-ilamino)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida;
- N-(2,4-dimetóxibenzil)-N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-

b]piridin-7-il)etileno-sulfonamida;

N-(3-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)etileno-sulfonamida;

N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)-2-pirrolidin-1-il]etano-sulfonamida;

5

[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]amidofosfato de dimetila;

7-[(1R)-1-hidróxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

10 7-[(1S)-1-hidróxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

7-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

7-(2-hidróxietil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

15

7-(1,2-dihidróxietil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

7-[(1R)-1-metóxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

20 7-[(1S)-1-metóxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

4-[2-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)-2-hidróxietil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila;

4-{2-hidróxi-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]etil}piperazina-1-carboxilato de terc-butila;

25

7-(1-hidróxi-2-piperazin-1-iletil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

ou um sal farmacêuticamente aceitável ou estereoisômero do mesmo.

Em uma outra modalidade, exemplos específicos dos

compostos da presente invenção incluem aqueles compostos listados acima, exceto quanto aos seguintes compostos:

ou um estereoisômero dos mesmos.

Os compostos da presente invenção podem ter centros  
5 assimétricos, eixos quirais e planos quirais (conforme descrito em: E.L. Eliel e S.H. Wilen, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1994, páginas 1119-1190) e ocorrem como racematos, misturas racêmicas e como diastereômeros individuais, com todos os isômeros possíveis e misturas dos mesmos, incluindo compostos ópticos, todos de tais  
10 estereoisômeros sendo incluídos na presente invenção. Além disso, os compostos divulgados aqui podem existir como tautômeros e ambas as formas tautoméricas se destinam a ser abrangidas pelo escopo da invenção, mesmo embora apenas uma estrutura tautomérica seja representada.

Deve ser compreendido por aqueles habilitados na técnica que  
15 um ou mais átomos de silício (Si) podem ser incorporados nos compostos da presente invenção em lugar de um ou mais átomos de carbono para proporcionar compostos que são quimicamente estáveis e que podem ser prontamente sintetizados através de métodos conhecidos na técnica a partir de materiais de iniciação prontamente disponíveis. Carbono e silício diferem  
20 quanto a seu raio covalente, levando à diferenças na distância de ligação e na disposição estérica quando de comparação de ligações de C-elemento e Si-elemento. Essas diferenças levam à alterações sutis no tamanho e formato de compostos contendo silício quando comparado com o carbono. Aqueles habilitados na técnica compreenderão que diferenças no tamanho e formato  
25 podem levar à alterações sutis ou dramáticas na potência, solubilidade, falta de atividade do alvo, propriedades de acondicionamento e assim por diante. (Diass, J. O. e colaboradores. *Organometallics* (2006) 5: 1188-1198; Showell, G.A. e colaboradores. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2006) 16: 2555-2558).

Quando qualquer variável (por exemplo, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>b</sup>, etc.) ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte, sua definição em cada ocorrência é independente em cada outra ocorrência. Também, combinações de substituintes e variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultam em compostos estáveis. Linhas desenhadas, nos sistemas de anel, de substituinte representam que a ligação indicada pode ser presa a qualquer um dos átomos no anel substituível. Se o sistema de anel é policíclico, se pretende que a ligação seja presa a qualquer um dos átomos de carbono adequados sobre o anel proximal apenas.

Deve ser compreendido que substituintes e padrões de substituição sobre os compostos da presente invenção podem ser selecionados por aqueles habilitados na técnica para proporcionar compostos que são quimicamente estáveis e que podem ser prontamente sintetizados através de métodos conhecidos na técnica, bem como aqueles métodos apresentados abaixo, a partir de materiais de iniciação prontamente disponíveis. Se um substituinte é, em si, substituído por mais de um grupo, deve ser compreendido que esses múltiplos grupos podem estar sobre o mesmo carbono ou sobre diferentes carbonos, na medida em que uma estrutura estável resulte. A frase "opcionalmente substituído por um ou mais substituintes" deverá ser tomada como sendo equivalente à frase "opcionalmente substituído por pelo menos um substituinte" e, em tais casos, outra modalidade terá de zero a três substituintes.

Conforme usado aqui, "alquila" se destina a incluir grupos hidrocarboneto alifático saturado de cadeia reta e ramificada tendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, conforme em "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquila", é definido como incluindo grupos tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 carbonos em uma disposição linear ou ramificada. Por exemplo, "C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" alquila inclui, especificamente, metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, t-butila, i-butila, pentila, hexila, heptila, octila, nonila, decila e assim por

diante. O termo "cicloalquila" significa um grupo hidrocarboneto alifático saturado monocíclico tendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, "cicloalquila" inclui ciclopropila, metil-ciclopropila, 2,2-dimetil-ciclobutila, 2-etil-ciclopentila, ciclo-hexila e assim por diante. Em uma  
5 modalidade da invenção, o termo "cicloalquila" inclui os grupos definidos imediatamente acima e ainda inclui grupos hidrocarboneto alifático insaturado monocíclicos. Por exemplo, "cicloalquila", conforme definido na presente modalidade, inclui ciclopropila, metil-ciclopropila, 2,2-dimetil-ciclobutila, 2-  
etil-ciclopentila, ciclo-hexila, ciclopentenila, ciclobutenila e assim por diante.

10 O termo "alquilenos" significa um grupo com di-radical de hidrocarboneto tendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, "alquilenos" inclui  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$  e semelhantes.

Quando usado nas frases "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aralquila" e "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroaralquila", o termo "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refere à parte arila da porção e não  
15 descreve o número de átomos na parte arila e heteroarila da porção.

"Alcóxi" representa um grupo arila cíclico ou não cíclico de número indicado de átomos de carbono presos através de uma ligação em ponte de oxigênio. "Alcóxi", portanto, abrange as definições de arila e cicloalquila acima.

20 Se nenhum número de átomos de carbono é especificado, o termo "alquenila" se refere a um radical hidrocarboneto não-aromático, reto, ramificado ou cíclico, contendo de 2 a 10 átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. De preferência, uma ligação dupla carbono a carbono está presente e até quatro ligações duplas carbono-carbono  
25 não-aromáticas podem estar presentes. Assim, "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" alquenila significa um radical alquenila tendo de 2 a 6 átomos de carbono. Grupos alquenila incluem etenila, propenila, butenila, 2-metilbutenila e ciclo-hexenila. A porção reta, ramificada ou cíclica do grupo alquenila pode conter ligações duplas e pode ser substituída se um grupo alquenila substituído é indicado.

O termo "alquinila" se refere a um radical hidrocarboneto reto, ramificado ou cíclico contendo de 2 a 10 átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla carbono a carbono. Até três ligações triplas carbono-carbono podem estar presentes. Assim, "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila" significa um radical alquinila tendo de 2 a 6 átomos de carbono. Grupos alquinila incluem etinila, propinila, butinila, 3-metilbutinila e assim por diante. A porção reta, ramificada ou cíclica do grupo alquinila pode conter ligações triplas e pode ser substituída se um grupo alquinila substituído é indicado.

Em determinados casos, substituintes podem ser definidos com uma faixa de carbonos que inclui zero, tal como (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>) alquilenarila. Se arila é tomada para ser fenila, essa definição incluiria fenila em si, bem como -CH<sub>2</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)Ph e assim por diante.

Conforme usado aqui, "arila" se destina a significar qualquer anel de carbono monocíclico ou bicíclico estável de até 7 átomos em cada anel, em que pelo menos um anel é aromático. Exemplos de tais elementos arila incluem fenila, naftila, tetraidronaftila, indanila e bifenila. Em casos onde o substituinte arila é bicíclico e um anel é não-aromático, deve ser compreendido que a fixação é via o anel aromático.

O termo heteroarila, conforme usado aqui, representa um anel monocíclico ou bicíclico estável de até 7 átomos em cada anel, em que pelo menos um anel é aromático e contém de 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo consistindo de O, N e S. Grupos heteroarila, dentro do escopo da presente definição incluem, mas não estão limitados a: acridinila, carbazolila, cinolinila, quinoxalinila, pirazolila, indolila, benzotriazolila, furanoíla, tienila, benzotienila, benzofuranoíla, quinolinila, isoquinolinila, oxazolila, isoxazolila, indolila, pirazinila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, pirrolila, tetraidroquinolina. Conforme com a definição de heterociclo abaixo, "heteroarila" também deve ser compreendido como incluindo o derivado de N-óxido de qualquer heteroarila contendo nitrogênio. Em casos onde o

substituinte heteroarila é bicíclico e um anel é não-aromático ou não contém heteroátomos, deve ser compreendido que a fixação é via o anel aromático ou via o anel contendo heteroátomo, respectivamente. O termo "heterociclo" ou "heterociclila", conforme usado aqui, se destina a significar um heterociclo

5 aromático ou não-aromático de 3 a 10 elementos contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionado do grupo consistindo de O, N e S e inclui grupos bicíclicos. Para fins da presente invenção, o termo "heterocíclico" também é considerado como sendo sinônimo dos termos "heterociclo" e "heterociclila" e é compreendido como tendo as definições apresentadas aqui. "Heterociclila",

10 portanto, inclui as heteroarilas mencionadas acima, bem como análogos de diidro e tetraidro das mesmas. Outros exemplos de "heterociclila" incluem, mas não estão limitados, aos seguintes: azetidina, benzoimidazolila, benzofuranoíla, benzofurazana, benzopirazolila, benzotriazolila, benzotiofenila, benzoxazolila, carbazolila, carbolina, cinolina, furanoíla,

15 imidazolila, indolina, indolila, indolazina, indazolila, isobenzofuranoíla, isoindolila, isoquinolila, isotiazolila, isoxazolila, naftiridina, oxadiazolila, oxazolila, oxazolina, isoxazolina, oxetanila, piranila, pirazina, pirazolila, piridazina, piridopiridina, piridazina, piridila, pirimidila, pirrolila, quinazolinila, quinolila, quinoxalina, tetraidropirana, tetraidrotiopirana,

20 tetraidroisoquinolina, tetrazolila, tetrazolopiridila, tiadiazolila, tiazolila, tienila, triazolila, 1,4-dioxana, hexahidroazepina, piperazina, piperidina, piridin-2-onila, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, diidrobenzoimidazolila, diidrobenzofuranoíla, diidrobenzotiofenila, diidrobenzoxazolila, diidrofuranoíla, diidroimidazolila, diidroindolila,

25 diidroisooxazolila, diidroisotiazolila, diidrooxadiazolila, diidrooxazolila, diidropirazina, diidropirazolila, diidropiridina, diidropirimidina, diidropirrolila, diidroquinolina, diidrotetrazolila, diidrotiadiazolila, diidrotiazolila, diidrotienila, diidrotriazolila, diidroazetidina, metilendióxibenzoíla, tetraidrofuranoíla e tetraidrotienila e N-óxidos dos

mesmos. Fixação de um substituinte heterociclila pode ocorrer via um átomo de carbono ou via um heteroátomo.

Em uma modalidade, o termo "heterociclo" ou "heterociclila", conforme usado aqui, se destina a significar um heterociclo aromático ou não aromático de 5 a 10 elementos contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo consistindo de O, N e S e inclui grupos bicíclicos. "Heterociclila", nessa modalidade, portanto, inclui as heteroarilas mencionadas acima, bem como análogos de diidro e tetraidro das mesmas. Outros exemplos de "heterociclila" incluem, mas não estão limitados, aos seguintes:

10 benzoimidazolila, benzofuranoíla, benzofurazanila, benzopirazolila, benzotriazolila, benzotiofenila, benzoxazolila, carbazolila, carbolinila, cinolinila, furanoíla, imidazolila, indolinila, indolila, indolazinila, indazolila, isobenzofuranoíla, isoindolila, isoquinolila, isotiazolila, isoxazolila, naftipiridinila, oxadiazolila, oxazolila, oxazolina, isoxazolina, oxetanila,

15 piranila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridopiridinila, piridazinila, piridila, pirimidila, pirrolila, quinazolinila, quinolila, quinoxalinila, tetraidropiranila, tetraidrotioplanila, tetraidroisoquinolinila, tetrazolila, tetrazolopiridila, tiadiazolila, tiazolila, tienila, triazolila, azetidinila, 1,4-dioxanila, hexahidroazepinila, piperazinila, piperidinila, piridin-2-onila,

20 pirrolidinila, morfolinila, tiomorfolinila, diidrobenzoimidazolila, diidrobenzofuranoíla, diidrobenzotiofenila, diidrobenzoxazolila, diidrofuranoíla, diidroimidazolila, diidroindolila, diidroisoxazolila, diidroisotiazolila, diidrooxadiazolila, diidrooxazolila, diidropirazinila, diidropirazolila, diidropiridinila, diidropirimidinila, diidropirrolila,

25 diidroquinolinila, diidrotetrazolila, diidrotiadiazolila, diidrotiazolila, diidrotienila, diidrotriazolila, diidroazetidinila, metilenodioxibenzoíla, tetraidrofuranoíla e tetraidrotienila e N-óxidos dos mesmos. Fixação de um substituinte heterociclila pode ocorrer via um átomo de carbono ou via um heteroátomo.

Em outra modalidade, o heterociclo é selecionado de 2-azepinona, benzimidazolila, 2-diazapinona, imidazolila, 2-imidazolidinona, indolila, isoquinolinila, morfolinila, piperidila, piperazinila, piridila, pirrolidinila, 2-piperidinona, 2-pirimidinona, 2-pirolidinona, quinolinila, tetraidrofurila, tetraidroisoquinolinila e tienila.

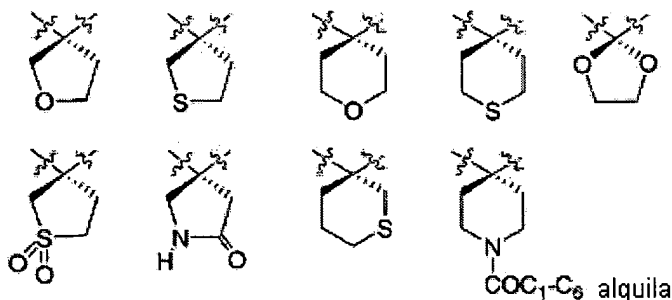
Conforme apreciado por aqueles habilitados na técnica, "halo" ou "halogênio", conforme usado aqui, se destina a incluir cloro, flúor, bromo e iodo.

Os substituintes alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterociclila podem ser substituídos ou não substituídos, a menos que especificamente definido de outro modo. Por exemplo, uma (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquila pode ser substituída com um, dois ou três substituintes selecionados de OH, oxo, halogênio, alcóxi, dialquilamino ou heterociclila, tal como morfolina, piperidinila e assim por diante. Nesse caso, se um substituinte é oxo e o outro é OH, os seguintes são incluídos na definição: -C(=O)CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>, -(C=O)OH, -CH<sub>2</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH(O) e assim por diante.

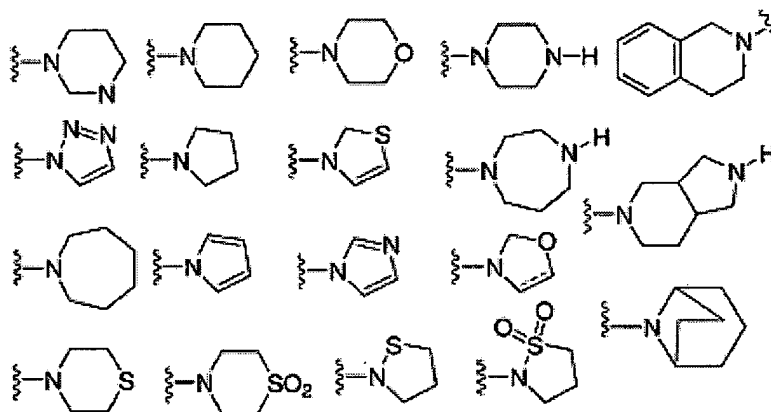
A porção formada quando, na definição de dois R<sup>8</sup>s ou dois R<sup>9</sup>s sobre o mesmo átomo de carbono são combinados para formar -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, é ilustrada pelo seguinte:



Além disso, tais porções cíclicas podem, opcionalmente, incluir um ou dois heteroátomos. Exemplos de tais porções cíclicas contendo heteroátomo incluem, mas não estão limitados a:



Em determinados casos,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são definidos de modo que eles podem ser tomados junto com o nitrogênio ao qual eles estão presos para formar um heterociclo monocíclico ou bicíclico com 5-7 elementos em cada anel e opcionalmente contendo, além do nitrogênio, um ou dois heteroátomos adicionais selecionados de N, O e S, o referido heterociclo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de  $R^8$ . Exemplos dos heterociclos que podem, assim, ser formados incluem, mas não estão limitados, aos seguintes, tendo em mente que o heterociclo é opcionalmente substituído por um ou mais (e, em outra modalidade, um, dois ou três) substituintes escolhidos de  $R^8$ :



Em uma modalidade da Fórmula I,  $R^1$  é selecionado de arila e heterociclila; os referidos grupos arila e heterociclila opcionalmente substituídos com um a cinco substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de  $R^8$ .

- 5 Em uma modalidade do composto da Fórmula I,  $R^5$  é selecionado de  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{2-6}$  alquenila,  $C_{2-6}$  alquinila, OH,  $-O-C_{1-6}$  alquila,  $-O-C(=O)C_{1-6}$  alquila,  $-O$ -arila,  $S(O)_m R^a$ ,  $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-NHS(O)_2NR^{10}R^{11}$  e  $NR^{10}R^{11}$ , cada alquila, alquenila, alquinila e arila opcionalmente substituídas com um a cinco substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de  $R^8$ .
- 10

Incluída na presente invenção está a forma livre de compostos de Fórmula I, bem como os sais e estereoisômeros farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Alguns dos compostos específicos exemplificados

aqui são os sais protonados de compostos de amina. O termo "forma livre" se refere a compostos de amina na forma de não-sal. Os sais farmacologicamente aceitáveis abrangidos não apenas incluem os sais exemplificados para os compostos específicos descritos aqui, mas também todos os sais farmacologicamente aceitáveis típicos da forma livre de compostos de Fórmula I. A forma livre dos compostos de sal específicos descrita pode ser isolada usando métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, a forma livre pode ser regenerada através de tratamento do sal com uma solução de base aquosa diluída adequada, tal como NaOH aquoso diluído, carbonato de potássio, amônia e bicarbonato de sódio. As formas livres podem diferir das suas respectivas formas de sal um pouco quanto à determinadas propriedades físicas, tal como solubilidade em solventes polares, mas os sais de ácido e base são, de outro modo, farmacologicamente equivalentes às suas respectivas formas livres para fins da invenção.

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos presentes compostos podem ser sintetizados a partir dos compostos da presente invenção os quais contêm uma porção básica ou ácida através de métodos químicos convencionais. Geralmente, os sais dos compostos básicas são preparados através de cromatografia de troca de íons ou através de reação da base livre com quantidades estequiométricas ou com um excesso do ácido orgânico ou inorgânico de formação de sal desejado em um solvente adequado ou várias combinações de solventes.

Similarmente, os sais dos compostos ácidos são formados através de reações com a base orgânica ou inorgânica apropriada.

Assim, sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da presente invenção incluem os sais não tóxicos convencionais dos compostos da presente invenção, conforme formado através de reação de um composto básico com um ácido inorgânico ou orgânico. Por exemplo, sais não tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos, tais como

clorídrico, hidrobromico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e semelhantes, bem como sais preparados a partir de ácidos orgânicos, tais como acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamóico, maleico, hidróximaleico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico, 2-acetóxi-benzóico, fumárico, tolueno-sulfônico, metano-sulfônico, etano di-sulfônico, oxálico, isetiônico, trifluoroacético e semelhantes.

Quando o composto da presente invenção é ácido, "sais farmacologicamente aceitáveis" adequados se refere a sais preparados a partir de bases não tóxicas farmacologicamente aceitáveis, incluindo bases inorgânicas e bases orgânicas. Sais derivados de bases inorgânicas incluem alumínio, amônio, cálcio, cobre, férrico, ferroso, lítio, magnésio, sais mangânicos, manganosos, potássio, sódio, zinco e semelhantes. Particularmente preferidos são os sais de amônio, cálcio, magnésio, potássio e sódio. Sais derivados de bases não tóxicas orgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas, incluindo aminas substituídas que ocorrem naturalmente, aminas cíclicas e resinas de troca de íons básicas, tais como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N1-dibenziletlenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glicosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina tripropilamina, trometamina e semelhantes. Quando o composto da presente invenção é ácido, o termo "forma livre" se refere ao composto em sua forma de não-sal, de modo que a funcionalidade ácido ainda é protonada.

O preparo dos sais farmacologicamente aceitáveis descritos acima e outros sais farmacologicamente aceitáveis típicos é mais completamente descrito por Berg e colaboradores, "Pharmaceutical Salts," *J.*

*Pharm. Sci*, 1977, 66: 1-19.

Também, deverá ser observado que os compostos da presente invenção podem ser potencialmente sais internos ou zwitterions uma vez que, sob condições fisiológicas, uma porção ácida desprotonada no composto, tal como um grupo carboxila, pode ser aniônico e essa carga eletrônica poderia, então, ser equilibrada internamente contra a carga catiônica de uma porção básica protonada ou alquilada, tal como um átomo de nitrogênio quaternário. Um composto isolado tendo cargas internamente em equilíbrio e, assim, não associado com um contra-íon intermolecular, também pode ser considerado a "forma livre" de um composto.

Determinadas abreviações, usadas nos Esquemas e Exemplos, são definidas abaixo:

	APCI	ionização química em pressão atmosférica
	DMF	dimetilformamida
15	DMSO	sulfóxido de dimetila
	EtOAc	acetato de etila
	LCMS	espectroscopia de massa por cromatografia de líquido
	MPLC	cromatografia de líquido em média pressão
20	NBS	N-bromo-succinimida
	TFA	ácido trifluoroacético
	TFAA	anidrido trifluoroacético

Os compostos da presente invenção podem ser preparados empregando-se reações conforme mostrado nos esquemas a seguir, além de outras manipulações padrões que são conhecidas na literatura ou exemplificadas nos procedimentos experimentais. Os esquemas ilustrativos abaixo, portanto, não estão limitados pelos compostos listados ou por quaisquer substituintes em particular empregados para fins ilustrativos. A numeração de substituintes, conforme mostrado nos esquemas, não se

correlaciona, necessariamente, com aquela usada nas reivindicações e, freqüentemente, por clareza, um único substituinte é mostrado preso ao composto onde múltiplos substituintes são permitidos sob as definições da Fórmula I aqui acima.

## 5 ESQUEMAS

Conforme mostrado no Esquema A, reação de um 2-metilnicotinado A-1 adequadamente substituído com uma base forte, seguido por reação com bromobenzaldeído adequadamente substituído proporciona o intermediário de olefina A-2. Subseqüente ciclização mediada por ácido polifosfônico proporciona o intermediário/composto da invenção A-3.

O Esquema B ilustra o uso de intermediário A-3 no preparo dos presentes compostos tendo uma variedade de substituintes amina e sulfeto.

O Esquema C ilustra a incorporação de R<sup>1</sup>, através de um acoplamento de Suzuki, de um ácido borônico apropriadamente substituído ou éster borônico com o cloreto do anel de piridila fundido dos presentes compostos.

O Esquema D ilustra uma série alternativa de reações aos presentes compostos tendo substituintes amina substituída sobre o anel de fenila.

Preparo dos presentes compostos em que R<sup>5</sup> é uma metila funcionalizada é ilustrado no Esquema E. Assim, o éster E-1 é reduzido para proporcionar o diol E-2, o qual é seletivamente protegido e, então, oxidado para proporcionar o presente composto E-4. Desproteção proporciona o álcool E-5, o qual pode, então, ser convertido a uma variedade de outros grupos funcionais através de métodos bem conhecidos na técnica.

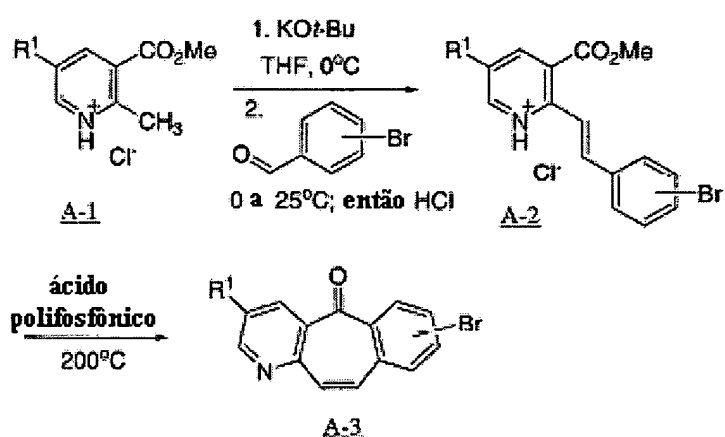
O Esquema F ilustra um procedimento alternativo para formação do sistema de anel tricíclico dos presentes compostos. Assim, um cloreto de nicotinoíla F-1 adequadamente substituído é convertido ao

intermediário F-2, o qual reage com um ácido borônico para proporcionar o benzaldeído F-3. O intermediário F-3 pode, então, sofrer ciclização base-mediada para proporcionar o presente composto F-4.

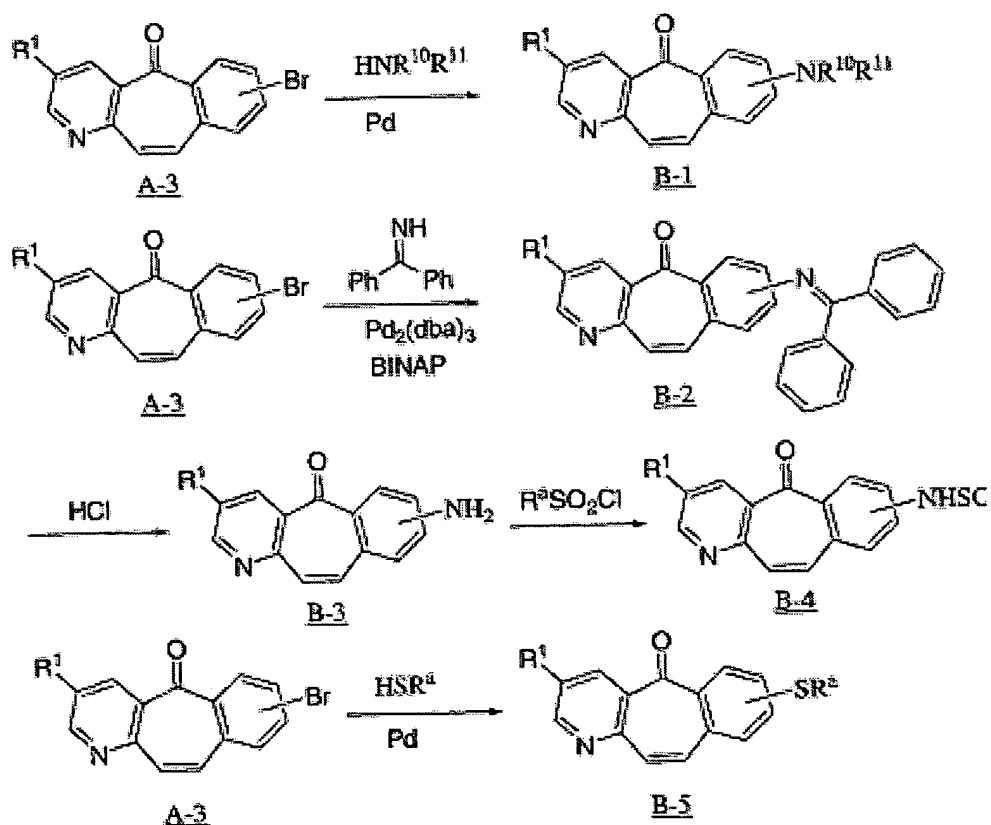
Preparo de uma cadeia lateral trazendo hidroxila para o substituinte R<sup>5</sup> é ilustrado no Esquema G começando com o substituinte de vinila.

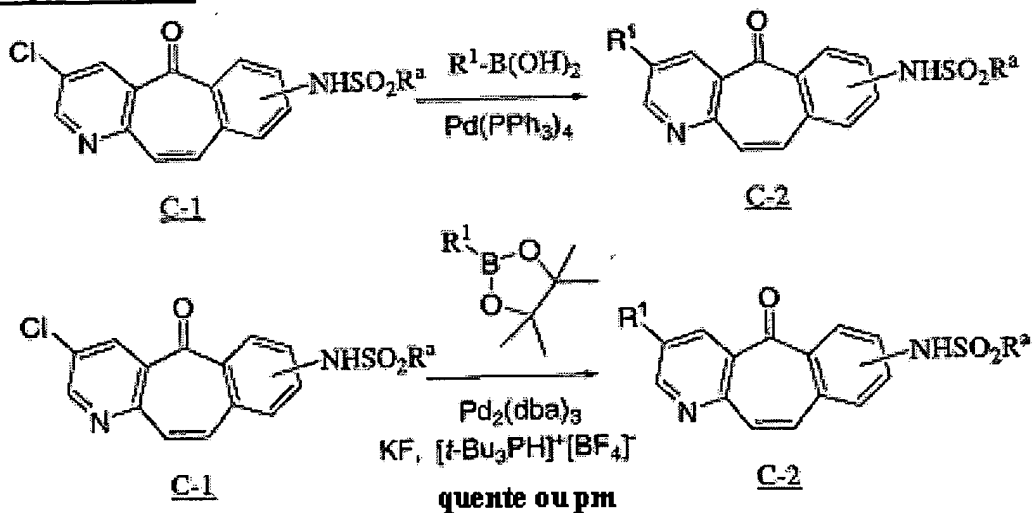
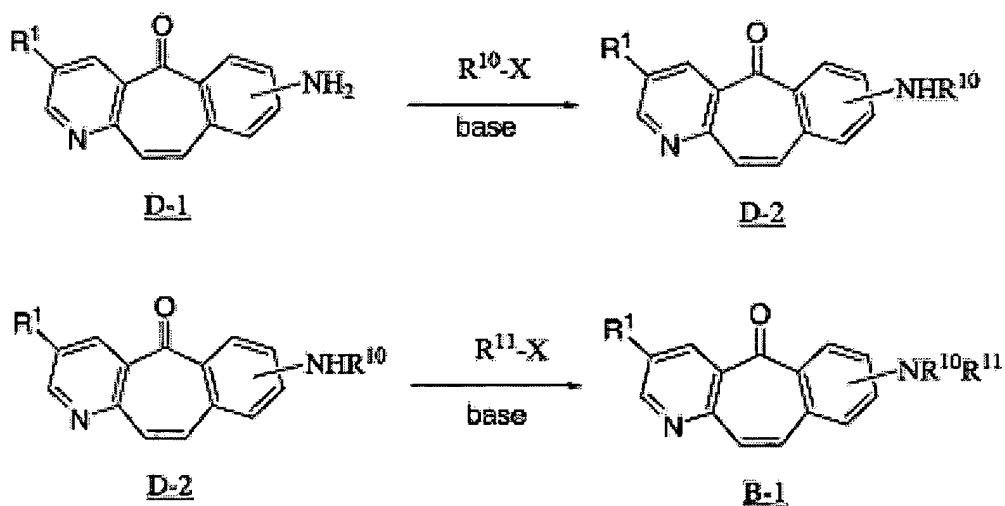
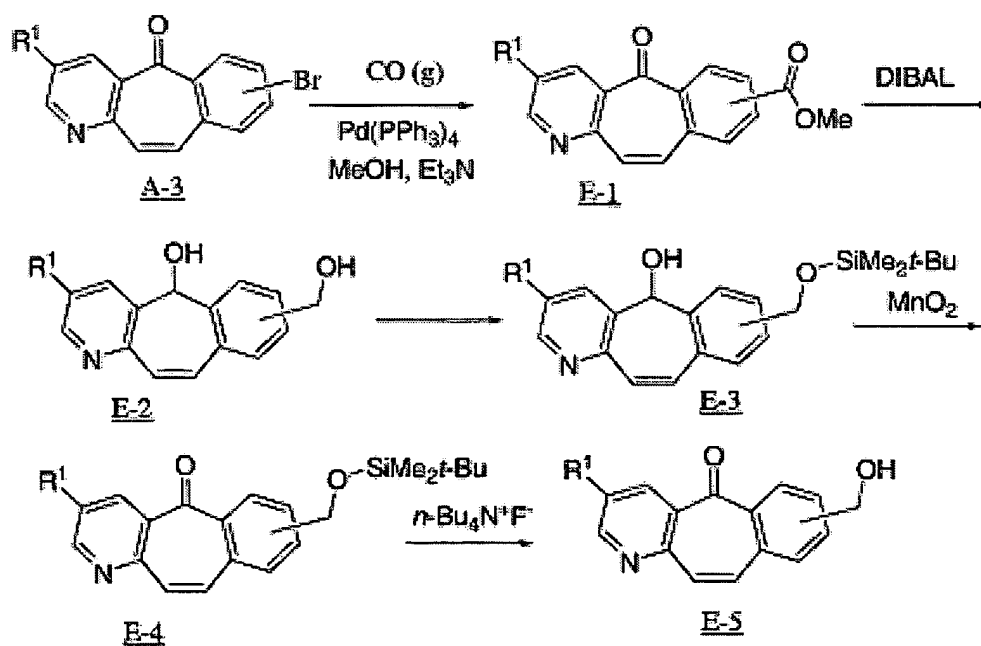
O Esquema H ilustra o preparo de porções amida adequadamente substituídas para o substituinte R<sup>1</sup>.

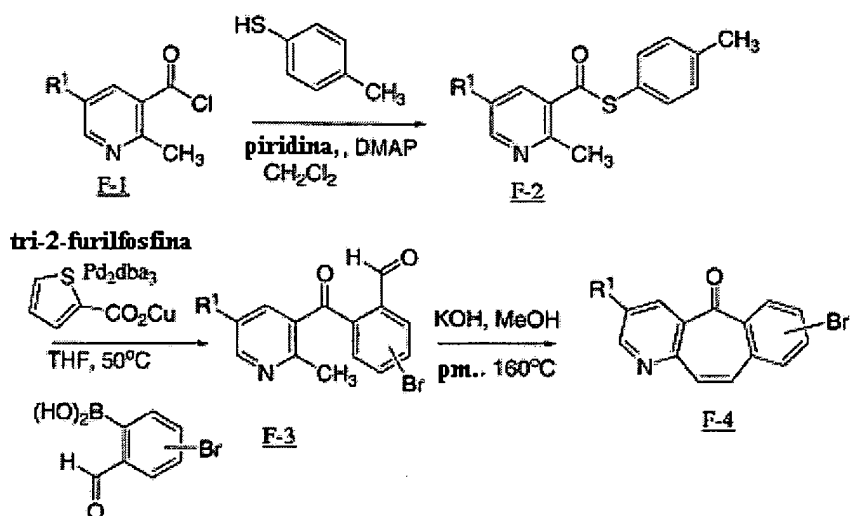
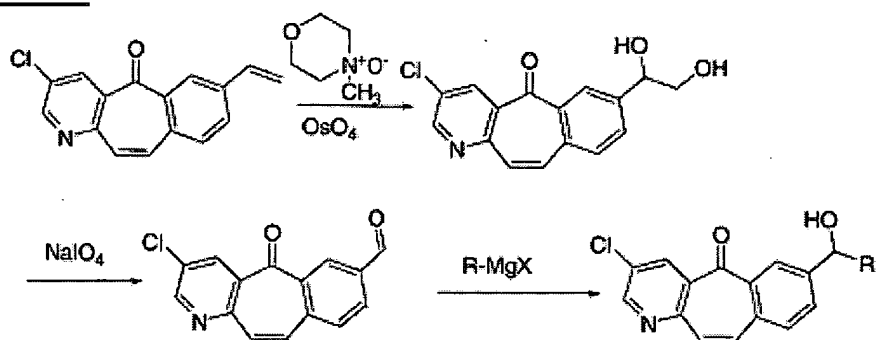
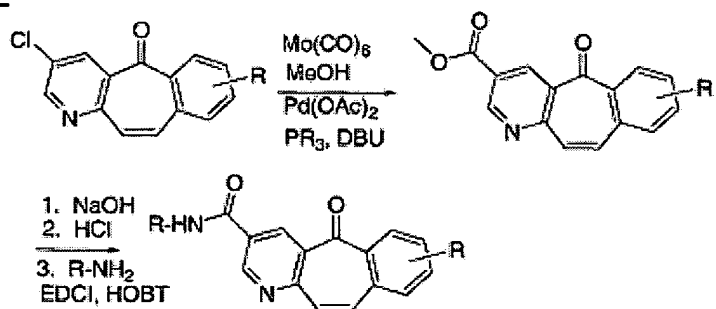
### ESQUEMA A



### ESQUEMA B



**ESQUEMA C****ESQUEMA D****ESQUEMA E**

**ESQUEMA F****ESQUEMA G****ESQUEMA H****Utilidades**

- 5 Os compostos da invenção são úteis para ligar e/ou modular a atividade de uma tirosina cinase, em particular uma tirosina cinase de receptor. Em uma modalidade, a tirosina cinase de receptor é um membro da subfamília MET. Em uma outra modalidade, o MET é MET humano, embora a atividade de tirosina cinases de receptor de outros organismos também
- 10 possa ser modulada pelos compostos da presente invenção. Nesse contexto, modular significa aumentar ou diminuir a atividade de cinase da MET. Em

uma modalidade, os compostos da presente invenção inibem a atividade de cinase do MET.

Os compostos da invenção encontram uso em uma variedade de aplicações. Conforme será apreciado por aqueles habilitados na técnica, a atividade de cinase do MET pode ser modulada em uma variedade de formas; isto é, pode-se afetar a fosforilação/ativação do MET através de modulação da fosforilação inicial da proteína ou através de modulação da auto-fosforilação dos outros sítios ativos da proteína. Alternativamente, a atividade de cinase do MET pode ser modulada afetando-se a ligação de um substrato de fosforilação de MET.

Os compostos da invenção são usados para tratar ou prevenir doenças de proliferação celular. Estados doentes os quais podem ser tratados através dos métodos e composições proporcionados aqui incluem, mas não estão limitados a, câncer (ainda discutido abaixo), doença autoimune, artrite, rejeição a enxerto, doença inflamatória do intestino, proliferação induzida após procedimentos médicos incluindo, mas não limitado a, cirurgia, angioplastia e semelhantes. Será apreciado que, em alguns casos, as células podem não estar em um estado de hiper- ou hipoproliferação (estado anormal) e ainda requerer tratamento. Assim, em uma modalidade, a invenção aqui inclui aplicação, à células ou indivíduos os quais são afligidos ou podem eventualmente se tornar afligidos com qualquer um desses distúrbios ou estados.

Os compostos, composições e métodos proporcionados aqui são particularmente considerados úteis para o tratamento e prevenção de câncer, incluindo tumores sólidos, tais como carcinomas de pele, mama, cérebro, cervical, carcinomas testiculares, etc. Em uma modalidade, os presentes compostos são úteis para tratamento de câncer. Em particular, cânceres que podem ser tratados pelos compostos, composições e métodos da invenção incluem, mas não estão limitados a: Cardíaco: sarcoma

(angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomioma, fibroma, lipoma e teratoma; Pulmão: carcinoma broncogênico (células escamosas, células pequenas não diferenciadas, células grandes não diferenciadas, células não-pequenas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma brônquico, sarcoma, linfoma, hemartoma condromatoso, mesotelioma; Gaстрintestinal: esôfago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estomago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), pâncreas (adenocarcinoma dutal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinóides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinóides, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grosso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomioma), retal, cólon-retal e cólon; Trato Genitourinário: rim (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia, carcinoma renal papilar), bexiga e uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transitórias, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiais, fibroma, fiamfloenoma, tumores adenomatóides, lipoma); Fígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Ossos: sarcoma osteogênico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células do retículo), mieloma múltiplo, tumor de células gigantes maligno, cordoma, osteocondroma (exostoses osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteóide e tumores de células gigantes; Sistema Nervoso: crânio (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteíte deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatose), cérebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma,

germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congênitos), coluna espinhal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pré-tumor), ovários (carcinoma ovariano [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma não classificado], tumores de células granulosas-tecais, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrióide (rhabdomiosarcoma embrional), trompas falopianas (carcinoma); Hematológico: sangue (leucemia mielóide [aguda e crônica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crônica, doenças mieloproliferativas, mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica), doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin [linfoma maligno]; Pele: melanoma maligno, carcinoma de células basais, carcinoma de células escamosas, carcinomas de células escamosas da cabeça e pescoço, sarcoma de Karposi, nevi moles displásico, lipoma, angioma, dermatofibroma, quelóides, psoríase; e Glândulas Adrenais: neuroblastoma. Assim, o termo "célula cancerígena", conforme proporcionado aqui, inclui uma célula afetada por qualquer uma das condições acima identificadas. Em outra modalidade, os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento ou prevenção de câncer selecionado de: carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, linfoma histiocítico, adenocarcinoma de pulmão, câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pulmão de células não-pequenas, câncer pancreático, carcinoma renal papilar, câncer de fígado, câncer gástrico, câncer de cólon, mieloma múltiplo, glioblastoma e carcinoma de mama. Em ainda outra modalidade, os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de câncer selecionado de: linfoma histiocítico, adenocarcinoma de pulmão,

câncer de pulmão de células pequenas, câncer pancreático, câncer de fígado, câncer gástrico, câncer de cólon, mieloma múltiplo, glioblastoma e carcinoma de mama. Em ainda outra modalidade, os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de câncer selecionado de: câncer ovariano, carcinoma 5 hepatocelular na infância, carcinomas metastáticos de células escamosas da cabeça e pescoço, câncer gástrico, câncer de mama, câncer cólon-retal, câncer cervical, câncer de pulmão, câncer nasofaríngeo, câncer pancreático, glioblastoma e sarcoma.

Em outra modalidade, os compostos da presente invenção são 10 úteis para a prevenção ou modulação das metástases de células cancerígenas e câncer. Em particular, os compostos da presente invenção são úteis para prevenir ou modular as metástases de câncer ovariano, carcinoma hepatocelular na infância, carcinomas metastáticos de células escamosas da cabeça e pescoço, cânceres gástricos, câncer de mama, câncer cólon-retal, 15 câncer cervical, câncer de pulmão, câncer nasofaríngeo, câncer pancreático, glioblastoma e sarcomas.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados a mamíferos, tais como seres humanos, quer sozinhos ou em combinação com 20 carreadores, excipientes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis, em uma composição farmacêutica, de acordo com a prática farmacêutica padrão. Os compostos podem ser administrados oral ou parenteralmente, incluindo as vias de administração intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea, retal e tópica.

As composições farmacêuticas contendo o ingrediente ativo 25 podem estar em uma forma adequada para uso oral, por exemplo, como tabletes, trociscos, comprimidos, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersáveis, emulsões, cápsulas duras ou moles ou xaropes ou elixires. Composições destinadas a uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições

farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo consistindo de agentes adoçantes, agentes de flavorização, agentes de coloração e agentes conservantes de forma a proporcionar preparados farmacêuticamente elegantes e palatáveis. Tabletes

5 contêm o ingrediente ativo em mistura com excipientes farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos os quais são adequados para a fabricação de tabletes. Esses excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, por exemplo, celulose

10 microcristalina, croscarmelose de sódio, amido de milho ou ácido algínico; agentes aglutinantes, por exemplo, amido, gelatina, polivinil-pirrolidona ou acácia e agentes de lubrificação, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os tabletes podem ser não revestidos ou eles podem ser revestidos através de técnicas conhecidas para disfarçar o sabor desagradável

15 do fármaco ou retardar o período de desintegração. Por exemplo, um material de disfarce de sabor solúvel em água, tal como hidróxipropil-metilcelulose ou hidróxipropilcelulose, ou um material de retardo com o tempo, tal como etil celulose, butirato de acetato de celulose, pode ser empregado.

Formulações para uso oral também podem ser apresentadas

20 como cápsulas de gelatina dura em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina mole, em que o ingrediente ativo é misturado com um carreador solúvel em água, tal como polietileno glicol ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de

25 oliva.

Suspensões aquosas contêm o material ativo em mistura com excipientes adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carbóximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidróxipropilmetil-celulose, alginato de sódio,

polivinilpirrolidona, goma tragacanta e goma acácia; agentes de dispersão ou umedecimento podem ser um fosfatídeo que ocorre naturalmente, por exemplo, lecitina, ou os produtos da condensação de óxido de etileno com ácidos graxos, por exemplo, estearato de polietileno ou os produtos da  
5 condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenóxicetanol, ou os produtos da condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol, tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, ou os produtos da condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e  
10 anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de polietileno sorbitan. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes, por exemplo, p-hidróxibenzoato de etila ou n-propila, um ou mais agentes de coloração, um ou mais agentes de flavorização e um ou mais agentes adoçantes, tais como sacarose, sacarina ou aspartame.

15 Suspensões oleosas podem ser formuladas através de suspensão do ingrediente ativo em um óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco ou em óleo mineral, tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente de espessamento, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool  
20 cetílico. Agentes adoçantes, tais como aqueles apresentados acima, e agentes de flavorização podem ser adicionados para proporcionar um preparado oral palatável. Essas composições podem ser conservadas através da adição de um anti-oxidante, tal como hidróxianisol butilado ou alfa-tocoferol.

25 Pós e grânulos dispersáveis adequados para preparo de uma suspensão aquosa através da adição de água proporcionam o ingrediente ativo em mistura com um agente de dispersão ou umedecimento, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes de dispersão ou umedecimento e agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes

adoçantes, flavorizantes e colorantes, também podem estar presentes. Essas composições podem ser conservadas através da adição de um anti-oxidante, tal como ácido ascórbico.

5 As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, óleo de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida ou misturas dessa. Agentes de emulsificação adequados podem ser fosfatídeos que ocorrem naturalmente, por exemplo, lecitina de soja e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos  
10 graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de sorbitan e os produtos da condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitan. As emulsões podem também conter agentes adoçantes, flavorizantes, conservantes e antioxidantes.

15 Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes adoçantes, por exemplo, glicerol, propileno glicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações podem também conter um demulcente, um conservante, agentes de flavorização e coloração e antioxidante.

20 As composições farmacêuticas podem estar na forma de soluções aquosas injetáveis estéreis. Dentre os carreadores e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio.

25 O preparado injetável estéril pode também ser uma microemulsão óleo-em-água injetável estéril onde o ingrediente ativo está dissolvido na fase oleosa. Por exemplo, o ingrediente ativo pode ser primeiro dissolvido em uma mistura de óleo de soja e lecitina. A solução oleosa, então, é introduzida em uma mistura de água e glicerol e processada para formar uma microemulsão.

As soluções ou microemulsões injetáveis podem ser introduzidas na corrente sangüínea de um paciente através de injeção de bolo

local. Alternativamente, pode ser vantajoso administrar uma solução ou microemulsão de uma forma tal a manter uma concentração em circulação constante do presente composto. De forma a manter tal concentração constante, um dispositivo de distribuição intravenosa contínua pode ser utilizado. Um exemplo de tal dispositivo é a bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.

As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril para administração intramuscular e subcutânea. Essa suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida usando aqueles agentes de dispersão ou umedecimento adequados e agentes de suspensão os quais foram mencionados acima. O preparado injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butano diol. Além disso, óleos fixos estéreis são, convencionalmente, empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para essa finalidade, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos, tal como ácido oléico, encontram uso no preparo de injetáveis.

Compostos de Fórmula I podem também ser administrados na forma de supositórios para administração retal do fármaco. Essas composições podem ser preparadas através de mistura do fármaco com um excipiente não irritante adequado, o qual é sólido em temperaturas comuns, mas líquido na temperatura retal e, portanto, derreterá no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau, gelatina glicerinada, óleos vegetais hidrogenados, misturas de polietileno glicóis de vários pesos moleculares e ésteres de ácido graxo de polietileno glicol.

Para uso tópico, cremes, pomadas, geléias, soluções ou suspensões, etc., contendo o composto ativo de Fórmula I são empregados.

(Para fins do presente pedido, aplicação tópica incluirá lavagens bucais e gargarejos).

Os compostos da presente invenção podem ser administrados na uma forma intranasal via uso tópico de carreadores e dispositivo de  
5 distribuição intranasal adequados ou através de vias transdérmicas usando aquelas formas de emplastos transdérmicos bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Para ser administrada na forma de um sistema de distribuição transdérmica, a administração da dosagem deverá, naturalmente, ser contínua ao invés de intermitente no decorrer do regime de dosagem.

10 O regime de dosagem utilizando os compostos da presente invenção pode ser selecionado de acordo com uma variedade de fatores, incluindo tipo, espécie, idade, sexo, peso e o tipo de câncer que está sendo tratado; a gravidade (isto é, estágio) do câncer a ser tratado; a via de administração; a função renal e hepática do paciente; e o composto ou sal do  
15 mesmo empregado em particular. Um médico comumente habilitado ou veterinário pode determinar e prescrever prontamente a quantidade eficaz do fármaco requerida para tratar, por exemplo, prevenir, inibir (total ou parcialmente) ou interromper a progressão da doença

Em uma aplicação exemplificativa, uma quantidade adequada  
20 de composto é administrada a um mamífero que está sofrendo tratamento para câncer. Administração ocorre em uma quantidade entre cerca de 0,1 mg/kg de peso corporal a cerca de 60 mg/kg de peso corporal por dia, de preferência entre 0,5 mg/kg de peso corporal a cerca de 40 mg/kg de peso corporal por dia.

25 Por exemplo, compostos da presente invenção podem ser administrados em uma dose diária total de até 1000 mg. Compostos da presente invenção podem ser administrados uma vez ao dia (QD) ou divididos em múltiplas doses diárias, tais como duas vezes ao dia (BID) e três vezes ao dia (TID). Compostos da presente invenção podem ser administrados em uma

dosagem diária total de até 1000 mg, por exemplo, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg ou 1000 mg, a qual pode ser administrada em uma dose diária ou pode ser dividida em múltiplas doses diárias, conforme descrito acima.

5 Além disso, a administração pode ser contínua, isto é, todo dia, ou intermitente. Os termos "intermitente" ou "intermitentemente", conforme usado aqui, significam parar e começar em intervalos regulares ou irregulares. Por exemplo, administração intermitente de um composto da presente invenção pode ser administração de um a seis dias por semana ou pode  
10 significar administração em ciclos (por exemplo, administração diária durante duas a oito semanas consecutivas, então, um período de pausa sem administração durante até uma semana) ou pode significar administração em dias alternados.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ser  
15 administrados de acordo com qualquer um dos esquemas descritos acima, consecutivamente durante umas poucas semanas, seguido por um período de pausa. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser administrados de acordo com qualquer um dos esquemas descritos acima de duas a oito semanas, seguido por um período de pausa de uma semana ou  
20 duas vezes ao dia em uma dose de 100 – 500 mg durante três a cinco dias uma semana. Em outra modalidade particular, os compostos da presente invenção podem ser administrados três vezes ao dia durante duas semanas consecutivas, seguido por uma semana de pausa.

Os presentes compostos também são úteis em combinação  
25 com agentes terapêuticos e agentes anti-câncer conhecidos. Por exemplo, os presentes compostos são úteis em combinação com agentes anti-câncer conhecidos. Exemplos de tais agentes podem ser encontrados em *Cancer Principles and Practice of Oncology* por V.T. Devita e S. Hellman (editores), 6ª edição (15 de Fevereiro de 2001), Lippincott Williams & Wilkins

Publishers. aqueles habilitados na técnica serão capazes de discernir quais combinações de agentes serão úteis baseado nas características particulares dos fármacos e no câncer envolvido. Tais agentes anti-câncer incluem, mas não estão limitados a, o seguinte: moduladores do receptor de estrogênio, 5 moduladores do receptor de androgênio, moduladores do receptor retinóide, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes anti-proliferativos, inibidores de transferase de proteína prenila, inibidores de redutase de HMG-CoA e outros inibidores de angiogênese, inibidores de proliferação e sinalização de sobrevivência celular, agentes de indução de apoptose e agentes que 10 interferem com pontos chave no ciclo celular. Os presentes compostos são particularmente úteis quando co-administrados com terapia de radiação.

Agentes "citotóxicos/citostáticos" se refere a compostos os quais causam morte celular ou inibem a proliferação celular primariamente através de interferência diretamente com o funcionamento celular ou inibição 15 ou interferência na mitose celular, incluindo agentes de alquilação, fatores de necrose de tumor, intercaladores, compostos ativáveis por hipóxia, inibidores de microtúbulo/agentes de estabilização de microtúbulo, inibidores de cinesinas mitóticas, inibidores de cinase envolvidos em progressão mitótica, anti-metabólitos; modificadores de resposta biológica; agentes terapêuticos 20 hormonais/anti-hormonais, fatores de crescimento hematopoiético, agentes terapêuticos objetivados a anticorpo monoclonal, inibidores de topoisomerase, inibidores de proteassoma e inibidores de ligase de ubiquitina.

Exemplos de agentes citotóxicos incluem, mas não estão limitados a, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermin, lonidamina, 25 carboplatina, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatina, oxaliplatina, temozolomida, heptaplatina, estramustina, tosilato de improsulfan, trofosfamida, nimustina, cloreto de dibrospídio, pumitepa, lobaplatina, satraplatina, profiromicina, cisplatina, irofulven, dexifosfamida, cis-aminadicloro(2-metil-piridina)platina,

benzilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloreto de (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platina(II)]bis[diamina(cloro)platina (II)], diarizidinilespermina, trióxido arsênico, 1-(11-dodecilamino-10-hidróxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, 5 bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'-deamino-3'-morfolino-13-deoxo-10-hidróxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 e 4-demetóxi-3-deamino-3-aziridinil-4-metil-sulfonil-daunorubicina (veja WO 00/50032).

O termo "administração" e variantes do mesmo (por exemplo, 10 "administração" de um composto) em referência a um composto da invenção significa introdução do composto ou um pró-fármaco do composto no sistema do animal que precisa de tratamento. Quando um composto da invenção ou pró-fármaco do mesmo é proporcionado em combinação com um ou mais 15 agentes ativos (por exemplo, um agente citotóxico, etc.), "administração" e suas variantes são, cada uma, compreendida como incluindo introdução concorrente e seqüencial do composto ou pró-fármaco do mesmo e outros agentes.

Conforme usado aqui, o termo "composição" se destina a 20 abranger um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto o qual resulta, direta ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", conforme 25 usado aqui, significa aquela quantidade do composto ou agente farmacêutico ativo que estimula a resposta biológica ou medicinal em um tecido, sistema, animal ou ser humano que está sendo considerado por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico.

O termo "tratar um câncer" ou "tratamento de câncer" se refere à administração a um mamífero afligido com uma condição cancerígena e se

refere a um efeito que alivia a condição cancerígena através de morte das células cancerígenas, mas também a um efeito que resulta na inibição de crescimento e/ou metástase do câncer.

Em uma modalidade, o inibidor de angiogênese a ser usado  
5 como o segundo composto é selecionado de um inibidor de tirosina cinase, um inibidor de fator de crescimento epidérmico-derivado, um inibidor de fator de crescimento fibroblasto-derivado, um inibidor de fator de crescimento plaqueta-derivado, um inibidor de MMP (metaloprotease da matriz), um bloqueador de integrina, interferon- $\alpha$ , interleucina-12, poli sulfato de  
10 pentosan, um inibidor de ciclooxigenase, carbóxiimidotriazola, combretastina A-4, esqualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1 ou um anticorpo ao VEGF. Em uma modalidade, o modulador do receptor de estrogênio é tamoxifen ou raloxifeno.

Também incluído no escopo das reivindicações está um  
15 método de tratamento de câncer que compreende administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I em combinação com terapia de radiação e/ou em combinação com um composto selecionado de: um modulador do receptor de estrogênio, um modulador do receptor de androgênio, um modulador do receptor retinóide, um agente  
20 citotóxico/citostático, um agente anti-proliferativo, um inibidor de transferase de proteína prenila, um inibidor de redutase de HMG-CoA, um inibidor de protease de HIV, um inibidor de transcriptase reversa, um inibidor de angiogênese, agonistas de PPAR- $\gamma$ , agonistas de PPAR- $\delta$ , um inibidor de resistência a múltiplos fármacos inerente, um agente anti-emético, um agente  
25 útil no tratamento de anemia, um agente útil no tratamento de neutropenia, um fármaco para intensificação imunológica, um inibidor de proliferação e sinalização de sobrevivência celular, um agente que interfere com pontos chave no ciclo celular e um agente de indução de apoptose.

Em outra modalidade da invenção, está um método de

tratamento de câncer que compreende administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I em combinação com um ou mais dos seguintes agentes terapêuticos: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleucina (Prokine®); Aldesleucina (Proleukin®); Alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); alopurinol (Zyloprim®); altretamina (Hexalen®); amifostina (Ethyol®); anastrozola (Arimidex®); trióxido arsênico (Trisenox®); asparaginase (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); bevacuzimab (Avastin®); cápsulas de bexaroteno (Targretin®); gel de bexaroteno (Targretin®); bleomicina (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); busulfan intravenoso (Busulfex®); busulfan oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatina (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina com Polifeprosan 20 Implant (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbix®); clorambucil (Leukeran®); cisplatina (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytosan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytosan Injection®); ciclofosfamida (Cytosan Tablet®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina lipossômica (DepoCyt®); dacarbazina (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); Darbepoetina alfa (Aranesp®); daunorubicina lipossômica (DanuoXome®); daunorubicina, daunomicina (Daunorubicin®); daunorubicina, daunomicina (Cerubidine®); Denileucina difitox (Ontak®); dexrazoxano (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorubicina (Adriamycin PFS®); doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection®); doxorubicina lipossômica (Doxil®); PROPIONATO DE DROMOSTANOLONA (DROMOSTANOLONE®); PROPIONATO DE DROMOSTANOLONA (MASTERONE INJECTION®); Elliott's B Solution (Elliott's B Solution®); epirubicina (Ellence®); Epoetina alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); fosfato de etoposídeo (Etopophos®); etoposídeo, VP-16 (Vepesid®); exemestano (Aromasin®);

Filgrastim (Neupogen®); floxuridina (intra-arterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracila, 5-FU (Adrucil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato de goserelina (Zoladex Implant®); acetato de goserelina (Zoladex®); acetato de histrelina (Histrelin implant®); hidróxiuréia (Hidrea®); Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®); idarubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferon alfa 2a (Roferon A®); Interferon alfa-2b (Intron A®); irinotecan (Camptosar®); lenalidomida (Revlimid®); letrozola (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); acetato de leuprolida (Eligard®); levamisola (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®); mecloretamina, mostarda de nitrogênio (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melphalan, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Methotrexate®); methoxsalen (Uvadex®); mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrone®); nandrolona fenpropionato (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); Nofetumomab (Verluma®); Oprelvekin (Neumega®); oxaliplatina (Eloxatin®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas ligadas em proteína de paclitaxel (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); pegademase (Adagen (Pegademase Bovine)®); pegaspargase (Oncaspar®); Pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed dissódico (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobroman (Vercyte®); plicamicina, mitramicina (Mithracin®); porfimer sódico (Photofrin®); procarbazina (Matulane®); quinacrina (Atasalmoura®); Rasburicase (Elitek®); Rituximab (Rituxan®); sargramostim (Leukine®); Sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); estreptozocina (Zanosar®); maleato de sunitinib (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifen (Nolvadex®); temozolomida (Temodar®); teniposídeo, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); tioguanina, 6-TG (Thioguanine®); tiotepa (Thioplex®); topotecan

(Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); Tositumomab (Bexxar®); Tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar®); Trastuzumab (Herceptin®); tretinoína, ATRA (Vesanoid®); Mostarda de Uracila (Uracil Mustard Capsules®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); e zoledronato (Zometa®).

Em ainda outra modalidade da invenção, está um método de tratamento de câncer que compreende administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I em combinação com paclitaxel ou trastuzumab.

10 A presente invenção também inclui uma composição farmacêutica útil para tratamento ou prevenção de câncer que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I e um composto selecionado de: um modulador do receptor de estrogênio, um modulador do receptor de androgênio, um modulador do receptor retinóide, 15 um agente citotóxico/citostático, um agente anti-proliferativo, um inibidor de transferase de proteína prenila, um inibidor de redutase de HMG-CoA, um inibidor de protease de HIV, um inibidor de transcriptase reversa, um inibidor de angiogênese, um agonista de PPAR- $\gamma$ , agonistas de PPAR- $\delta$ ; um inibidor de proliferação e sinalização de sobrevivência celular, um agente que interfere 20 com um ponto chave no ciclo celular e um agente de indução de apoptose.

Qualquer uma ou mais das dosagens e esquemas de dosagem específicos dos compostos da presente invenção também pode ser aplicável a qualquer um ou mais dos agentes terapêuticos a serem usados no tratamento combinado (aqui depois referido como o "segundo agente terapêutico").

25 Além disso, a dosagem e esquema de dosagem específicos desse segundo agente terapêutico podem ainda variar e a dose ótima, esquema de dosagem e via de administração serão determinados baseado no segundo agente terapêutico específico que está sendo usado. Naturalmente, a via de administração dos compostos da presente invenção é independente da via de

administração do segundo agente terapêutico. Em uma modalidade, a administração de um composto da presente invenção é administração oral. Em outra modalidade, a administração de um composto da presente invenção é administração intravenosa. Assim, de acordo com essas modalidades, um composto da presente invenção é administrado oral ou intravenosamente e o segundo agente terapêutico pode ser administrado oralmente, parenteralmente, intraperitonealmente, intravenosamente, intra-arterialmente, transdermicamente, sublingualmente, intramuscularmente, retalmente, transbucalmente, intranasalmente, lipossomicamente, via inalação, vaginalmente, intra-ocularmente, via distribuição local através de um cateter ou stent, subcutaneamente, intra-adiposalmente, intra-articularmente, intratecalmente ou em uma forma de dosagem com liberação lenta.

Além disso, um composto da presente invenção e o segundo agente terapêutico podem ser administrados através do mesmo modo de administração, isto é, ambos os agentes administrados, por exemplo, oralmente, através de IV. Contudo, também está dentro do escopo da presente invenção administrar um composto da presente invenção através de um modo de administração, por exemplo, oral, e administrar o segundo agente terapêutico através de outro modo de administração, por exemplo, IV ou qualquer um daqueles modos de administração descritos aqui acima.

Esses e outros aspectos da invenção se tornarão evidentes a partir dos ensinamentos contidos aqui.

## **ENSAIOS**

Os compostos da presente invenção descritos nos Exemplos foram testados através dos ensaios descritos abaixo e descobriu-se que têm atividade inibitória de MET. Outros ensaios são conhecidos na literatura e poderão ser prontamente realizados por aqueles habilitados na técnica (veja, por exemplo, Publicações de Pedido de Patente U.S. US 2005/0075340 A1, 7 de Abril de 2005, páginas 18-19; e Publicação PCT WO 2005/028475, 31 de

Março de 2005, páginas 236-248).

### **I. Ensaios de cinase *in vitro***

Domínios citosólicos rotulados por GST recombinantes de c-Met humano e outras tirosina cinases de receptor, incluindo c-Met de camundongo, Ron humano, KDR, IGFR, EGFR, FGFR, Mer, TrkA e Tie2, foram usados para determinar se os compostos da presente invenção modulam as atividades enzimáticas dessas cinases.

Domínios citosólicos rotulados por GST recombinantes solúveis de c-Met e outras tirosina cinases de receptor são expressos em um sistema de baculovírus (Pharmlngen) de acordo com um protocolo recomendado pelo fabricante. O c-DNA que codifica cada domínio citosólico é subclonado em um vetor de expressão de baculovírus (pGcGHLT-A, B ou C, Pharmlngen) contendo uma tag de 6x histidina em rede e uma tag de GST. A estrutura de plasmídeo resultante e DNA de baculovírus BaculoGold (Pharmlngen) são usados para co-transfectar células de inseto Sf9 ou Sf21. Após confirmar a expressão de fusão de cinase Rotulada por GST, um estoque de baculovírus recombinante de alta titulação é produzido, condições para expressão são otimizadas e uma expressão gradual de fusão de KDR-GST de rato é realizada. A cinase de fusão é, então, purificada do lisato de células de inseto através de cromatografia por afinidade usando agarose de glutationa (Pharmlngen). A proteína purificada é submetida à diálise contra glicerol a 50%, DTT a 2 mM, Tris-HCl a 50 mM (pH de 7,4) e armazenada a -20 °C. As concentrações de proteína das proteínas de fusão são determinadas usando o Coomassie Plus Protein Assay (Pierce) com BSA como padrão.

As atividades de cinase de c-Met e outras cinases são medidas usando uma versão modificada do ensaio de tirosina cinase tempo-decomposta homogêneo descrito por Park e colaboradores (1999, *Anal. Biochem.* 269: 94-104).

O procedimento para determinação da potência de um

composto para inibir cinase de c-Met compreende as seguintes etapas:

1. Preparar soluções de composto diluídas serialmente 3 vezes em sulfóxido de dimetila (DMSO) a 100% a 20X as concentrações finais desejadas em uma lâmina com 96 cavidades.
- 5           2. Preparar uma mistura de reação mestre contendo  $MgCl_2$  a 6,67 mM, NaCl a 133,3 mM, Tris-HCl a 66,7 mM (pH de 7,4), BSA a 0,13 mg/ml, ditioneitol a 2,67 mM, c-Met recombinante a 0,27 nM e substrato de peptídeo sintético biotilado a 666,7 nM (biotina-ahx-EQEDEPEGDYFEWLE-CONH<sub>2</sub>) (SEQ.ID.NO.: 1).
- 10           3. Em uma lâmina de ensaio preta, adicionar 2,5  $\mu$ l de solução de composto (ou DMSO) e 37,5  $\mu$ l de mistura de reação mestre por cavidade. Iniciar a reação de cinase através da adição de 10  $\mu$ l de MgATP a 0,25 mM por cavidade. Permitir que as reações processem durante 80 min em temperatura ambiente. As condições finais para uma reação são c-Met a 0,2  
15 nM, substrato a 0,5  $\mu$ M, MgATP a 50  $\mu$ M,  $MgCl_2$  a 5 mM, NaCl a 100 mM, DTT a 2 mM, BSA a 0,1 mg/ml, Tris a 50 mM (pH de 7,4) e DMSO a 5%.
- 20           4. Parar a reação de cinase com 50  $\mu$ l de tampão de Término/Deteção contendo EDTA a 10 mM, HEPES a 25 mM, TRITON X-100 a 0,1%, anticorpo anti-fosfotirosina rotulado com quelato de Eu PY20 a  
0,126  $\mu$ g/ml (cat. # AD0067, PerkinElmer) e 45  $\mu$ g/ml de conjugado de Estreptavidina-aloficocianina (cat. # PJ25S, Prozyme).
5. Ler os sinais de HTRP em uma leitura Victor (PerkinElmer) no modo HTRF após 60 min.
- 25           6. A  $IC_{50}$  é determinada adaptando-se a relação observada entre a concentração de composto e o sinal de HTRF com uma equação logística de 4 parâmetros.

Essencialmente o mesmo procedimento foi usado para determinar a potência de compostos para inibir a c-Met de camundongo, Ron humana, KDR, IGFR, EGFR, FGFR, Mer, TrkA e Tie2, exceto que a

concentração de enzima variava em ensaios individuais (c-Met de camundongo a 0,2 nM, Ron a 2,5 nM, KDR a 8 nM; IGFR a 0,24 nM; EGFR a 0,24 nM; FGFR a 0,14 nM; Mer a 16 nM; TrkA a 8 nM; Tie2 a 8 nM).

Os compostos 3 a 54 nos Exemplos foram testados no ensaio acima e verificou-se que tinham uma  $IC_{50} < 50 \mu M$ .

## **II. Ensaio de auto-fosforilação de c-Met baseado em célula**

Um ensaio ELISA em sanduíche é usado para avaliar a auto-fosforilação de MET em células de câncer gástrico MKN45 no qual o MET é constitutivamente ativado. Resumidamente, uma monocamada de células foi pré-tratada com compostos ou carreador e, então, submetida à lise. O MET em um lisato de células foi capturado por um anticorpo anti-MET imobilizado sobre uma superfície plástica. Um anticorpo anti-fosfotirosina genérico ou um dos vários anticorpos anti-fosfo-MET específicos é, então, deixado se ligar ao MET capturado e é detectado usando anticorpo secundário HRP-conjugado.

O procedimento para determinação da potência de um composto para inibir a auto-fosforilação de MET em células MKN45 compreende as seguintes etapas:

### **Dia 1**

1. Revestir uma lâmina para ELISA com 96 cavidades durante a noite a 4 °C com 100  $\mu l$ /cavidade de solução de anticorpo de captura a 1  $\mu g/ml$  (Af276, R&D).

2. Cultivar uma lâmina de cultura com 96 cavidades distinta com células MKN45 a 90.000 células/cavidade em 0,1 ml de meio de crescimento (RPMI 1640, FBS a 10%, 100  $\mu g/mL$  de Pen-Strep, 100  $\mu g/mL$  de L-glutamina e HEPES a 10 mM) e cultivar durante a noite a 37 °C/5% de  $CO_2$  até 80-90% de confluência.

### **Dia 2**

1. Lavar a lâmina para ELISA 4 X com 200  $\mu l$ /cavidade de tampão de lavagem (TBST + BSA a 0,25%). Incubar a lâmina para ELISA

com 200 µl/cavidade de tampão de bloqueio (TBST + BSA a 1,5%) durante 3-5 horas em RT.

2. Preparar uma série de diluições de média duração de 200X composto em DMSO. Diluir a série para 10X com meio de ensaio (RPMI 1640, FBS a 10% e HEPES a 10 mM).

3. Adicionar 10X soluções de composto (11 µl/cavidade) à lâmina de cultura contendo células MKN45. Incubar a lâmina a 37 °C/5% de CO<sub>2</sub> durante 60 min.

4. Submeter as células à lise com 100 µl/cavidade de tampão de lise (Tris a 30 mM, pH de 7,5, EDTA a 5 mM, NaCl a 50 mM, pirofosfato de sódio a 30 mM, NaF a 50 mM, Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> a 0,5 mM, bisperoxo(1,10-fenantrolina)-oxovanadato de potássio a 0,25 mM, NP40 a 0,5%, Triton X-100 a 1%, glicerol a 10% e um coquetel de inibidor de protease) a 4 °C durante 90 min.

5. Remover o tampão de bloqueio da lâmina para ELISA, lavar a lâmina 4X com 200 µl/cavidade de tampão de lavagem. Transferir 90 µl/cavidade de lisato de células MKN45 da lâmina de cultura para a lâmina para ELISA. Incubar a lâmina vedada a 4 °C com ligeira agitação durante a noite.

### 20 **Dia 3**

1. Lavar as lâminas para ELISA 4 vezes com 200 µl/cavidade de tampão de lavagem.

2. Incubar com 100 µl/cavidade de anticorpo de detecção primário (1 µg/ml em TBST + BSA a 1%) durante 1,5 h oras em temperatura ambiente. Os seguintes anticorpos primários foram usados: 4G10 da UpState, anti-pMet(1349) e anti-pMet(1369), ambos da Biosource.

3. Lavar as lâminas para ELISA 4 vezes com tampão de lavagem. Adicionar 100 µl/cavidade de anticorpo secundário (IgG-HRP anti-camundongo a 1:1000 diluída em TBST + BSA a 1% para 4G10 ou IgG-HRP

anti-coelho a 1:1000 para anti-pMet(1349) e anti-pMet(1365)). Incubar em temperatura ambiente com ligeira agitação durante 1,5 horas. Lavar 4X com 200 ul/cavidade de tampão de lavagem.

4. Adicionar 100 µl/cavidade de reagente Quanta Blu (Pierce) e incubar em temperatura ambiente durante 8 minutos. Ler a fluorescência (comprimento de onda de excitação: 314 nm, comprimento de onda de emissão: 425 nm) sobre uma leitora para lâmina Spectramax Gemini EM (Molecular Devices).

5. A  $IC_{50}$  é calculada adaptando-se a relação entre a concentração de composto e o sinal de fluorescência com uma equação logística de 4 parâmetros.

### **III. Ensaio de proliferação/viabilidade de células MKN45**

Células de câncer gástrico humano MKN45 são conhecidas por superexpressar constitutivamente c-met ativada. Descobriu-se que inativação parcial SiRNA-mediado da c-Met induz à inibição pronunciada de crescimento e apoptose em células MKN45, sugerindo um papel vital da c-Met nessa linhagem de células. O ensaio descrito aqui mede o efeito de inibidores de c-Met sobre a proliferação/viabilidade de células MKN45. O procedimento para determinação da potência de um composto para inibir a proliferação/viabilidade de células MKN45 compreende as seguintes etapas:

No dia 1, células MKN45 em lâminas a 3000 células/95 µl de meio (RPMI/FCS a 10%, HEPES a 100 mM, penicilina e estreptomicina) por cavidade em uma lâmina com 96 cavidades. Manter a lâmina em uma incubadora a 37 °C/5% de CO<sub>2</sub>. Preparar soluções de composto diluídas serialmente 3 vezes a 1000X das concentrações finais desejadas em DMSO.

No dia 2, preparar soluções de composto a 50X através de diluição das soluções de composto 1000X com o meio. Adicionar 5 µl de solução de composto a 20X por cavidade à cultura de células MKN45 descrita acima. Retornar a lâmina para a incubadora.

No dia 5, adicionar 50 µl de tampão de lise (ViaLight Reagents Kit, Catálogo No. LT07-221, Cambrex): por cavidade. Submeter as células à lise em temperatura ambiente durante 15 minutos. Então, adicionar 50 µl de reagente de detecção (ViaLight Reagents Kit) e incubar durante 3 minutos. A lâmina é lida sobre um TOPCOUNT (PerkinElmer) no modo de luminescência. A IC<sub>50</sub> é calculada adaptando-se a relação entre a concentração de composto e o sinal de luminescência com uma equação logística de 4 parâmetros.

#### **IV. Ensaio de migração celular induzida por HGF**

10 A migração induzida por HGF de células de câncer pancreático HPAF foi avaliada usando lâminas BD Falcon Fluoroblock 96-Multiwell Insert (Cat # 351164, BD Discovery Labware). A lâmina consiste de cavidades, cada uma das quais é dividida por uma membrana microporosa em câmaras superiores e inferiores. Células de câncer pancreático são colocadas por cima da membrana e migram para baixo da membrana em resposta ao quimio-atraente adicionado à câmara inferior. As células sobre o lado de baixo da membrana são rotuladas com um corante fluorescente e detectadas através de uma leitora de fluorescência para lâmina. O procedimento para determinação da potência de um composto para inibir a migração celular compreende as seguintes etapas:

- 20 1. Preparar soluções de composto de teste com concentrações finais de 1000X em DMSO a 100%.
2. Diluir as soluções acima 50X com DMEM/FCS a 10% para obter soluções de composto com concentrações finais de 20X.
- 25 3. Encher cada câmara inferior de uma lâmina Fluoroblock 96-Multiwell Insert com 180 µl de DMEM/FCS a 10% e colocar 8.000 células de câncer pancreático em 50 µl de DMEM/FCS a 10% em cada câmara superior.
4. 1-2 horas após colocação na lâmina, adicionar 2,5 µl e 10 µl de uma solução de composto a 20X às câmaras inferior e superior,

respectivamente. Incubar a lâmina a 37 °C durante 60 min e, então, adicionar HGF concentrado à câmara inferior até uma concentração final de HGF de 15 ng/ml. As lâminas com inserto são incubadas durante a noite durante 20 horas.

5                    5. Uma alíquota de corante Calceína concentrado (Molecular Probes) é adicionada a cada câmara inferior para proporcionar uma concentração final de corante de 5 µg/ml e as células são rotuladas durante 1 hora. Lavar cada câmara inferior com 200 µl de DMEM/FCS a 10%.

10                   6. Ler a fluorescência sobre uma leitora Victor (PerkinElmer) no modo de leitura inferior (comprimento de onda de excitação: 485 nm, comprimento de onda de emissão: 535 nm).

7. A  $IC_{50}$  é calculada adaptando-se a relação entre concentração de composto e sinal de fluorescência com uma equação logística de 4 parâmetros.

## 15    **EXEMPLOS**

Os Exemplos proporcionados se destinam a auxiliar em uma compreensão da invenção. Materiais, espécies e condições empregados se destinam a ser ilustrativos da invenção e não limitativos do escopo razoável da mesma.

### 20    **Exemplo 1**

**Etapa 1:** Cloreto de 2-[(E/Z)-2-(4-bromofenil)vinil]-3-carbóxi-5-cloropiridínio

25                    Terc-butóxido de potássio (solução a 1M em THF, 60 mL, 60 mmoles) foi adicionado a uma solução de 4-bromobenzaldeído (5,6 g, 30 mmoles) e 5-cloro-2-metilnicotinato de metila (Marcoux, J.-F.; Marcotte, F.-A.; Wu, J.; Dormer, P.G.; Davies, L.W.; Hughes, D.; Reider, P.J. J. Org. Chem. 2001, 66, 4194-4199) (5,6 g, 30 mmoles) em 200 mL THF a 0°C. A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 12 horas. A pasta de reação foi concentrada para proporcionar sólidos amarelo/laranja,

então, 50 mL de água e 50 mL de HCl a 6N foram adicionados. Após agitação da pasta resultante durante 30 minutos, 200 mL de EtOH foram adicionados e a pasta foi agitada durante 4 horas. A pasta foi filtrada e seca a fim de proporcionar o composto do título.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  8,76 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,60-7,54 (m, 4H). LRMS (APCI) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrClNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 338,0; encontrado 337,9.

**Etapa 2:** 7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (Composto 1)

Cloreto de 2-[(*E/Z*)-2-(4-bromofenil)vinil]-3-carbóxi-5-cloropiridínio (11,2 g, 29,9 mmoles) foi adicionado a 50 mL de ácido polifosfórico e aquecido para 200 $^{\circ}\text{C}$ . Após 12 horas, a solução foi entornada em gelo e 250 mL de solução de hidróxido de sódio a 5N, então, solução de hidróxido de sódio a 5N foi adicionada para ajustar o pH para 10. A mistura foi diluída em 2 L de diclorometano, 100 g de Celite foram adicionados e a suspensão foi agitada durante 15 minutos. Os sólidos foram filtrados através de um funil de vidro sinterizado e descartados. A fase líquida foi entornada em um funil separatório e a camada orgânica foi isolada. A camada orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a fim de proporcionar o Composto 1.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,82 (d, 1H); 8,50 (d, 1H); 8,41 (d, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,20 (d, 1H). LRMS (APCI) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrClNO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 320,0; encontrado 320,0.

**Exemplo 2**

**Etapa 1:** 2-metil-5-fenilpiridina-3-carbotioato de S-(4-metilfenila)

A uma solução a 0 $^{\circ}\text{C}$  de ácido 2-metil-5-fenilnicotínico (100 mg, 0,40 mmoles) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) foi adicionado cloreto de oxalila (344  $\mu\text{L}$ , 4,0 mmoles). A mistura foi agitada a 40 $^{\circ}\text{C}$ . Após 3 horas, a mistura foi concentrada até secagem, dissolvida em benzeno (2x5 mL) e concentrada novamente. Após dissolução do resíduo bruto em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) a 0 $^{\circ}\text{C}$ ,

piridina (1 mL, 0,92 M em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 4-dimetilaminopiridina (10 mg, 0,08 mmoles) e 4-metiltiofenol (60 mg, 0,48 mmoles) foram adicionados. A mistura foi, então, deixada aquecer para a temperatura ambiente. Após agitação durante 2 horas, a mistura foi diluída com EtOAc, lavada com em HCl, salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia rápida (gradiente de hexanos/EtOAc a 100-80%) a fim de proporcionar o composto do título. LRMS (APCI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 320,1; encontrado 320,1.

**Etapa 2:** 2-[(2-metil-5-fenilpiridin-3-il)carbonil]benzaldeído

2-metil-5-fenilpiridina-3-carboxilato de S-(4-metilfenila) (100 mg, 0,31 mmoles), tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (89,6 mg, 0,47 mmoles),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3\text{CHCl}_3$  (26 mg, 0,025 mmoles), tri-2-furilfosfina (17,3 mg, 0,074 mmoles) e ácido 2-formilfenilborônico (51,7 mg, 0,34 mmoles) foram combinados em um frasco seco. O frasco foi purgado com argônio e 3,0 mL de THF foram adicionados. Argônio foi borbulhado através da solução durante 5 minutos e a solução foi agitada e aquecida para  $50^\circ\text{C}$ . Após 18 horas, a mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com em HCl, salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, concentrada e purificada através de cromatografia rápida (gradiente de hexanos/EtOAc a 100-70%) a fim de proporcionar o composto do título. LRMS (APCI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 302,1; encontrado 302,1.

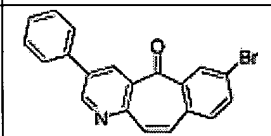
**Etapa 3:** 3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona

Um frasco foi carregado com 2-[(2-metil-5-fenilpiridin-3-il)carbonil]benzaldeído (6,2 mg, 0,02 mmoles) e MeOH (1 mL). LiHMDS (25  $\mu\text{l}$ , 1,0 M em THF) foi adicionado e o vaso foi aquecido no microondas da série Biotage Initiator durante 30 min. a  $100^\circ\text{C}$ . A mistura foi, então, diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura, então, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . A solução foi concentrada *in vacuo* e purificada através de HPLC de fase reversa ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$  a 0-100% com um modificador de TFA a 0,1%) a fim

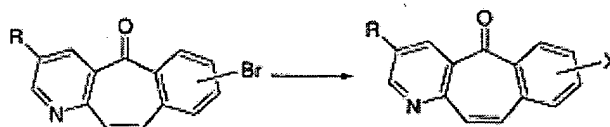
de proporcionar o composto do título.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,15 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,66 (t, 1H), 7,54 (t, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (d, 1H). LRMS (APCI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 284,1; encontrado 283,8.

5 Os compostos a seguir foram feitos utilizando os procedimentos experimentais descritos acima, mas usando os ácidos 2-formilfenilborônico apropriadamente substituídos, os quais foram preparados de acordo com métodos da literatura.

**Tabela 1**

Comp. #	Estrutura	Nome	MS (M+1)
2		7-bromo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona	Calc. 362,0 $(\text{M}+\text{H})^+$ ; encontrado 362,0 $(\text{M}+\text{H})^+$

10 **Esquema 1**



**Exemplo 3**

3-cloro-7-[(2,4-dimetóxi)benzil)amino]-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona.

7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (3,0 g, 9,40 mmoles), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio(0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba}_3)$ ) (43 mg, 0,047 mmoles), *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaptila (BINAP) (88 mg, 0,141 mmoles) e terc-butóxido de sódio (1,08 g, 11,3 mmoles) foram combinados em um frasco seco através do qual argônio foi purgado. O frasco foi carregado com 100 mL de dioxano seco, 2,4-dimetóxi)benzilamina (1,41 mL, 9,40 mmoles) foi adicionada e a mistura foi purgada com argônio durante 5 minutos. A reação foi aquecida para  $100^\circ\text{C}$  e agitada sob argônio. Após 2 h, a reação foi concentrada e dissolvida em 400 ml de acetato de etila e lavada com 100 mL de solução saturada aquosa de cloreto de amônio. A camada orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada.

Os sólidos resultantes foram transformados em pasta em 50 mL de metanol quente, então, deixada esfriar para a temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados e secos a fim de proporcionar o composto do título. LRMS (APCI) calculado para  $C_{23}H_{20}ClN_2O_3$   $[M+H]^+$ , 407,1; encontrado 407,1.

#### 5 Exemplo 4

7-amino-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona

#### Método A:

7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-6]piridin-5-ona (1,05 g, 3,30 mmoles),  $Pd_2(dba)_3$  (8 mg, 0,00825 mmoles), BINAP (15 mg, 0,0248 mmoles) e benzofenona imina (0,662 mL, 3,95 mmoles) foram combinados em um frasco seco. O frasco foi carregado com 40 mL de tolueno seco, seguido por terc-butóxido de sódio (0,444 g, 4,62 mmoles). Argônio foi borbulhado através da solução durante 5 minutos. A solução de reação foi aquecida para 110<sup>0</sup>C e agitada sob argônio. Após 2,5 horas, a reação foi concentrada, 20 mL de THF e 1 mL de ácido clorídrico a 6N foram adicionados e a solução resultante foi agitada. Após 2 horas, a solução foi entornada em 300 mL de acetato de etila, 100 mL de bicarbonato de sódio saturado e 200 mL de água. A camada orgânicas foram separadas, secas com sulfato de magnésio, filtradas, concentradas e purificadas através de cromatografia rápida em coluna (gradiente de acetato de etila/hexanos a 0-30%) a fim de proporcionar o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,77 (d, 1H); 8,55 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,44 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,14 (d, 1H); 7,01 (dd, 1H); 4,15 (s, 2H). LRMS (APCI) calculado para  $C_{14}H_{10}ClN_2O$   $[M+H]^+$ , 257,0; encontrado 257,1.

#### 25 Método B:

3-cloro-7-[(2,4-dimetóxi)benzil]amino]-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (1,1 g, 2,7 mmoles) foi dissolvido em 8 mL metanol e 30 mL de diclorometano. Então, 10 mL de ácido trifluoroacético foram adicionados e a solução foi agitada em temperatura ambiente. Após 1 hora, a

reação foi concentrada, dissolvida em 500 mL de acetato de etila e lavada com 200 mL de bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio, filtrada e purificada através de cromatografia rápida em coluna (gradiente de metanol/diclorometano a 0-10%) e HPLC de fase reversa (gradiente de acetonitrila/água a 20-100%, modificador de ácido trifluoroacético a 0,1%) a fim de proporcionar o composto do título. LRMS (APCI) calculado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup>, 257,0; encontrado 257,1.

### Exemplo 5

10 N-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)metano-sulfonamida

#### Método A:

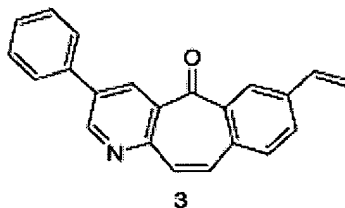
7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (5,00 g, 15,7 mmoles), metil sulfonamida (1,49 g, 15,7 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,714 g, 0,78 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino) xanteno (XANTPHOS) (1,36 g, 2,35 mmoles) e carbonato de céσιο (15,3 g, 47,0 mmoles) foram adicionados a um frasco seco através do qual argônio foi purgado. O frasco foi carregado com 100 mL de dioxano seco e argônio foi borbuhlado através da solução durante 10 minutos. A mistura de reação foi aquecida para 95°C e agitada sob argônio. Após 12 horas, a mistura de reação foi concentrada e dissolvida em 2000 mL de acetato de etila e 1000 mL de água. A camada orgânica foi separada e lavada com 500 mL de salmoura, seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. Os sólidos resultantes foram dissolvidos em 150 mL de uma mistura a 3:1 de diclorometano quente/metanol e deixada esfriar para a temperatura ambiente com agitação. Após 3 h, 150 mL de hexanos foram adicionados e a pasta resultante foi deixada agitar. Após 12 horas, mais 50 mL de hexanos foram adicionados. Após 4 horas, os sólidos foram filtrados e secos a fim de proporcionar o composto do título.

**Método B:**

7-amino-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (0,70 g, 2,7 mmoles), trietilamina (0,83 mL, 5,94 mmoles) e cloreto de metano-sulfonila (0,42 mL, 5,4 mmoles) foram adicionados a 40 mL de diclorometano e esfriados para 0°C. A solução foi agitada e deixada aquecer para a temperatura ambiente. Após 1 hora, a reação foi resfriada rapidamente com solução saturada de bicarbonato de sódio e agitada. Após 30 minutos, a mistura de reação foi entornada em 300 mL de acetato de etila e 250 mL de água. A camada orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a fim de proporcionar N,N-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)bis-metano-sulfonamida bruta.

A N,N-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)bis-metano-sulfonamida bruta (1,1 g, 2,7 mmoles) foi dissolvida em 150 mL de metanol, então, 5 mL de solução de hidróxido de sódio a 5N foram adicionados e a solução foi agitada em temperatura ambiente. Após 1 hora, a solução de reação foi parcialmente concentrada e dissolvida em 250 mL de acetato de etila, 150 mL de água e 50 mL de solução saturada aquosa de cloreto de amônio. A camada orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a fim de proporcionar o composto do título.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (d, 1H); 8,54 (d, 1H); 7,98 (d, 1H); 7,70 (dd, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 6,78 (s, 1H); 3,12 (s, 3H). LRMS (APCI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>, 335,0; encontrado 335,1.

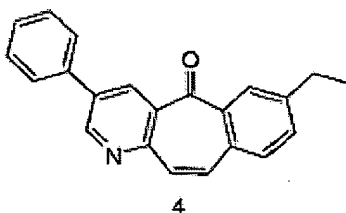
**Exemplo 6**

25 3-fenil-7-vinil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona

Um tubo de ensaio adaptado com um septo revestido de Teflon

foi carregado com composto 2 (100,0 mg, 0,276 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10 mg, 0,014 mmoles), tri-n-butilvinilestanho (0,089 mL, 0,30 mmoles) e 3 mL de dioxano. A mistura foi purgada com Ar durante 10 min, então, aquecida para 95 °C durante a noite. A solução foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, então, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A solução foi concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia rápida em coluna (gradiente de EtOAc/hexanos a 10-70%) a fim de proporcionar um sólido branco. Esse sólido foi dissolvido em 10 mL de uma mistura a EtOAc/diclorometano/água a 1:1:1 e 82 mg de CsF foram adicionados. Após 2h, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com EtOAc e a camada orgânica seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A solução foi concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia rápida em coluna (gradiente em etapas de EtOAc/hexanos a 0-10-20-100%) a fim de proporcionar o composto do título 3. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,14 (s, 1H); 8,78 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 7,75-7,78 (m, 1H); 7,70-7,74 (m, 2H); 7,59 (d, 1H); 7,50-7,55 (m, 2H); 7,40-7,47 (m, 2H); 7,30 (d, 1H); 6,85 (dd, 1H); 5,95 (d, 1H); 5,43 (d, 1H). LRMS (APCI) calculado para (C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>NO) [M+H]<sup>+</sup>, 310,1; encontrado 310,2.

### Exemplo 7



### 7-etil-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona

Um frasco foi carregado composto 3 (20,0 mg, 0,065 mmoles), 8 mg de paládio sobre carbono a 10%, 3 mL de EtOH, 3 mL de EtOAc e 0,5 mL de em HCl. O frasco foi adaptado com um registro de três vias com um balão de hidrogênio, então, evacuado e submetido a fluxo com hidrogênio quatro vezes. Após 1 h, a mistura de reação foi filtrada através de um filtro com seringa de Náilon de 0,45μ, concentrada *in vacuo* e purificada através de HPLC de fase reversa (CH<sub>3</sub>CN/água a 20-100% com um modificador de TFA

a 0,1%) a fim de proporcionar o composto do título 4.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,13 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,70-7,73 (m, 2H); 7,49-7,55 (m, 4H); 7,42-7,46 (m, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,28 (d, 1H); 2,81 (q, 2H); 1,31 (t, 3H). LRMS (APCI) calculado para  $(\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO})$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 312,1; encontrado 312,2.

### Exemplo 8

**Etapa 1:** Ácido (3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)borônico

7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (1,00 g, 3,12 mmoles),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,146 g, 0,16 mmoles), triciclohexilfosfina (0,104 g, 0,37 mmoles), bis(pinacolato)diboro (0,87 g, 3,43 mmoles) e acetato de potássio (0,61 g, 6,23 mmoles) foram misturados em um frasco seco através do qual argônio foi purgado. O frasco foi carregado com 40 mL de dioxano seco e argônio foi borbulhado através da solução durante 15 minutos. A reação foi aquecida para  $95^\circ\text{C}$  e agitada sob argônio. Após 6 h, a mistura de reação foi entornada em 500 mL de acetato de etila e 100 mL de cloreto de amônio aquoso saturado. A camada orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a fim de proporcionar o composto do título. LRMS (APCI) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BCINO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 286,0; encontrado 286,1.

**Etapa 2:** 3-cloro-7-hidróxi-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona

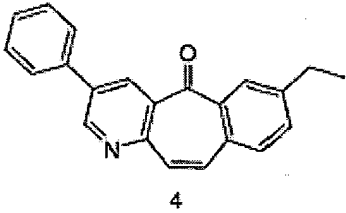
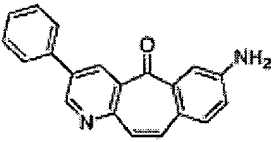
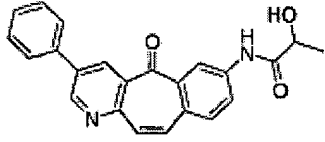
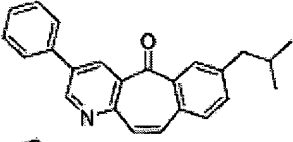
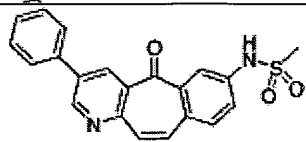
Ácido (3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)borônico (1,00 g, 3,5 mmoles) foi dissolvido em uma solução a  $0^\circ\text{C}$  de 25 mL de THF, 25 mL de água, 0,5 mL de ácido acético e 0,5 mL de peróxido de hidrogênio a 30% (peso/peso). A solução foi agitada e deixada aquecer para a temperatura ambiente. Após 6 h, a mistura de reação foi parcialmente concentrada e dissolvida em 500 mL de acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água (2 x 100 mL), seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a fim de proporcionar sólidos. Os sólidos foram dissolvidos em

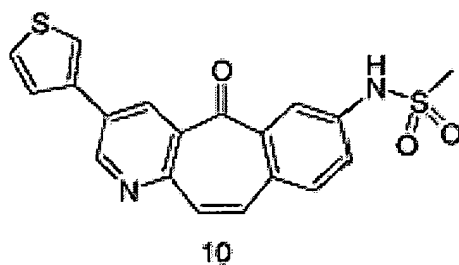
20 mL de diclorometano e 60 mL de hexanos e agitados à medida que os sólidos cristalizavam da solução. Após 2 horas, os sólidos cristalinos foram filtrados e secos a fim de proporcionar o composto do título.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  10,50 (s, 1H); 8,93 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,12 (d, 1H). LRMS (APCI) calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 258,0; encontrado 258,1.

Os compostos a seguir foram feitos de acordo com o Esquema

1. Modificações adicionais foram empregadas no preparo de alguns dos compostos.

10 **Tabela 2**

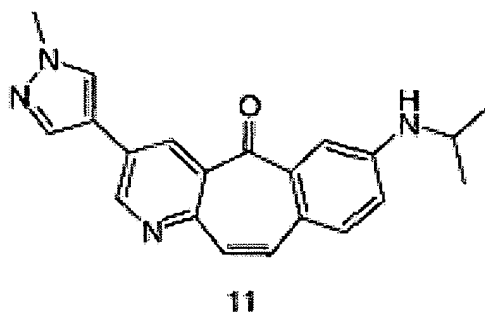
Comp. #	Estrutura	Nome	MS (M+1)
5		7-[(2,4-dimetóxilbenzil)amino]-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona	Calc. 449,2 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 449,2 (M+H) <sup>+</sup>
6		7-amino-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona	Calc. 299,1 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 299,1 (M+H) <sup>+</sup>
7		2-hidroxi-N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)propanamida	Calc. 371,1 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 371,1 (M+H) <sup>+</sup>
8		7-isobutil-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona	Calc. 340,2 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 340,2 (M+H) <sup>+</sup>
9		N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)metano-sulfonamida	Calc. 377,1 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 377,1 (M+H) <sup>+</sup>

**Exemplo 9**

N-[5-oxo-3-(3-tienil)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida

N-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)metano-sulfonamida (0,100 g, 0,30 mmoles), ácido 3-tienilborônico (0,077 g, 0,60 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (10 mg, 0,009 mmoles) e carbonato de potássio (0,124 g, 0,90 mmoles) foram combinados em um frasco seco. O frasco foi purgado com argônio e 5 mL de dioxano seco foram adicionados. Argônio foi borbulhado através da solução durante 5 minutos e a solução foi agitada e aquecida para 100°C. Após 12 horas, a mistura de reação foi entornada em 100 mL de acetato de etila, 100 mL de água e 25 mL de cloreto de amônio saturado. A camada orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio, filtrada, concentrada e purificada através de HPLC de fase reversa (gradiente de acetonitrila/água a 30-100%, modificador de ácido trifluoroacético a 0,1%) a fim de proporcionar o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 10,40 (s, 1H); 9,34 (d, 1H); 8,70 (d, 1H); 8,28 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,73 (m, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,26 (d, 1H); 3,08 (s, 3H). LRMS (APCI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>, 383,0; encontrado 383,1.

20 **Exemplo 10**



7-(isopropilamino)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona

3-cloro-7-(isopropilamino)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (0,030 g, 0,09 mmoles), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0,004 g, 0,004 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazola (0,039 g, 0,19 mmoles), fluoreto de potássio (0,018 g, 0,316 mmoles) e tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfônio (0,003 g, 0,009 mmoles) foram combinados em um tubo de microondas. O tubo foi purgado com argônio e 2 mL de DMF seca foram adicionados. A solução foi agitada e aquecida para 180<sup>0</sup>C no microondas da série Biotage Initiator. Após 30 minutos, cloreto de amônio saturado foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, concentrada *in vacuo* e purificada através de HPLC de fase reversa (gradiente de acetonitrila/água a 20-70%, modificador de ácido trifluoroacético a 0,05%) a fim de proporcionar o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (d, 1H); 8,64 (bs, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,14 (m, 2H); 6,85 (dd, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,76 (septeto, 1H); 1,22 (d, 6H). LRMS (APCI) calculado para (C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O) [M+H]<sup>+</sup>, 345,2; encontrado 345,2.

20 **Exemplo 11**

N,N-dimetil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il]etanamina

4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazola (0,250 g, 1,29 mmoles), cloreto de etil dimetilamino (0,37 g, 2,58 mmoles) e carbonato de potássio (0,534 g, 3,87 mmoles) foram dissolvidos em 3 mL de dimetilformamida seca. A mistura de reação foi aquecida em um microondas da série Biotage Initiator a 190<sup>0</sup>C durante 1 hora. A mistura de reação foi entornada em 300 mL de acetato de etila e 50 de mL salmoura. A camada orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada a

fim de proporcionar o composto do título.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 4,22 (t, 2H); 2,94 (s, 3H); 2,86 (s, 3H); 2,74 (t, 2H); 1,29 (s, 12 H).

### Exemplo 12

5  $\text{N}'$ -(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)-N-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metil-sulfamida (Composto 12)

#### **Etapa 1:** (1,4-dioxan-2-ilmetil)metilcarbamato de benzila

10 Hidrocloro de 1-(1,4-dioxan-2-il)-N-metilmetanamina (4,83 g, 29 mmoles) foi dissolvido em 100 mL de diclorometano. cloridocarbonato de benzila (4,9 mL, 35 mmoles) e trietilamina (10 mL, 72 mmoles) foram adicionados. A solução foi agitada em temperatura ambiente. Após 12 horas, a solução foi concentrada, então, diluída com acetato de etila e lavada com bicarbonato de sódio saturado e água. A camada orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio, filtrada, concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia em sílica (gradiente de acetato de etila/hexanos a 0-100%) a fim de proporcionar o composto do título (mistura racêmica).

20 A mistura racêmica (6,35 g) foi dissolvida em 24 mL de heptano e 8 mL de isopropanol. O material foi decomposto sobre uma coluna AD quiral (isopropanol/heptano a 15%) a fim de proporcionar 2,9 g de enantiômero A [ $\tau_R$ : 9,43 min (HPLC analítica quiral, coluna AD, 0,46 cm x 25 cm id, isopropanol/heptano a 15%, isocrático, taxa de fluxo = 0,75 mL/min)] e 2,9 g de enantiômero B [ $\tau_R$ : 10,92 min (HPLC analítica quiral, coluna AD, 0,46 cm x 25 cm id, isopropanol/heptano a 15, isocrático, taxa de fluxo = 0,75 mL/min)]. LRMS (APCI) calculado para ( $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ ) 25 [M+H] $^+$ , 266,1; encontrado, 266,2.

#### **Etapa 2:** [(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]metilcarbamato de benzila

(1,4-dioxan-2-ilmetil)metilcarbamato de benzila (Enantiômero A, 2,9 g, 10,9 mmoles) foi dissolvido em 50 mL de etanol seco. Paládio sobre carbono a 10% (peso/peso) (0,29 g) e 1,0 mL de HCl a 10N foram

adicionados. O frasco foi vedado e submetido a fluxo com hidrogênio. Solução agitada sob um balão de hidrogênio. Após 12 horas, a solução foi filtrada através de celite e concentrada *in vacuo* a fim de proporcionar o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sup>6</sup>-DMSO) δ 8,64 (s, 2H); 3,82-3,75 (m, 2H); 3,69 (d, 1H); 3,64 (d, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,44 (m, 1H); 3,22 (t, 1H); 2,94-2,84 (m, 2H); 2,51 (s, 3H).

**Etapa 3:** {[((2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil)(metil)amino]sulfonil} carbamato de terc-butila

Hidrocloreto de 1-(1,4-dioxan-2-il)-N-metilmetanamina (0,760 g, 4,55 mmoles), N-[1-{{(terc-butóxicarbonil)amino]sulfonil}piridin-4(1H)-ilideno]-N-metilmetanamínio (1,51 g, 5,00 mmoles) e trietilamina (1,55 mL, 11,4 mmoles) foram transformados em pasta em 50 mL de diclorometano e agitados em temperatura ambiente. Após 12 horas, a solução foi concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia em sílica (gradiente de acetato de etila/hexanos a 50-100%) a fim de proporcionar o composto do título. LRMS (APCI) calculado para (C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SNa) [M+Na]<sup>+</sup>, 333,1; encontrado, 333,1.

**Etapa 4:** Trifluoroacetato de {[((2R)1,4-dioxan-2-ilmetil)(metil)amino]sulfonil]amônio

{[(1,4-dioxan-2-ilmetil)(metil)amino]sulfonil} carbamato de terc-butila (1,25 g, 4,03 mmoles) foi dissolvido em 10 mL de diclorometano e 20 mL de ácido trifluoroacético e agitados em temperatura ambiente. Após 2 horas, a solução foi concentrada e submetida à azeotropia duas vezes com heptano a fim de proporcionar o composto do título. LRMS (APCI) calculado para (C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S) [M+H]<sup>+</sup>, 211,1; encontrado, 211,1.

**Etapa 5:** N-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)-N-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metil-sulfamida

7-bromo-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (1,41 g, 4,41 mmoles), trifluoroacetato de {[((2R)1,4-dioxan-2-

ilmetil)(metil)amino]sulfonil}amônio (1,30 g, 4,01 mmoles),  
tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0,183 g, 0,20 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-  
bis(difenilfosfino) xanteno (0,347 g, 0,60 mmoles) e carbonato de céσιο (3,91  
5 g, 12,0 mmoles) foram combinados em um frasco seco. 50 mL de dioxano  
seco foram adicionados e argônio foi borbulhado através da solução durante  
cinco minutos. A solução foi agitada e aquecida para 95<sup>o</sup>C. Após 2 horas, a  
solução foi concentrada *in vacuo*, diluída com acetato de etila e lavada com  
água e salmoura. A camada orgânica foi isolada, seca com sulfato de  
magnésio, filtrada, concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia  
10 em sílica (gradiente de acetato de etila/hexanos a 0-100%) a fim de  
proporcionar o composto do título. LRMS (APCI) calculado para  
(C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S) [M+H]<sup>+</sup>, 450,1; encontrado, 450,1.

### Exemplo 13

Síntese enantio-seletiva de [(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]metilcarbamato de  
15 benzila

#### Etapa 1: (2S)-2-[(benzilóxi)metil]-1,4-dioxano

(2R)-3-(benzilóxi)propano-1,2-diol (2,00 g, 11,0 mmoles) e  
brometo de tetrabutílamônio (708 mg, 2,20 mmoles) foram dissolvidos em  
50 mL de 1,2-dicloroetano, então, 50 mL de uma solução de hidróxido de  
20 sódio a 50% (peso/peso) foi adicionada rapidamente e a mistura foi  
aquecida para 50 °C. Após 18 h, mais 50 mL de 1,2-dicloroetano e 50 mL  
de solução de hidróxido de sódio a 50% (peso/peso) foram adicionados.  
Após 8 h, mais 50 mL de 1,2-dicloroetano foi adicionado. Após 72 h, a  
mistura foi diluída em dietil éter, lavada com água e salmoura, então, seca  
25 sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificada através de  
cromatografia rápida em coluna (sílica, acetato de etila/hexanos) a fim de  
proporcionar o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26-  
7,35 (m, 5H); 4,51-4,56 (m, 2H); 3,72-3,82 (m, 4H); 3,67-3,71 (m, 1H);  
3,58-3,64 (m, 1H); 3,38-3,48 (m, 3H).

**Etapa 2: [(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]metilcarbamato de benzila**

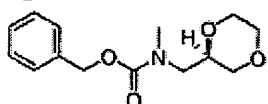
Um frasco de fundo redondo foi carregado com (2S)-2-[(benzilóxi)metil]-1,4-dioxano (1,77 g, 8,48 mmoles), 902 mg de Pd/C a 10% e 50 mL de etanol absoluto. Um registro três vias adaptado com um balão de hidrogênio foi afixado ao frasco, então, o frasco foi evaporado e enchido novamente com hidrogênio (4x) e agitado sob a atmosfera de hidrogênio durante a noite. A mistura foi filtrada através de Celite e concentrada a fim de proporcionar (2S)-1,4-dioxan-2-ilmetanol.

Um frasco de fundo redondo foi carregado com (2S)-1,4-dioxan-2-ilmetanol (115 mg, 0,973 mmoles), trietilamina (0,204 mL, 1,46 mmoles) e 5 mL de diclorometano, então, esfriado para -10 °C. Cloreto de metano-sulfonila (91 µL, 1,17 mmoles) foi adicionado através de uma seringa e a solução foi agitada durante 30 minutos a -10 °C. A solução foi diluída em diclorometano, lavada com HCl a 1M e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato de sódio aquoso saturado (2x) e salmoura, então, secas sobre sulfato de sódio e concentradas a fim de proporcionar metano-sulfonato de (2R)-1,4-dioxan-2-ilmetila.

Hidreto de sódio (29 mg, 0,74 mmoles) foi suspenso em 2 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) e esfriado para 0 °C. Uma solução de metilcarbamato de benzila (81 mg, 0,49 mmoles) em 2 mL de DMF foi adicionada via uma seringa. Após 20 minutos, uma solução de metano-sulfonato de (2R)-1,4-dioxan-2-ilmetila (191 mg, 0,97 mmoles) em 2 mL de DMF foi adicionada através de uma seringa a mistura foi aquecida para 70 °C. Após 2 h, a mistura foi esfriada para a temperatura ambiente, então, diluída em dietil éter, lavada com água e salmoura, então, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia rápida em coluna (sílica, acetato de etila/hexanos) a fim de proporcionar o composto do título. LRMS (APCI) calculado para (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 266,1;

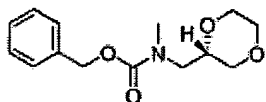
encontrado, 266,2.

5 Análise de [(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]metilcarbamato de benzila através de HPLC analítica [ $\tau_R$ : 10,85 min 5 (HPLC analítica quiral, coluna AD, 0,46 cm x 25 cm id, isopropanol/heptano a 15%, isocrático, taxa de fluxo: 0,75 mL/min)] e co-injeção com Enantiômero A do Exemplo 12, permitiu a seguinte atribuição de estereoquímica para os enantiômeros separados do Exemplo 12, Etapa 2.



Enantiômero A

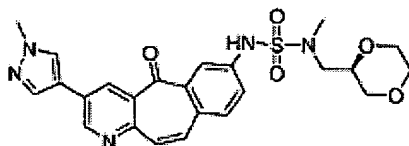
[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]metilcarbamato de benzila



10 Enantiômero B

[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]metilcarbamato de benzila

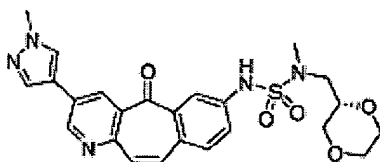
### Exemplo 13A



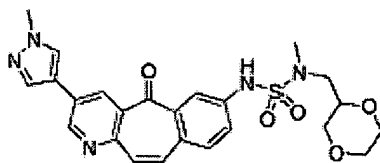
7N-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida (Composto 13)

15 N-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)-N-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metil-sulfamida (0,500 g, 1,11 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazola (0,692 g, 3,33 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,051 g, 0,056 mmoles), (tBu<sub>3</sub>)PBF<sub>4</sub> (0,032 g, 0,11 mmoles) e fluoreto de potássio (0,212 g, 3,66 mmoles) foram combinados em  
20 um tubo seco. 5 mL de DMF seca foram adicionados e argônio foi borbulhado através da solução durante cinco minutos. O tubo foi vedado e aquecido no microondas da série Biotage Initiator para 135°C durante 20 minutos. A solução foi diluída com acetato de etila e lavada com bicarbonato de sódio saturado, água e salmoura. A camada orgânica foi seca com sulfato de

magnésio, filtrada, concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia em sílica (gradiente de acetato de etila/hexanos a 0-100%, seguido por gradiente de metanol/diclorometano a 0-10%) a fim de proporcionar o composto bruto. O material bruto foi cristalizado a partir de uma mistura de 10 mL de metanol, 40 mL de diclorometano e 70 mL de hexanos a fim de proporcionar o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sup>6</sup>-DMSO) δ 10,52 (s, 1H); 9,20 (d, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,45 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,64-3,60 (m, 2H); 3,58-3,54 (m, 1H); 3,54-3,50 (m, 1H); 3,44-3,40 (m, 1H); 3,38-3,34 (m, 1H); 3,14-3,10 (m, 3H); 2,77 (s, 3H). LRMS (APCI) calculado para (C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S) [M+H]<sup>+</sup>, 496,2; encontrado, 496,2.



N-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmethyl]-N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida (Composto 13S) foi preparado usando o procedimento descrito nos Exemplos 12 e 13A, mas substituindo [(2S)-1,4-dioxan-2-ylmethyl]metilcarbamato de benzila (Enantiômero B do Exemplo 12, Etapa 1) por [(2R)-1,4-dioxan-2-ylmethyl]metilcarbamato de benzila no Exemplo 12, Etapa 2.

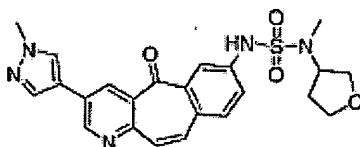


Mistura racêmica de N-[1,4-dioxan-2-ylmethyl]-N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida (Composto 13RS) foi preparada usando o procedimento descrito nos Exemplos 12 e 13A, mas substituindo [1,4-dioxan-2-ylmethyl]metilcarbamato de benzila racêmico por [(2R)-1,4-dioxan-2-ylmethyl]metilcarbamato de benzila no Exemplo 12, Etapa 2.

Os componentes enantioméricos dessa mistura racêmica do

presente composto foram separados através do seguinte procedimento. O Composto 12RS racêmico (0,083 g) foi dissolvido em uma mistura de 2 mL de metanol e 18 mL de diclorometano. O material foi decomposto sobre uma coluna OD quiral (isopropanol/heptano a 70%) a fim de proporcionar 0,030 g de enantiômero A (Composto 13) [ $\tau_R$ : 12,8 min (HPLC quiral analítica, coluna OD, 0,46 cm x 25 cm id, isopropanol/heptano a 60%, isocrático, taxa de fluxo = 0,75 mL/min)] e 0,026 g de enantiômero B (Composto 13S) [ $\tau_R$ : 15,8 min (HPLC quiral analítica, coluna OD, 0,46 cm x 25 cm id, isopropanol/heptano a 60%, isocrático, taxa de fluxo = 0,75 mL/min)].

#### 10 Exemplo 14



N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(ttetraidrofurano-3-il)sulfamida (Composto 14)

#### Etapa 1: N-metil-N-(ttetraidrofurano-3-il)sulfamida

Um frasco foi carregado com N-terc-butóxicarbonil-N-[4-(dimetilazâniolideno)-1,4-diidropiridin-1-il-sulfonil]azanida (2,19 g, 7,27 mmoles), cloreto de N-metil-tetraidrofurano-3-amínio (1,00 g, 7,27 mmoles) e trietil amina (1,01 mL, 7,27 mmoles) em 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Após 2 h, a solução foi concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia rápida em coluna (EtOAc/hexanos a 10-100%) a fim de proporcionar {[metil(tetraidrofurano-3-il)amino]sulfonil}carbamato de terc-butila. {[metil(tetraidrofurano-3-il)amino]sulfonil}carbamato de terc-butila (1,47 g, 5,23 mmoles) foi dissolvido em 70 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 45 mL de ácido trifluoroacético. Após 1 h, a solução foi concentrada *in vacuo*, diluída em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavada com NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e salmoura, então, seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A solução foi concentrada *in vacuo* a fim de proporcionar o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-J6) δ 4,25-4,31 (m, 1H); 3,79-3,84 (m, 1H); 3,58-3,66 (m, 2H); 3,47-3,52 (m, 1H); 2,56 (s, 3H), 2,04-2,10 (m, 1H); 1,81-1,88 (m, 1H).



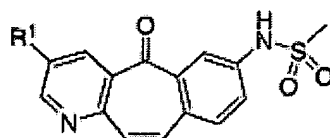
maneira. Um procedimento é descrito para o Enantiômero B.

N'-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)-N-metil-N-(tetraidrofurano-3-il)sulfamida. Enantiômero B (0,070 g, 0,17 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazola (0,069 g, 0,33 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,008 g, 0,0085 mmoles), (tBu<sub>3</sub>)PBF<sub>4</sub> (0,005 g, 0,017 mmoles) e fluoreto de potássio (0,032 g, 0,56 mmoles) foram combinados em um tubo seco. 1,0 mL de DMF seca foi adicionado e argônio foi borbulhado através da solução durante cinco minutos. O tubo foi vedado e aquecido em um reator de microondas da série Biotage Initiator para 100<sup>o</sup>C durante 30 minutos. A solução foi diluída com acetato de etila e lavada com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada, concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia por HPLC (gradiente de acetonitrila/água a 20-100%, modificador de ácido trifluoroacético a 0,05%) a fim de proporcionar o composto bruto. O material bruto foi purificado através de cromatografia em sílica (gradiente de acetato de etila/hexanos a 0-100%, seguido por gradiente de metanol/diclorometano a 0-20%). O material isolado foi dissolvido em um mínimo de metanol/diclorometano a 25% e hexanos foram adicionados até que precipitação ocorresse. O precipitado foi filtrado a fim de proporcionar o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sup>6</sup>-DMSO) δ 10,55 (s, 1H); 9,20 (d, 1H); 8,58 (d, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,52 (dd, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 4,48-4,53 (m, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,74-3,80 (m, 1H); 3,42-3,54 (m, 3H); 2,68 (s, 3H); 1,93-2,00 (m, 1H); 1,65-1,72 (m, 1H). LRMS (APCI) calculado para (C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S) [M+H]<sup>+</sup>, 466,2; encontrado, 466,2.

A mistura racêmica de N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(tetraidrofurano-3-il)sulfamida foi preparada usando o procedimento acima, começando com a mistura racêmica da Etapa 2.

Os compostos a seguir foram feitos de acordo com os métodos descritos acima. Ésteres 1-H-pirazol-4-borônicos comercialmente indisponíveis foram preparados de uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 12.

5 Tabela 3



Comp. #	R <sup>1</sup>	Nome	MS (M+1)
15		N-(5-oxo-3-piridin-4-il-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)metano-sulfonamida	Calc. 378,1 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 378,1 (M+H) <sup>+</sup>
16		N-[5-oxo-3-(1H-pirazol-3-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida	Calc. 367,1 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 367,1 (M+H) <sup>+</sup>
17		N-[5-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida	Calc. 384,0 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 384,0 (M+H) <sup>+</sup>
18		N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida	Calc. 381,1 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 380,7 (M+H) <sup>+</sup>
18A		N-[5-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida	Calc. 367,1 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 366,7 (M+H) <sup>+</sup>
19		N-(3-[1-[2-dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)metano-sulfonamida, 3TFA ou 3HCl	Calc. 438,2 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 437,7 (M+H) <sup>+</sup>
20		N-[3-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida	Calc. 494,1 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 493,6 (M+H) <sup>+</sup>
21		N-(4-[7-(metil-sulfonil)amino]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-3-il]fenil)metano-sulfonamida	Calc. 470,1 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 460,1 (M+H) <sup>+</sup>

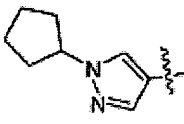
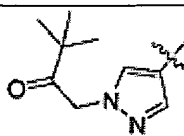
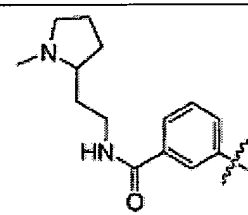
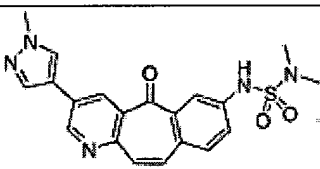
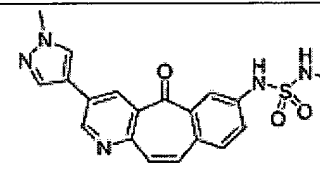
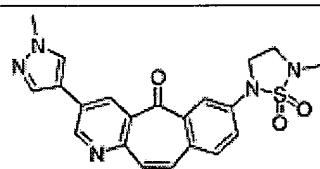
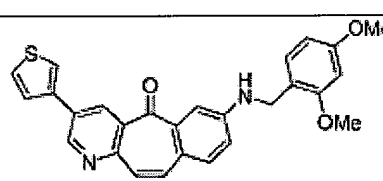
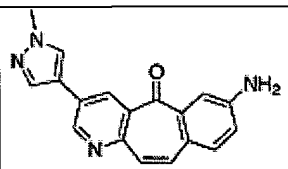
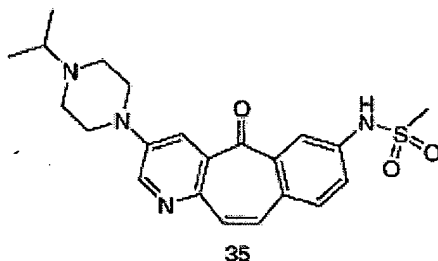
22		N-[3-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida	Calc. 435,1 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 435,1 (M+H) <sup>+</sup>
23		N-{3-[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-1H-pirazol-4-il]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il}metano-sulfonamida	Calc. 465,2 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 465,2 (M+H) <sup>+</sup>
24		N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-3-(7-[(metil-sulfonil)amino]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-3-il}benzamida	Calc. 531,2 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 531,0 (M+H) <sup>+</sup>

Tabela 3A

Comp. #	Estrutura	Nome	MS (M+1)
25		N,N-dimetil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida	Calc. 410,1 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 409,7 (M+H) <sup>+</sup>
26		N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida	Calc. 382,1 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 382,1 (M+H) <sup>+</sup>
26A		7-(5-metil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona	Calc. 422,1 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 422,1 (M+H) <sup>+</sup>
27		7-[(2,4-dimetóxi-benzil)amino]-3-(3-tienil)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona	Calc. 455,1 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 455,2 (M+H) <sup>+</sup>
28		7-amino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona, isolada como base livre e sal de 3HCl	Calc. 303,1 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 303,1 (M+H) <sup>+</sup>

29		7-[(2,4-dimetóxi benzil)amino]-3-(1H-pirazol-3-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona	Calc. 439,2 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 439,2 (M+H) <sup>+</sup>
30		7-[(imidazo(1,2-a)piridin-3-ilmetil)amino]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona	Calc. 433,2 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 433,2 (M+H) <sup>+</sup>
31		7-[[1-(1-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metil]amino]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona	Calc. 414,2 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 414,1 (M+H) <sup>+</sup>
32		N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilmetil)sulfamida	Calc. 494,2 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 494,2 (M+H) <sup>+</sup>
33		N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]-N1-(tetraidrofuran-3-il)sulfamida	Calc. 452,1 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 452,2 (M+H) <sup>+</sup>
34		N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]morfolina-4-sulfonamida	Calc. 452,1 (M+H) <sup>+</sup> ; encontrado 452,2 (M+H) <sup>+</sup>

**Exemplo 15**

N-[3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida

**Método A:**

5

N-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-

il)metano-sulfonamida (0,050 g, 0,15 mmoles), isopropilpiperazina (0,038 g, 0,30 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,5 mg, 0,0015 mmoles), BINAP (3,0 mg, 0,0045 mmoles) e terc-butóxido de sódio (0,043 g, 0,45 mmoles) foram adicionados a um frasco seco através do qual argônio foi purgado. 3,0 mL de dioxano seco foram adicionados e argônio foi borbulhado através da solução durante 5 minutos. A reação foi agitada e aquecida para 105<sup>o</sup>C. Após 12 horas, a mistura de reação foi entornada em 100 mL acetato de etila, 100 mL de água e 25 mL de cloreto de amônio saturado. A camada orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio, filtrada, concentrada e purificada através de HPLC de fase reversa (gradiente de acetonitrila/água a 20-100%, modificador de ácido trifluoroacético a 0,1%) a fim de proporcionar o composto do título.

#### Método B:

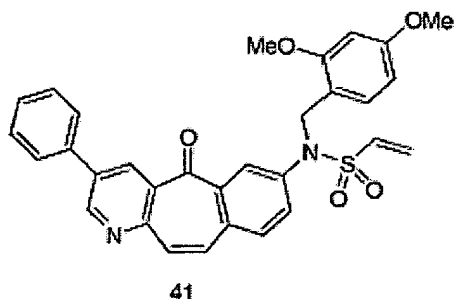
N-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)metano-sulfonamida (0,100 g, 0,30 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6 mg, 0,006 mmoles), *rac*-BINAP (11 mg, 0,018 mmoles) e carbonato de céσιο (0,490 g, 1,50 mmoles) combinada misturada em um tubo seco. Isopropilpiperazina (0,170 mL, 1,20 mmoles) e 0,70 mL de dimetilformamida seca foram adicionados e o tubo foi vedado. Os conteúdos de reação foram aquecidos no microondas da série Biotage Initiator a 180<sup>o</sup>C durante 15 minutos. Os conteúdos de reação foram parcialmente concentrados e purificados através de HPLC de fase reversa (gradiente de acetonitrila/água a 10-100%, modificador de ácido trifluoroacético a 0,1%) a fim de proporcionar o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (d, 1H); 8,18 (s, 1H); 7,96 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 3,45 (m, 4H); 3,04 (s, 3H); 2,78 (m, 5H); 1,14 (d, 6H). LRMS (APCI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>, 427,2; encontrado 427,2.

Os seguintes compostos foram feitos conforme ilustrado acima. Modificações sintéticas adicionais foram empregadas no preparo de alguns dos compostos.



composto do título.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,29 (s, 1H); 8,94 (d, 1H); 8,58 (d, 1H); 8,46 (d, 1H); 8,10 (dd, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,20 (d, 1H); 4,04 (s, 2H); 3,36 (s, 3H). LRMS (APCI) calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 329,1; encontrado 329,1.

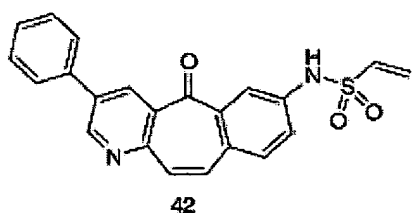
### 5 Exemplo 17



N-(2,4-dimetóxibenzil)-N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]etilenosulfonamida

Um frasco foi carregado composto 12 (194 mg, 0,434 mmoles) e 8 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e esfriado para  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . N-metilmorfolina (0,19 mL, 1,74 mmoles) e cloreto de 2-cloroetano-sulfonila (90  $\mu\text{L}$ , 0,87 mmoles) foram adicionados e a solução foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. Após 18 h, a solução foi diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura, então, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . A solução foi concentrada *in vacuo* e purificada através de cromatografia rápida em coluna (gradiente de EtOAc/hexanos a 10-100%) a fim de proporcionar o composto do título 41.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,14 (d, 1H); 8,73 (d, 1H); 8,19 (d, 1H); 7,69-7,72 (m, 2H); 7,58 (dd, 1H); 7,49-7,54 (m, 3H); 7,44-7,47 (m, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,19-7,25 (m, 2H); 6,57 (dd, 1H); 6,37 (dd, 1H); 6,30 (app d, 1H); 6,21 (d, 1H); 6,00 (d, 1H); 4,86 (s, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,65 (s, 3H). LRMS (APCI) calculado para  $(\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S})$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 539,2; encontrado 539,2.

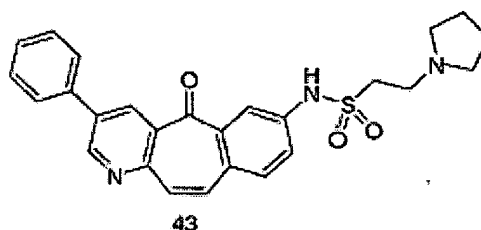
### Exemplo 18



N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)etileno-sulfonamida

Composto 42 foi preparado a partir de 41 via o método descrito para o Exemplo 4B. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,69 (s, 1H); 9,29 (257, 1H); 8,68 (d, 1H); 7,98 (d, 1H); 7,86-7,90 (m, 2H); 7,78 (d, 1H); 7,52-7,58 (m, 3H); 7,45-7,48 (m, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 6,86 (dd, 1H); 6,20 (d, 1H); 6,06-6,10 (m, 1H). LRMS (APCI) calculado para (C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S) [M+H]<sup>+</sup>, 389,1; encontrado 389,1.

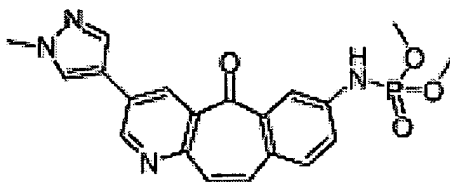
**Exemplo 19**



10 N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)-2-pirrolidin-1-il]etano-sulfonamida

Composto 42 (20,0 mg, 0,051 mmoles) e pirrolidina (13 μL, 0,15 mmoles) foram dissolvidos em 2 mL de MeOH e 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Após 18 h, a solução foi concentrada sob uma corrente de nitrogênio e purificada através de HPLC de fase reversa (CH<sub>3</sub>CN/água a 20-100% com um modificador de TFA a 0,1%) a fim de proporcionar o composto do título 43. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,13 (d, 1H); 8,74 (d, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,68-7,73 (m, 2H); 7,58 (d, 1H); 7,49-7,53 (m, 2H); 7,42-7,45 (m, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,23 (d, 1H); 3,28-3,32 (m, 2H); 3,08-3,12 (m, 2H); 2,60-2,65 (m, 4H); 1,88-1,94 (m, 4H). LRMS (APCI) calculado para (C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S) [M+H]<sup>+</sup>, 460,2; encontrado 460.

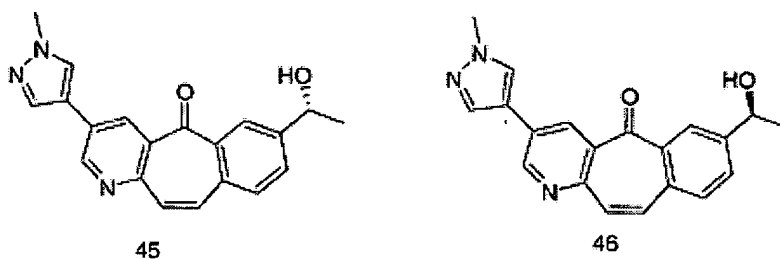
**Exemplo 20**



[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]amidofosfato de dimetila (Composto 44)

Composto 27A (10 mg, 0,033 mmoles) e trietilamina (14  $\mu$ L, 0,10 mmoles) foi suspenso em 2 mL de diclorometano e cloridofosfato de dimetila (7  $\mu$ L, 0,066 mmoles) foi adicionado. Após 30 min, a suspensão foi aquecida para 40  $^{\circ}$ C. Após durante mais 2 h, cloridofosfato de dimetila (36  $\mu$ L, 0,33 mmoles) foi adicionado. Após durante mais 18 h, a solução amarela foi entornada em acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, então, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado via HPLC de fase reversa (gradiente de acetonitrila/água a 20-100%, modificador de ácido trifluoroacético a 0,05%) a fim de proporcionar o composto do título.  $^1$ H NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,89 (d, 1H); 8,63 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,32-7,38 (m, 2H); 7,18-7,22 (m, 1H); 6,06 (br d, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); LRMS (APCI) calculado para ( $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{P}$ ) [ $\text{M}+\text{HJ}^+$ , 411,1; encontrado 411,1.

**Exemplo 21**



**Etapa 1: 3-cloro-7-vinil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona**

Um tubo de ensaio adaptado com um septo de teflon foi carregado composto 1 (1,0 g, 3,1 mmoles),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,12 g, 0,16 mmoles) e viniltrifluoroborato de potássio (0,42 g, 3,1 mmoles). O tubo foi evacuado e re-enchido com argônio três vezes. i-PrOH totalmente desgaseificado (30 mL) foi adicionado, seguido pela adição de trietilamina (1,3 mL, 9,4 mmoles). A mistura foi aquecida para 100 $^{\circ}$ C durante 3 horas. A solução foi diluída com acetato de etila e lavada com água e salmoura e seca sobre sulfato de

magnésio. A solução foi concentrada *in vacuo* e purificada via cromatografia rápida (sílica, acetato de etila/hexanos a 0-25%) a fim de proporcionar o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (d, 1H); 8,53 (d, 1H); 8,27 (d, 1H); 7,76 (dd, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,26 (d, 1H); 6,83 (dd, 1H); 5,94 (d, 1H); 5,43 (d, 1H). LRMS (APCI) calculado para (C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClNO) [M+H]<sup>+</sup>, 268,1; encontrado 268,1.

**Etapa 2:** 3-cloro-7-oxiran-2-il-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona

3-cloro-7-vinil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona

(0,30 g, 1,12 mol) foi dissolvido em 17 mL de DMSO e 3,0 mL de água. N-Bromo-succinimida (0,20 g, 1,12 mmoles) foi adicionada e a reação foi aquecida em um banho de óleo a 60<sup>0</sup>C durante 1 hora, tempo no qual durante mais 0,1 g de N-bromo-succinimida (0,56 mmoles) foi adicionada e a mistura foi agitada durante mais 45 min a 60<sup>0</sup>C. A mistura resultante foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados *in vacuo*. O resíduo bruto resultante foi dissolvido em 30 mL de tetraidrofurano e 6 mL de t-BuOH. t-BuOK (2,24 mL de 1,0 M em THF, 2,24 mmoles) foi adicionado gota a gota e a pasta laranja resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 45 min. A reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de magnésio, concentrados *in vacuo* e purificados via cromatografia rápida (sílica, acetato de etila/hexanos a 0-25%) a fim de proporcionar o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (d, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 7,57 (d, 1H); 7,55 (dd, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,23 (d, 1H); 3,99 (dd, 1H); 3,21 (dd, 1H); 2,84 (dd, 1H).

**Etapa 3:** 3-cloro-7-(1-hidróxietil)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ol e 3-cloro-7-(2-hidróxietil)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ol

3-cloro-7-oxiran-2-il-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-

b]piridin-5-ona (0,67 g, 2,4 mmoles) foi dissolvida em 30 mL de THF.

LiAlH<sub>4</sub> (90 mg, 2,4 mmoles) foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi resfriada rapidamente via a adição gota a gota de água, seguido pela adição lenta de HCl. A mistura foi extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados *in vacuo*. A mistura bruta foi usada sem outra purificação. 3-cloro-7-(1-hidróxietil)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ol. LRMS (APCI) calculado para (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 288,1; encontrado 288,1. 3-cloro-7-(2-hidróxietil)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ol. LRMS (APCI) calculado para (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 288,1; encontrado 288,1.

**Etapa 4:** 7-(1-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona e 3-cloro-7-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona

Uma mistura bruta de 3-cloro-7-(1-hidróxietil)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ol e 3-cloro-7-(2-hidróxietil)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ol (0,67 g, 2,4 mmoles) foi dissolvida em 30 mL de N,N'-dimetilformamida. Imidazola (0,82 g, 6,0 mmoles) e TBSCl (0,45 g, 3,0 mmoles) foram adicionados seqüencialmente e a reação foi agitada a 50<sup>o</sup>C durante 2 horas, tempo no qual mais imidazola (0,82 g, 12 mmoles) e TBSCl (0,45 g, 3,0 mmoles) foram adicionados e a reação foi agitada durante mais 2 horas. A mistura foi diluída com água e cloreto de amônio aquoso saturado e extraída três vezes com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados cinco vezes com salmoura, secos sobre sulfato de magnésio e concentrados *in vacuo*. O material bruto resultante foi dissolvido em 30 mL de diclorometano. MnO<sub>2</sub> (4,0 g, 46,5 mmoles) foi adicionado e a reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A pasta resultante foi filtrada através de um tampão de celite com diclorometano, concentrada *in vacuo* e purificada via cromatografia rápida

(sílica, acetato de etila/hexanos a 0-20%) a fim de proporcionar o composto do título como uma mistura. Os compostos foram separados via cromatografia rápida (sílica, acetato de etila/hexanos a 0-10%). 7-(1-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}etil)-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-

5 ona.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,79 (d, 1H); 8,53 (d, 1H); 8,18 (d, 1H); 7,76 (dd, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 7,26 (d, 1H); 5,01 (q, 1H); 1,44 (d, 3 H); 0,91 (s, 9H); 0,07 (s, 3H); -0,01 (s, 3H). 7-(2-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}etil)-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-

10 ona.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,80 (d, 1H); 8,52 (d, 1H); 8,12 (d, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,29- 7,27 (m, 2H); 3,86 (t, 2H); 2,96 (t, 2H); 0,84 (s, 9H); -0,04 (s, 6H).

**Etapa 5:** 7-(1-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}etil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona

Um tubo de ensaio adaptado com um septo de teflon foi

15 carregado com 7-(1-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}etil)-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (50 mg, 0,13 mmoles),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (9 mg, 0,013 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazola (78 mg, 0,38 mmoles) e carbonato de sódio (40 mg, 0,38 mmoles). O tubo foi evacuado e re-enchido com

20 argônio três vezes. Dioxano totalmente desgaseificado (1,2 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada a  $100^\circ\text{C}$  durante a noite. A solução foi diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, concentrada *in vacuo* e purificada via cromatografia

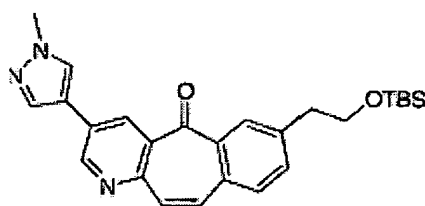
25 rápida (sílica, acetato de etila/hexanos a 20-100%) a fim de proporcionar o composto do título.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,99 (d, 1H); 8,58 (d, 1H); 8,19 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,72 (dd, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 5,01 (q, 1H); 3,97 (s, 3H); 1,44 (d, 3H); 0,90 (s, 9H); 0,06 (s, 3H); -0,02 (s, 3H). LRMS (APCI) calculado para ( $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{Si}$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 446,2; encontrado, 446,2.

**Etapa 6:** 7-[(1R)-1-hidróxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona e 7-[(1S)-1-hidróxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona

7-(1-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (51 mg, 0,114 mmoles) foi dissolvida em 2 mL de tetraidrofurano. Fluoreto de tetrabutilamônio (0,14 mL de 1,0M em THF, 0,14 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi diluída com acetato de etila e salmoura e lavada com salmoura duas vezes. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo*. Purificação via HPLC de fase reversa (gradiente de acetonitrila/água a 10-70%, modificador de ácido trifluoroacético a 0,05%) proporcionou o composto do título. Os dois enantiômeros foram separados via HPLC quiral preparativa (coluna AS, etanol/heptano a 18%, isocrático). Estereoquímica absoluta foi determinada via a formação dos ésteres de Mosher.

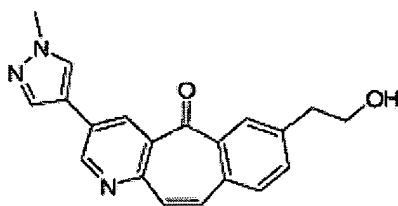
7-[(1R)-1-hidróxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,98 (d, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,24 (d, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,74 (dd, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 5,06 (q, 1H); 3,98 (s, 3H); 1,55 (s, 3H). Prótons de hidroxila não foram observados. LRMS (APCI) calculado para ( $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 332,1; encontrado 332,1,  $\tau_{\text{R}}$ : 18,9 min (HPLC analítica quiral, coluna AS, 0,46 cm x 25 cm, etanol/heptano a 18%, isocrático, taxa de fluxo = 0,75 mL/min).

7-[(1S)-1-hidróxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona. Dados de  $^1\text{H}$  NMR e LRMS equivalente a 7-[(1R)-1-hidróxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona.  $\tau_{\text{R}}$ : 21,5 min (HPLC analítica quiral, coluna AS, 0,46 cm x 25 cm, etanol/heptano a 18%, isocrático, taxa de fluxo = 0,75 mL/min).

**Exemplo 22**

7-(2-{{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (Composto 47)

Um tubo de ensaio adaptado com um septo de teflon foi  
 5 carregado com 7-(2-{{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-3-cloro-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (9 mg, 0,023 mmoles), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2 mg, 0,002 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazola (14 mg, 0,068 mmoles) e carbonato de sódio (7 mg, 0,068 mmoles). O tubo foi evacuado e re-enchido com argônio três  
 10 vezes. Dioxano totalmente desgaseificado (0,5 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada a 100<sup>0</sup>C durante a noite. A solução foi diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, concentrada *in vacuo* e purificada via cromatografia rápida (sílica, acetato de etila/hexanos a 20-100%) a fim de proporcionar o composto do título. LRMS (APCI)  
 15 calculado para (C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si) [M+H]<sup>+</sup>, 446,2; encontrado 446,2.

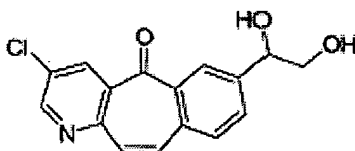
**Exemplo 23**

7-(2-hidróxiethyl)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (Composto 48)

7-(2-{{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-3-(1-metil-1H-pirazol-  
 20 4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (5 mg, 0,011 mmoles) foi dissolvido em 0,5 mL de tetraidrofurano. Fluoreto de tetrabutílamônio (0,013 mL de 1,0M em THF, 0,013 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi diluída com acetato de

etila e salmoura e lavada com salmoura duas vezes. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo*. Purificação via HPLC de fase reversa (gradiente de acetonitrila/água a 10-70%, modificador de ácido trifluoroacético a 0,05%) proporcionou o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,01 (d, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,16 (d, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,96 (t, 2H); 3,03 (t, 2H). Prótons de hidroxila não foram observados. LRMS (APCI) calculado para (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 332,1; encontrado 332,1.

#### 10 Exemplo 24

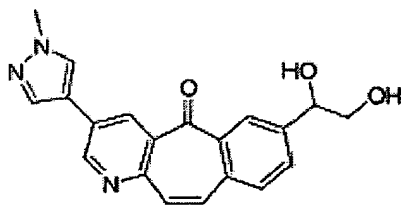


3-cloro-7-(1,2-dihidróxietil)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona  
(Composto 49)

3-cloro-7-vinil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (0,10 g, 0,37 mmoles) foi dissolvido em 4 mL de tetraidrofurano e 2 mL de água. N-óxido de 4-Metilmorfolina (0,105 mL de uma solução aquosa a 50% peso/peso, 0,45 mmoles) foi adicionado, seguido por tetróxido de ósmio (0,24 mL de uma solução aquosa a 4% peso/peso, 0,037 mmoles). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, tempo no qual ela foi resfriada rapidamente via a adição de uma solução aquosa de tiosulfato de sódio a 10% peso/peso e agitada durante 10 minutos. A mistura foi extraída com acetato de etila duas vezes. Os orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados, concentrados *in vacuo* e purificados via cromatografia rápida (sílica, acetato de etila/hexanos a 20-100%) a fim de proporcionar o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (d, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,24 (d, 1H); 7,76 (dd, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 4,99 (dd, 1H); 3,87 (dd, 1H); 3,70 (dd, 1H). Prótons de hidroxila não foram observados. LRMS (APCI) calculado para

(C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClNO<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 302,1; encontrado 302,1.

### Exemplo 25



7-(1,2-dihidróxietil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (Composto 50)

5 Um tubo de ensaio adaptado com um septo de teflon foi carregado com 3-cloro-7-(1,2-dihidróxietil)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (9 mg, 0,03 mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazola (12 mg, 0,060 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1 mg, 0,001 mmoles), (tBu<sub>3</sub>)PBF<sub>4</sub> (1 mg, 0,003 mmoles) e fluoreto de potássio (6 mg, 0,098 mmoles). O tubo foi evacuado e re-enchido com argônio três vezes. DMF totalmente desgaseificada (0,9mL) foi adicionada e a reação foi aquecida em um microondas a 180<sup>0</sup>C durante 30 min. A reação foi entornada em uma mistura de acetato de etila/salmoura e lavada duas vezes com salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, 15 concentrada *in vacuo* e purificada via HPLC de fase reversa (gradiente de acetonitrila/água a 10-70%, modificador de ácido trifluoroacético a 0,05%) a fim de proporcionar o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00 (d, 1H); 8,58 (d, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,24 (d, 1H); 5,0 (dd, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,87 (dd, 20 1H); 3,72 (d, 1H). LRMS (APCI) calculado para (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 348,1; encontrado 348,1.

### Exemplo 26

3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridina-7-carbaldeído

25 3-cloro-7-(1,2-dihidróxietil)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (60 mg, 0,20 mmoles) foi dissolvido em 1,8 mL de tetraidrofurano e 0,9 mL de água. Periodato de sódio (51 mg, 0,24 mmoles)

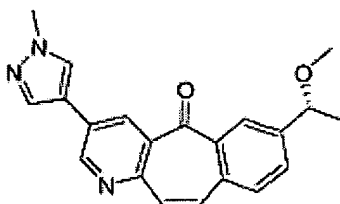
foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi, então, diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. Os orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados, concentrados *in vacuo* e purificados via cromatografia rápida (sílica, acetato de etila/hexanos a 10-100%) a fim de proporcionar o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,15 (s, 1H); 8,85 (d, 1H); 8,73 (d, 1H); 8,54 (d, 1H); 8,20 (dd, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,31 (d, 1H).

### Exemplo 27

3-cloro-7-(1-hidróxi-propil)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona

10 3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-Z?]piridina-7-carbaldeído (25 mg, 0,093 mmoles) foi dissolvido em 4 mL de diclorometano quente. A solução foi esfriada para a temperatura ambiente e cloreto de etilmagnésio (0,047 mL de 2,0 M em THF, 0,093 mmoles) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas, ponto no qual ela  
15 foi resfriada rapidamente via a adição de cloreto de amônio aquoso saturado. A mistura foi extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas, concentradas *in vacuo* e purificadas via cromatografia rápida (acetato de etila/hexanos a 5-60%) a fim de proporcionar o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80  
20 (d, 1 H); 8,52 (d, 1H); 8,21 (d, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,27 (d, 1H); 4,79 (t, 1H); 1,99 (s, 1H); 1,89-1,79 (m, 2H); 0,94 (t, 3H). LRMS (APCI) calculado para (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClNO<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 300,1; encontrado 300,1.

### Exemplo 28



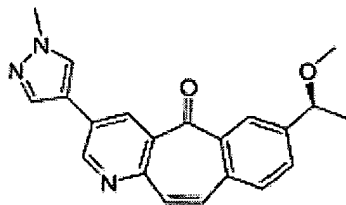
7-[(1R)-1-metóxi-etil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (Composto 51)

25

7-[(1R)-1-hidróxi-etil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-

benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (7 mg, 0,02 mmoles) foi dissolvido em 1 mL de tetraidrofurano. Hidreto de sódio (10 mg de dispersão a 60% em óleo) foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Iodeto de metila (26 µL, 0,42 mmoles) foi adicionado e a reação foi agitada durante mais 3 horas. A reação foi, então, entornada em uma mistura de acetato de etila e cloreto de amônio aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados, concentrados in vacuo e purificados via HPLC de fase reversa (gradiente de acetonitrila/água a 10-100%, modificador de ácido trifluoroacético a 0,05%) a fim de proporcionar o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (d, 1H); 8,73 (s, 1H); 8,21 (d, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,73 (dd, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 7,34 (d, 1H); 4,47 (q, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,27 (s, 3H); 1,46 (d, 3H). LRMS (APCI) calculado para (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 346,2; encontrado 346,2.

### Exemplo 29



7-[(1S)-1-metóxi-etil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (Composto 52)

7-[(1S)-1-hidróxi-etil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (7 mg, 0,02 mmoles) foi dissolvido em 1 mL de tetraidrofurano. Hidreto de sódio (10 mg de dispersão a 60% em óleo) foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Iodeto de metila (26 µL, 0,42 mmoles) foi adicionado e a reação foi agitada durante mais 3 horas. A reação foi, então, entornada em uma mistura de acetato de etila e cloreto de amônio aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram

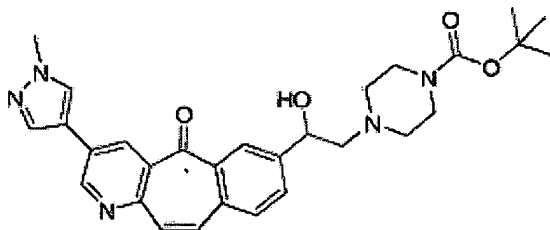
secos sobre sulfato de magnésio, filtrados, concentrados in vacuo e purificados via HPLC de fase reversa (gradiente de acetonitrila/água a 10-100%, modificador de ácido trifluoroacético a 0,05%) a fim de proporcionar o composto do título. Dados de  $^1\text{H}$  NMR e LRMS eram equivalentes a 7-[(1S)-  
 5 1-metóxi-2-[[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)-2-  
 b]piridin-5-ona (Composto 52).

### Exemplo 30

4-[2-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)-2-hidróxi-  
 10 etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila

3-cloro-7-oxiran-2-il-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (60 mg, 0,21 mmoles) foi suspenso em 2,5 mL de metanol. piperazina-1-carboxilato de terc-butila (98 mg, 0,53 mmoles) foi adicionado e a reação foi aquecida até refluxo durante 8 horas. A mistura resultante foi concentrada in vacuo e purificada diretamente via cromatografia rápida (acetato de  
 15 etila/hexanos a 15-100%) a fim de proporcionar o composto do título.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,79 (d, 1H); 8,49 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 7,77 (dd, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 4,91 (dd, 1H); 3,50-3,45 (m, 4H); 2,72 (amplo s, 2H); 2,63 (dd, 1H); 2,50 (dd, 1H); 2,44 (amplo s, 2H); 1,46 (s, 9H). Prótons de hidroxila não foram observados. LRMS (APCI) calculado para ( $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_4$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 470,2; encontrado 470,2.  
 20

### Exemplo 31

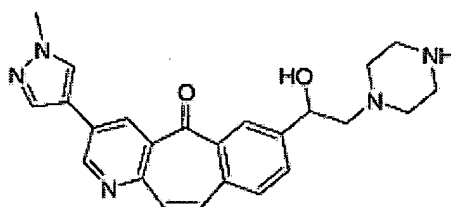


4-{2-hidroxi-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]etil}piperazina-1-carboxilato de terc-butila (Composto  
 53)

4-[2-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)-2-hidróxi-  
 25 etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila (65 mg, 0,138

mmoles), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazola (58 mg, 0,28 moles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6 mg, 0,007 mmoles), (tBu<sub>3</sub>)PBF<sub>4</sub> (4 mg, 0,014 mmoles) e fluoreto de potássio (27 mg, 0,46 mmoles) foram combinados em um tubo vedado o qual foi evacuado e re-enchido com argônio três vezes. DMF totalmente desgaseificada (1,5 mL) foi adicionada. O tubo foi colocado em um banho de óleo a 115°C e agitado durante 19 horas. A mistura de reação foi entornada em uma mistura de acetato de etila/salmoura e extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados, concentrados in vacuo e purificados via HPLC de fase reversa (gradiente de acetonitrila/água a 10-42%, modificador de ácido trifluoroacético a 0,05%) a fim de proporcionar o composto do título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00 (d, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,23 (d, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,76 (dd, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,23 (d, 1H); 4,95 (d, 1H); 3,98 (s, 3H); 3,56-3,51 (m, 4H); 2,78-2,53 (m, 6 H); 1,46 (s, 9H). Prótons de hidroxila não foram observados. LRMS (APCI) calculado para (C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 516,3; encontrado 516,3.

### Exemplo 32



7-(1-hidroxi-2-piperazin-1-iletíl)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona (Composto 54)

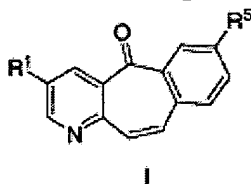
4-{2-hidroxi-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]etil}piperazina-1-carboxilato de terc-butila (30 mg, 0,058 mmoles) foi dissolvido em 0,5 mL de diclorometano. Ácido trifluoroacético (53 µL, 0,53 mmoles) foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 8 horas. A mistura resultante foi concentrada in vacuo e diretamente purificada via HPLC de fase reversa (gradiente de acetonitrila/água a 10-100%, modificador de ácido

trifluoroacético a 0,05%) a fim de proporcionar o composto do título como o sal de TFA.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,11 (d, 1H); 8,67 (d, 1H); 8,31 (d, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,83 (dd, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 5,12 (dd, 1H); 3,97 (s, 3H); 3,39-3,34 (m, 4H); 3,18-3,16 (m, 4H); 3,04-2,96 (m, 2H). Prótons de hidroxila e amina não foram observados. LRMS (APCI) calculado para  $(\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 416,2; encontrado 416,2.



REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável ou estereoisômeros do mesmo, caracterizado pelo fato de ser de fórmula I:



em que:

5 a ser, independentemente, 0 ou 1;

b ser, independentemente, 0 ou 1;

m ser, independentemente, 0, 1 ou 2;

R<sup>1</sup> ser selecionado de arila, heterociclila e NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; os referidos grupos arila e heterociclila opcionalmente substituídos com um a cinco substituintes, cada substituinte independentemente selecionado de R<sup>8</sup>;

10

R<sup>5</sup> ser selecionado de hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> alquenila, OH, -O-C<sub>1-6</sub> alquila, -O-C(=O)C<sub>1-6</sub> alquila, -O-arila, S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>, -C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NHS(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> e NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, cada alquila, alquenila e arila opcionalmente substituída com um a cinco substituintes, cada substituinte

15

R<sup>8</sup> ser, independentemente: (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>1-10</sub> alquila, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>arila, C<sub>2-10</sub> alquenila, C<sub>2-10</sub> alquinila, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub> heterociclila, CO<sub>2</sub>H, halo, CN, OH, O<sub>b</sub>C<sub>1-6</sub> perfluoroalquila, O<sub>a</sub>(C=O)<sub>b</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, S(O)<sub>m</sub>R<sup>a</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, OS(=O)R<sup>a</sup>, oxo, CHO, (N=O)R<sup>10</sup>R<sup>11</sup> ou (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>C<sub>3-8</sub> cicloalquila, as referidas alquila, arila, alquenila, alquinila, heterociclila e cicloalquila opcionalmente substituídas com um, dois ou três substituintes selecionados de R<sup>9</sup>;

20

R<sup>9</sup> ser independentemente selecionado de: (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>(C<sub>1-10</sub>)alquila, O<sub>b</sub>(C<sub>1-3</sub>)perfluoroalquila, oxo, OH, halo, CN, (C<sub>2-10</sub>)alquenila, (C<sub>2-10</sub>)alquinila, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>(C<sub>3-6</sub>)cicloalquila, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>(C<sub>0-6</sub>)alquilen-arila, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>(C<sub>0-6</sub>)alquilen-heterociclila, (C=O)<sub>a</sub>O<sub>b</sub>(C<sub>0-6</sub>)alquilen-

25

$N(R^b)_2$ ,  $C(O)R^a$ ,  $(C_0-C_6)$ alquilenos- $CO_2R^a$ ,  $C(O)H$ ,  $(C_0-C_6)$ alquilenos- $CO_2H$ ,  $C(O)N(R^b)_2$ ,  $S(O)_mR^a$  e  $S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ; as referidas alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila e heterociclila são opcionalmente substituídas com um, dois ou três substituintes selecionados de  $R^b$ , OH,  $(C_1-C_6)$ alcóxi, halogênio,  $CO_2H$ , CN,  $O(C=O)C_{1-6}$  alquila, oxo e  $N(R^b)_2$ ;

$R^{10}$  e  $R^{11}$  serem independentemente selecionados de: H,  $(C=O)O_bC_{1-10}$  alquila,  $(C=O)O_bC_{3-8}$  cicloalquila,  $(C=O)O_b$ arila,  $(C=O)O_b$ heterociclila,  $C_{1-10}$  alquila, arila,  $C_{2-10}$  alquenila,  $C_{2-10}$  alquinila, heterociclila,  $C_{3-8}$  cicloalquila,  $SO_2R^a$  e  $(C=O)NR^b_2$ , as referidas alquila, cicloalquila, arila, heterociclila, arila, heterociclila, alquenila e alquinila são opcionalmente substituídas com um, dois ou três substituintes selecionados de  $R^8$  ou

$R^{10}$  e  $R^{11}$  podem ser tomados junto com o nitrogênio ao qual eles são presos para formar um heterociclo monocíclico ou bicíclico com 5-7 elementos em cada anel e opcionalmente contendo, além do nitrogênio, um ou dois heteroátomos selecionados de N, O e S, o referido heterociclo monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de  $R^9$ ;

$R^a$  ser independentemente selecionado de:  $(C_1-C_6)$ alquila,  $(C_2-C_6)$ alquenila,  $(C_3-C_6)$ cicloalquila, arila,  $-(C_1-C_6)$ alquilenoarila, heterociclila e  $-(C_1-C_6)$ alquilenoheterociclila; e

$R^b$  ser independentemente selecionado de: H,  $(C_1-C_6)$ alquila, arila,  $-(C_1-C_6)$ alquilenoarila, heterociclila,  $-(C_1-C_6)$ alquilenoheterociclila,  $(C_3-C_6)$ cicloalquila,  $(C=O)OC_{1-6}$  alquila,  $(C=O)C_{1-6}$  alquila ou  $S(O)_2R^a$ .

2. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável ou estereoisômeros do mesmo, caracterizado pelo fato de ser selecionado de:

3-fenil-7-vinil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

7-etil-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

7-[(2,4-dimetóxi-benzil)amino]-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-

- b]piridin-5-ona;  
 7-amino-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;  
 2-hidróxi-N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)propanamida;
- 5 N-metil-5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridina-7-carboxamida;  
 7-isobutil-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;  
 N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)metano-sulfonamida;
- 10 N-[5-oxo-3-(3-tienil)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida;  
 7-amino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;  
 7-(isopropilamino)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-
- 15 b]piridin-5-ona;  
 N-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida;  
 N-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida;
- 20 N-[1,4-dioxan-2-ilmetil]-N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida racêmica;  
 N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-(ttetraidrofurano-3-il)sulfamida;  
 N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-
- 25 b]piridin-7-il]-N-({3R})-ttetraidrofurano-3-il)sulfamida;  
 N-metil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]-N-({3S})-ttetraidrofurano-3-il)sulfamida;  
 N-(5-oxo-3-piridin-4-il-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)metano-sulfonamida;

- N-[5-oxo-3-(1H-pirazol-3-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida;
- N-[5-oxo-3-(1,3-tiazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida;
- 5 N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida;
- N-[5-oxo-3-(1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-Z7]piridin-7-il]metano-sulfonamida;
- N-(3-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-4-il}-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-
- 10 hepta[1,2-b]piridin-7-il)metano-sulfonamida;
- N-{3-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-pirazol-4-il]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il}metano-sulfonamida;
- N-(4-{7-[(metil-sulfonil)amino]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-3-il}fenil)metano-sulfonamida;
- 15 N-[3-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]metano-sulfonamida;
- N-{3-[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-1H-pirazol-4-il]-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il}metano-sulfonamida;
- N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-3-{7-[(metil-sulfonil)amino]-5-oxo-5H-
- 20 benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-3-il}benzamida;
- N,N-dimetil-N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]sulfamida;
- 7-(5-metil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;
- 25 7-[(2,4-dimetóxi-benzil)amino]-3-(3-tienil)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;
- 7-[(2,4-dimetóxi-benzil)amino]-3-(1H-pirazol-3-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;
- N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-

- b]piridin-7-il]-N-(tetraidrofuran-3-il)sulfamida;  
 7-[(imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-ilmetil)amino]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-  
 benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;  
 7-[[1-metil-5-oxopirrolidin-2-il)metil]amino]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-  
 5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;  
 N-metil-N'-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-  
 b]piridin-7-il]-N-(tetraidro-2H-piran-2-ilmetil)sulfamida;  
 N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-  
 7-il]-N-(tetraidrofuran-3-il)sulfamida;  
 10 N-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-  
 7-il]morfolina-4-sulfonamida;  
 N-[3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-  
 b]piridin-7-il]metano-sulfonamida;  
 3-(4-isopropilpiperazin-1-il)-7-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-  
 15 5-ona;  
 N-(3-morfolin-4-il-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-  
 il)metano-sulfonamida;  
 N-(3-anilino-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)metano-  
 sulfonamida;  
 20 N-[3-(ciclo-hexilamino)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-  
 il]metano-sulfonamida;  
 N-[5-oxo-3-(piridin-4-ilamino)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-  
 il]metano-sulfonamida;  
 N-(2,4-dimetóxi-benzil)-N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-  
 25 b]piridin-7-il)etileno-sulfonamida;  
 N-(3-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)etileno-  
 sulfonamida;  
 N-(5-oxo-3-fenil-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)-2-pirrolidin-1-  
 il]etano-sulfonamida;

[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta]1,2-b]piridin-7-il]amidofosfato de dimetila;

7-[(1R)-1-hidróxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

5 7-[(1S)-1-hidróxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

7-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

10 7-(2-hidróxietil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

7-(1,2-dihidróxietil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

7-[(1R)-1-metóxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

15 7-[(1S)-1-metóxietil]-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona;

4-[2-(3-cloro-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il)-2-hidróxietil]piperazina-1-carboxilato de terc-butila;

20 4-{2-hidróxi-2-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-oxo-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-7-il]etil}piperazina-1-carboxilato de terc-butila; e

7-(1-hidróxi-2-piperazin-1-iletil)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridin-5-ona.

25 3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de ser compreendida de um composto como definido na reivindicação 1 e um carreador farmacêuticamente aceitável.

4. Método de tratamento ou prevenção de câncer em um mamífero que precisa de tal tratamento, caracterizado pelo fato de compreender administração, ao referido mamífero, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

5. Método de tratamento ou prevenção de câncer de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de o câncer ser selecionado de cânceres do cérebro, trato genitourinário, sistema linfático, estômago, laringe e pulmão.

5 6. Método de tratamento ou prevenção de câncer de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de o câncer ser selecionado de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, linfoma histiocítico, adenocarcinoma de pulmão, câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pulmão de células não-pequenas, câncer pancreático, carcinoma renal papilar,  
10 câncer de fígado, câncer gástrico, câncer de cólon, mieloma múltiplo, glioblastoma e carcinoma de mama.

7. Método de uso do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para o preparo de um medicamento útil no tratamento ou prevenção de câncer em um mamífero que precisa de tal tratamento.

15 8. Método de uso do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para o preparo de um medicamento útil na inibição da tirosina cinase do receptor MET em um mamífero que precisa de tal tratamento.

20 9. Método de uso do composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para o preparo de um medicamento útil na prevenção ou modulação de metástase de câncer em um mamífero que precisa de tal tratamento.

25 10. Método de uso do composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de o câncer ser selecionado de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, linfoma histiocítico, adenocarcinoma de pulmão, câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pulmão de células não-pequenas, câncer pancreático, carcinoma renal papilar, câncer de fígado, câncer gástrico, câncer de cólon, mieloma múltiplo, glioblastoma e carcinoma de mama.

RESUMO

“COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL OU ESTEREOISÔMEROS DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE CÂNCER, E, 5 MÉTODO DE USO DO COMPOSTO”

A presente invenção se refere a derivados de 5H-benzo[4,5]ciclo-hepta[1,2-b]piridina que são úteis para o tratamento de doenças proliferativas celulares, para o tratamento de distúrbios associados à atividade de MET e para inibição da tirosina cinase de receptor MET. A 10 invenção também se refere à composições as quais compreendem esses compostos e a métodos de uso das mesmas para tratar câncer em mamíferos.