



(11) Número de Publicação: **PT 1483265 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 487/06 (2006.01) **A61P 25/08** (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2003.03.04**

(30) Prioridade(s): **2002.03.05 US 362245**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.12.08**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.11.22**
001/2007

(73) Titular(es):

ELI LILLY AND COMPANY

LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN
46285 US

(72) Inventor(es):

DAVID MENDEL US

SUSHANT MALHOTRA US

JOSHUA, RYAN CLAYTON US

CLIVE, GIDEON DIEFENBACHER US

THOMAS, ALBERT ENGLER US

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

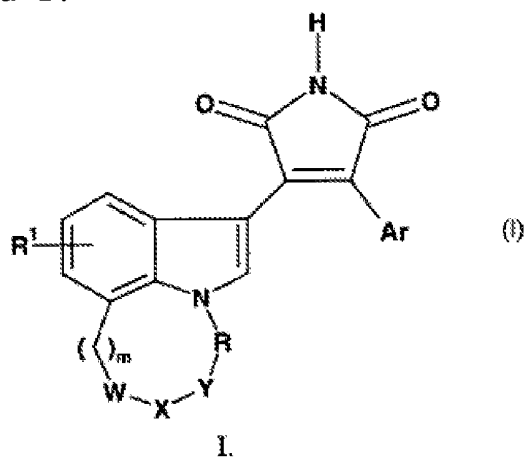
PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE PURINA COMO INIBIDORES DE QUINASE**

(57) Resumo:

RESUMO**"DERIVADOS DE PURINA COMO INIBIDORES DE QUINASE"**

A presente invenção proporciona inibidores de quinase de Fórmula I.



DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE PURINA COMO INIBIDORES DE QUINASE"

A glicogénio sintase quinase-3 (GSK-3) é uma serina/treonina quinase que foi descoberta em primeiro lugar como uma de várias quinases com aptidão para fosforilar e inactivar a glicogénio sintase, a enzima reguladora da síntese de glicogénio em mamíferos (Embi, *et al.*, *Eur. J. Biochem.*, **107**, 519-527 (1980)). Existindo em duas isoformas, GSK-3 α e GSK-3 β , a GSK-3 fosforila uma grande variedade de proteínas *in vitro*. A diversidade destas proteínas sugere um papel para a GSK-3 no controlo do metabolismo, crescimento e desenvolvimento celular.

A diabetes do Tipo I é caracterizada por uma falta de insulina resultante da destruição das células produtoras de insulina no pâncreas. A diabetes do Tipo II é caracterizada por secreção e acção de insulina deficiente. A ligação da insulina ao seu receptor inicia uma cascata de eventos que resultam na fosforilação e inibição da GSK-3, contribuindo para a estimulação de glicogénio induzida por insulina e síntese da proteína. Verificou-se que os inibidores de GSK-3 imitam as acções da insulina (Coghlan, *et al.*, *Chem. Biol.*, **7**, 793-803 (2000)), incluindo a aptidão para baixar os níveis de glucose *in vivo* (Norman, *Drug News Perspect.*, **14**, 242-247 (2001)). Estas verificações

recentes sugerem que os inibidores de GSK-3 têm um potencial papel no tratamento da diabetes.

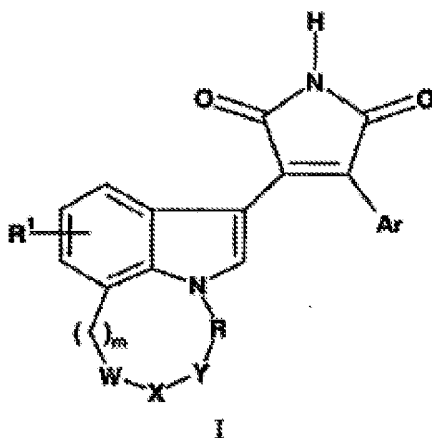
A doença de Alzheimer caracteriza-se pela existência da proteína Tau associada a microtúbulos existir num estado anormalmente hiperfosforilado (Cohen e Frame, *Nature Reviews: Molecular Cell Biology*, **2**, 769-776 (Outubro 2001) <www.nature.com/reviews/mol-cellbio>). A GSK-3 fosforila muitos dos sítios hiperfosforilados de Tau *in vitro*, impedindo-a de ligar-se a microtúbulos, tornando-a disponível para sofrer a montagem de filamentos aberrante que pode estar subjacente à degeneração neuronal observada na doença de Alzheimer e a outras perturbações neurológicas. Verificou-se que os inibidores de GSK-3, tais como iões de insulina e de lítio, induzem uma desfosforilação parcial de Tau em células neuronais (Cross, *et al.*, *J. Neurochem.*, **77**, 94-102 (2001)). Estas verificações sugerem que os inibidores de GSK-3 têm um potencial papel no tratamento de doenças neurológicas degenerativas como na doença de Alzheimer.

O WO 98/16528 descreve derivados de purina, o WO 99/65897 descreve derivados de pirimidina e piridina, o WO 00/38675 descreve maleimidas, e o WO01/56567 descreve derivados de diaminotiazole que ensinam serem inibidores de GSK-3.

São necessários mais inibidores de GSK-3 para proporcionar tratamentos para perturbações endócrinas e

neurológicas mediadas por GSK-3. A presente invenção proporciona inibidores de GSK-3.

A presente invenção proporciona compostos de Fórmula I:



em que:

R^1 é hidrogéneo, halogeno, ou C_1-C_4 alquilo;

m é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R é $-(CH_2)_n-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-Q^1-CH_2-$, ou $-CH(OH)-CH(OH)-CH_2-$;

Q^1 é $CH(OH)$ ou carbonilo;

n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

$W-X-Y$ é $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(R^{3'})-N(R^2)-CH(R^3)-$, $-N(R^4)-C(O)-CH_2-$, $-C(O)-Q^2-CH_2-$, $-CH(R^{3'})-O-CH_2-$, ou $-CH(R^{3'})-N(R^4)-C(O)-$;

Q^2 é $-N(R^4)-$ ou $-CH_2-$;

R^2 é hidrogénio, $-(C_1-C_4 \text{ alquilenos})-R^5$, C_5-C_7 cicloalquilo, tetra-hidropiran-4-ilo, piridinilo, pirimidinilo, triazolilo opcionalmente substituído com amino, benzo-tiazol-2-ilo, $-C(S)-(morfolin-4-ilo \text{ ou } C_1-C_4 \text{ alcoxi})$, $-C(NR^{16})R^{17}$, $-C(O)R^6$, $-CO_2R^7$, $-CO(NR^8R^9)$, $-SO_2(NR^8R^9)$, $-SO_2(C_1-C_4 \text{ alquilo})$, ou um resíduo aminoácido;

R^3 e $R^{3'}$ são seleccionados independentemente do grupo que consiste em hidrogénio e C_1-C_4 alquilo desde que um de R^3 e $R^{3'}$ possa ser C_1-C_4 alquilo;

R^4 é hidrogénio ou C_1-C_4 alquilo;

R^5 é hidrogénio, penta-haloetilo ou tri-halometilo, ciano, hidroxilo, C_1-C_4 alcoxi opcionalmente substituído com C_1-C_4 alcoxi, C_3-C_6 cicloalquilo, fenilo opcionalmente substituído com até três substituintes seleccionados independentemente do grupo que consiste em halogeno e C_1-C_4 alcoxi, piridinilo, imidazolilo substituído opcionalmente por um átomo de azoto com C_3-C_6 cicloalquilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, $-CO_2H$, $-CO(C_1-C_4 \text{ alcoxi})$, $-CO(NR^8R^9)$, $-NR^8R^9$ ou $-(morfolin-4-il) \text{ carbonilo}$;

R^6 é hidrogénio, C_1-C_{10} alquilo opcionalmente substituído com até três substituintes halogeno, 1-amino-2-metoxiet-1-ilo, C_3-C_6 cicloalquilo, piridinilo opcional-

mente substituído com C₁-C₄ alquilo, trifluorometilo, carboxilo, ou (C₁-C₄ alcoxi)carbonilo, piridinil-N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, morfolin-4-ilo opcionalmente substituído com até dois grupos C₁-C₄ alquilo, [1,4]oxazepin-4-ilo, azetidin-4-ilo, tetra-hidropiran-4-ilo, 3-metil-6,7-di-hidropirrolo[1,2-a]imidazol-6-ilo, piperazin-4-ilo opcionalmente substituído na quarta posição com fenilo ou C₁-C₄ alquilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo opcionalmente substituído na quarta posição com oxo ou dimetilo geminal, piperidin-4-ilo opcionalmente substituído na primeira posição com (C₁-C₄ alcoxi)carbonilo ou C₁-C₄ alquilo, ou -(C₁-C₄ alquilenos)-R¹⁰;

R⁷ é C₁-C₆ alquilo opcionalmente substituído com halogeno, 2-metoxiet-1-ilo, -(C₁-C₂ alquilenos)-(morfolin-4-ilo ou pirrolidin-2-on-1-ilo), ou fenilo opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados independentemente do grupo que consiste em halogeno, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi e trifluorometilo;

R⁸ é hidrogénio ou C₁-C₆ alquilo opcionalmente substituído com C₁-C₄ alcoxi;

R⁹ é hidrogénio ou C₁-C₆ alquilo opcionalmente substituído com C₁-C₄ alcoxi;

R¹⁰ é -OCH₂CH₂OCH₃, -NR¹⁴R¹⁵, C₃-C₆ cicloalquilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo opcionalmente

substituído na primeira posição com C₁-C₄ alquilo, ou imidazolilo opcionalmente substituído com nitro;

Ar é benzofur-4-ilo, benzofur-7-ilo, benzotien-4-ilo, benzotien-7-ilo, 1-(R¹¹)benzimidazol-4-ilo, 1-(R¹¹)indol-4-ilo, indol-7-ilo, isoquinolin-5-ilo, 2,3-di-hidrobzeno-fur-4-ilo, 2,3-di-hidrobzenofur-7-ilo, 1,3-di-hidroisobenzofur-4-ilo, 1,3-di-hidroisobenzofur-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-4-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-di-hidrobzeno[1,4]dioxin-5-ilo, 2,3-di-hidrobzeno[1,4]dioxin-6-ilo, 2',2'-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-ilo, ou 2',2'-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo cada um opcionalmente substituído no anel fenilo com substituintes R¹² e R¹³, ou Ar é um grupo seleccionado de imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados independentemente do grupo que consiste em halogeno, amino, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, benziloxi, ciano, e trifluorometilo, 5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2- α]piridin-3-ilo, imidazo[1,2- α]piridin-5-ilo, imidazo[1,2- α]pirimidin-3-ilo opcionalmente substituído com amino, imidazo[1,2-c]pirimidin-3-ilo, imidazo[1,2- α]pirazin-3-ilo, imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilo, imidazo[2,1-b]tiazol-3-ilo, tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-ilo, furo[3,2-c]piridin-7-ilo opcionalmente substituído com halogeno ou -NR¹⁴R¹⁵, tieno[3,2-b]piridin-7-il, pirazolo[2,3- α]piridin-3-ilo, pirazolo[1,5- α]piridin-3-ilo, ou 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5- α]piridin-3-ilo;

R¹¹ é hidrogénio, C₁-C₄ alquilo, ou -(CH₂)_p-G;

R^{12} é halogeno, hidroxilo, amino, C_1 - C_4 alcoxi, $-NHC(O)(C_1-C_4 \text{ alquilo})$, ou $-O-(CH_2)_p-G$;

R^{13} é halogeno;

p é 2, 3, 4 ou 5;

G é hidroxilo ou $NR^{14}R^{15}$;

R^{14} e R^{15} são seleccionados independentemente do grupo que consiste em hidrogénio e C_1 - C_5 alquilo;

R^{16} é hidrogénio ou ciano,

R^{17} é $-NR^8R^9$, C_1 - C_4 alquilo, morfolin-4-ilo, ou piperidin-1-ilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, desde que quando n é 0, $W-X-Y$ não seja $-CH(R^{3'})-N(R^2)C(O)-$.

A presente invenção proporciona ainda um método para inibir GSK-3 num mamífero que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I a um mamífero que necessite desse tratamento.

A presente invenção proporciona ainda um método para tratar diabetes num mamífero que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I a um mamífero que necessite desse tratamento.

A presente invenção proporciona ainda um método para tratar a doença de Alzheimer num mamífero que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I a um mamífero que necessite desse tratamento.

A presente invenção proporciona ainda um método para estimular a deposição óssea num mamífero que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um inibidor de GSK-3 a um mamífero que necessite desse tratamento.

A presente invenção proporciona ainda um método de estimular a deposição óssea num mamífero que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I a um mamífero que necessite desse tratamento.

A presente invenção proporciona ainda uma formulação farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I, em associação com um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

Esta invenção proporciona ainda a utilização de um composto de Fórmula I para o fabrico de um medicamento para a inibição de GSK-3. Adicionalmente, esta invenção proporciona uma formulação farmacêutica adaptada ao tratamento de diabetes que contém um composto de Fórmula I. Além disso, esta invenção proporciona a utilização de um composto de Fórmula I para o fabrico de um medicamento para

o tratamento de diabetes. Esta invenção proporciona também a utilização de um composto de Fórmula I para o fabrico de um medicamento para o tratamento da doença de Alzheimer. A presente invenção também proporciona uma formulação adaptada para estimular a deposição óssea em mamíferos que contém um composto de Fórmula I. A presente invenção proporciona ainda a utilização de um composto de Fórmula I para o fabrico de um medicamento para estimular a deposição óssea.

Os termos químicos gerais utilizados nas fórmulas acima têm o seu significado habitual. Por exemplo, o termo "C₁-C₆ alquilo" inclui unidades metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, neopentilo, e hexilo. Tal como aqui utilizado, "C₁-C₄ alcoxi" significa um grupo C₁-C₄ alquilo ligado à molécula mãe através de um átomo de oxigénio, e inclui os grupos metoxi, etoxi, isopropoxi e outros semelhantes. Do mesmo modo, tal como aqui utilizado, o termo "C₁-C₄ alquiltio" significa um grupo C₁-C₄ alquilo ligado à molécula mãe através de um átomo de enxofre e inclui metiltio, etiltio, isobutiltio e outros semelhantes. O termo "halogeno" inclui flúor, cloro, bromo, e iodo.

Tal como aqui utilizado, o termo "(C₁-C₄ alquilenos)-R⁵" significa uma cadeia alquilenos linear ou ramificada substituída em qualquer átomo de carbono com a variável R⁵ e inclui, por exemplo, cadeias alquilo lineares ou ramificadas, benzilo, e unidades α -metilbenzilo.

Do mesmo modo, tal como aqui utilizado, o termo "(C₁-C₄ alquilenos)-R¹⁰" significa uma cadeia alquilenos linear ou ramificada substituída em qualquer átomo de carbono com a variável R¹⁰ e inclui, por exemplo, cadeias alquilo lineares ou ramificadas, benzilo e unidades α -metilbenzilo.

Tal como aqui utilizado, o termo "resíduo aminoácido" significa uma unidade aminoácida seleccionada do grupo que consiste em alanilo, arginilo, asparaginilo, aspartilo, cisteinilo, glutaminilo, glutamilo, glicilo, histidilo, isoleucilo, leucilo, lisilo, metionilo, fenilalanilo, fenilglicilo, prolilo, serilo, treonilo, triptofanilo, tirosilo, e valilo ligados através de um carbonilo ácido.

Tal como aqui utilizado "GSK-3" significa GSK-3 α e/ou GSK-3 β .

Tal como aqui utilizado, "diabetes" significa diabetes do Tipo I e/ou do Tipo II.

O especialista na técnica compreenderá que determinados compostos de Fórmula I contêm pelo menos um centro quiral. A presente invenção contempla todos os enantiómeros ou diastereómeros individuais, bem como misturas dos enantiómeros e diastereómeros dos referidos compostos incluindo racematos. É preferido que os compostos

de Fórmula I que contêm pelo menos um centro quiral existam como enantiómeros ou diastereómeros simples. Os enantiómeros ou diastereómeros simples podem ser preparados começando com reagentes quirais ou através de técnicas de síntese estereoselectivas ou estereoespecíficas. Em alternativa, os enantiómeros ou diastereómeros simples podem ser isolados a partir de misturas por técnicas cromatográficas quirais ou de cristalização correntes.

O leitor especialista na técnica compreenderá que a maior parte ou todos os compostos da presente invenção têm a aptidão para formar sais. Em todos os casos, os sais farmaceuticamente aceitáveis de todos os compostos estão incluídos nos seus nomes. Os compostos da presente invenção são aminas, e assim reagem com vários ácidos inorgânicos e orgânicos para formar sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis. Os sais farmaceuticamente aceitáveis preferidos são aqueles que são formados com ácido clorídrico ou com ácido metanossulfónico.

Apesar de todos os compostos de Fórmula I serem úteis inibidores de GSK-3, determinadas classes de compostos são preferidas. Os parágrafos seguintes descrevem essas classes preferidas:

aa) W-X-Y é $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

ab) W-X-Y é $-\text{CH}(\text{R}^3)-\text{N}(\text{R}^2)-\text{CH}(\text{R}^3)-$;

ac) W-X-Y é $-\text{CH}(\text{R}^{3'})-\text{O}-\text{CH}_2-$;

ad) R é $-(\text{CH}_2)_n-$;

ae) R é $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$

af) m é 0, 1, ou 2;

ag) m é 0 ;

ah) n é 0, 1, 2, ou 3 ;

ai) n é 1;

aj) n é 3;

ak) R^1 é H;

al) R^1 é halogeno;

am) R^1 é cloro;

an) R^1 é flúor;

ao) R^2 é H;

ap) R^2 é $-\text{CO}^2\text{R}^7$;

aq) R^7 é $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo;

ar) R^7 é etilo;

as) R^7 é isopropilo;

at) R^7 é isobutilo;

au) R^7 é *terc*-butilo;

av) R^7 é 2-metoxiet-1-ilo;

aw) R^7 é (C_1 - C_2 alquilenos)morfolin-4-ilo;

ax) R^7 é (morfolin-4-il)metilo;

ay) R^7 é (C_1 - C_2 alquilenos)pirrolidin-2-on-1-ilo;

az) R^7 é (pirrolidin-2-on-1-il)metilo;

ba) R^2 é (C_1 - C_4 alquileno)- R^5 ;

bb) R^5 é hidrogénio;

be) R^2 é metilo;

bd) R^2 é isopropilo;

be) R^5 é ciano;

bf) R^2 é cianometilo;

bg) R^5 é fenilo opcionalmente substituído com halogeno;

bh) R^2 é benzilo;

bi) R^2 é 4-fluorobenzilo;

bj) R^5 é piridinilo;

bk) R^5 é piridin-3-ilo;

bl) R^2 é (piridin-3-il)metilo;

bm) R^5 é C_3 - C_6 cicloalquilo;

bn) R^5 é ciclopropilo;

bo) R^2 é (ciclopropil)metilo;

bp) R^5 é C_1 - C_4 alcoxi;

bq) R^5 é metoxi;

br) R^2 é 2-(metoxi)et-1-ilo;

bs) R^5 é morfolin-4-ilo;

bt) R^2 é 2-(morfolin-4-il)et-1-ilo;

bu) R^5 é 1-(ciclo-hexil)imidazol-5-ilo;

bv) R^2 é (1-(ciclo-hexil)imidazol-5-il)metilo;

bw) R^2 é $-C(O)R^6$;

bx) R^6 é C_1-C_{10} alquilo opcionalmente substituído com até três substituintes halogeno;

by) R^6 é metilo;

bz) R^6 é etilo;

ca) R^6 é propilo;

cb) R^6 é isopropilo;

cc) R^6 é 3-metilbut-1-ilo;

cd) R^6 é difluorometilo;

ce) R^6 é 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo;

cf) R^6 é heptilo;

cg) R^6 é morfolin-4-ilo opcionalmente substituído com até dois substituintes C_1-C_4 alquilo;

- ch) R⁶ é morfolin-4-ilo;
- ci) R⁶ é *cis*-2,6-dimetilmorfolin-4-ilo;
- cj) R⁶ é piperidin-1-ilo;
- ck) R⁶ é piperidin-4-on-1-ilo;
- cl) R⁶ é tetra-hidropiran-4-ilo;
- cm) R⁶ é 4-fenilpiperazin-1-ilo;
- cn) R⁶ é [1,4]oxazepin-4-ilo;
- co) R⁶ é C₃-C₆ cicloalquilo;
- cp) R⁶ é ciclopropilo;
- cq) R⁶ é piridinilo opcionalmente substituído com C₁-C₄ alquilo ou trifluorometilo;
- cr) R⁶ é piridin-3-ilo;
- cs) R⁶ é 2-trifluorometilpiridin-4-ilo;
- ct) R⁶ é 2-metilpiridin-5-ilo;
- cu) R⁶ é (C₁-C₄ alquilenos)-R¹⁰;

cv) R^{10} é C_3-C_6 cicloalquilo;

cw) R^{10} é ciclopentilo;

cx) R^6 é (ciclopentil)metilo;

cy) R^{10} é tiomorfolin-4-ilo;

cz) R^6 é (tiomorfolin-4-il)metilo;

da) R^2 é $-C(O)(NR^8R^9)$;

db) R^8 e R^9 são ambos hidrogénio;

dc) um de R^8 e R^9 é hidrogénio e o outro é metilo;

dd) R^8 e R^9 são ambos metilo;

de) R^8 e R^9 são ambos etilo;

df) R^8 e R^9 são ambos propilo;

dg) R^8 e R^9 são ambos isopropilo;

dh) R^8 e R^9 são ambos butilo;

di) R^8 e R^9 são ambos isobutilo;

dj) R^2 é C_3 - C_6 cicloalquilo;

dk) R^2 é ciclopentilo;

dl) R^2 é pirimidin-2-ilo;

dm) R^2 é piridin-2-ilo;

dn) R^2 é tetra-hidropiran-4-ilo;

do) R^2 é $-C(S)-(morfolin-4-ilo)$;

dp) R^3 é H e $R^{3'}$ é C_1 - C_4 alquilo;

dq) R^3 é C_1 - C_4 alquilo e $R^{3'}$ é H;

dr) R^3 e $R^{3'}$ são ambos H;

ds) R^3 é metilo;

dt) $R^{3'}$ é metilo;

du) Ar é benzofur-4-ilo;

dv) Ar é benzofur-7-ilo;

dw) Ar é 2,3-di-hidrobenzofur-4-ilo;

dx) Ar é 1-(R^{11})indol-4-ilo;

dy) Ar é 1-(R¹¹)benzimidazol-4-ilo;

dz) Ar é imidazo[1,2- α]piridin-3-ilo opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados independentemente do grupo que consiste em halogeno, C₁-C₄ alquilo, e C₁-C₄ alcoxi;

ea) Ar é imidazo[1,2- α]piridin-3-ilo;

eb) Ar é imidazo[1,2- α]piridin-3-ilo substituído com halogeno;

ec) Ar é imidazo[1,2- α]piridin-3-ilo substituído com flúor;

ed) Ar é 8-fluoroimidazo[1,2- α]piridin-3-ilo;

ee) Ar é imidazo[1,2- α]piridin-3-ilo substituído com cloro;

ef) Ar é 7-cloroimidazo[1,2- α]piridin-3-ilo;

eg) Ar é 8-cloroimidazo[1,2- α]piridin-3-ilo;

eh) Ar é imidazo[1,2- α]piridin-3-ilo substituído com bromo;

ei) Ar é 6-bromoimidazo[1,2- α]piridin-3-ilo;

ej) Ar é imidazo[1,2- α]piridin-3-ilo substituído com C₁-C₄ alquilo;

ek) Ar é imidazo[1,2- α]piridin-3-ilo substituído com metilo;

el) Ar é 2-metilimidazo[1,2- α]piridin-3-ilo;

em) Ar é 6-metilimidazo[1,2- α]piridin-3-ilo;

en) Ar é 7-metilimidazo[1,2- α]piridin-3-ilo;

eo) Ar é 8-metilimidazo[1,2- α]piridin-3-ilo;

ep) Ar é 6,8-dimetilimidazo[1,2- α]piridin-3-ilo;

eq) Ar é imidazo[1,2- α]piridin-3-ilo substituído com C₁-C₄ alcoxi;

er) Ar é imidazo[1,2- α]piridin-3-ilo substituído com metoxi;

es) Ar é 7-metoxiimidazo[1,2- α]piridin-3-ilo;

et) Ar é 8-metoxiimidazo[1,2- α]piridin-3-ilo;

eu) Ar é imidazo[1,2- α]piridin-7-ilo;

ev) Ar é furo[3,2-*c*]piridin-3-ilo;

ew) Ar é imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilo;

ex) Ar é 6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilo;

ey) Ar é pirazolo[1,5- α]piridin-3-ilo;

ez) Ar é 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5- α]piridin-3-ilo;

fa) R¹¹ é hidrogénio;

fb) R¹¹ é -(CH₂)_p-G ;

fd) G é hidroxilo;

fe) R¹² é halogeno;

ff) R¹² é flúor;

fg) R¹² é hidroxilo;

fh) R¹² é C₁-C₄ alcoxi;

fi) R¹² é metoxi;

fj) R¹² é -NHC(O) (C₁-C₄ alquil);

fk) R^{12} é $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;

fl) R^{13} é flúor;

fm) O composto é uma base livre;

fn) O composto é um sal;

fo) O composto é o sal de cloridrato.

Deverá ser compreendido que as classes acima podem ser combinadas para formar classes preferidas adicionais.

Os compostos de Fórmula I são inibidores de GSK-3. Assim, a presente invenção proporciona também um método para inibir GSK-3 num mamífero que compreende administrar a um mamífero que necessite do referido tratamento uma quantidade inibidora de GSK-3 de um composto de Fórmula I. Acredita-se que os presentes compostos são úteis no tratamento de diabetes do Tipo I e/ou diabetes do Tipo II. Além disso, acredita-se que os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de doenças neurológicas como demências, especialmente demência do tipo Alzheimer. Acredita-se também que os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento da perturbação bipolar.

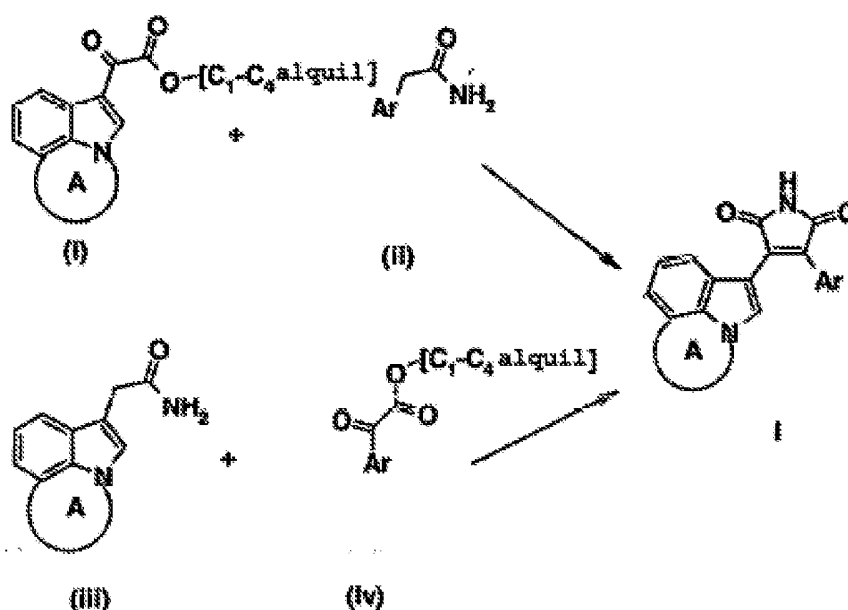
Outra forma de realização da presente invenção é a utilização de inibidores de GSK-3 para deposição óssea

rápida. Esta aptidão para estimular deposição óssea rápida proporciona um novo meio para tratar vários estados de doença e patologias em que seria benéfico fazer crescer osso novo. Estes estados de doença incluem osteoporose e fragilidade óssea bem como perda óssea devido a doença periodontal. Os compostos que apresentam esta actividade serão também úteis para promover a cura de feridas e reparação de fracturas ósseas. Também está contemplado o facto de que a deposição óssea mediada por GSK-3 melhorará os resultados dos doentes em cirurgia de substituição de articulações uma vez que aumentam a ligação de uma prótese de articulação ao osso do doente. A utilização dos compostos da presente invenção para a indução de deposição óssea rápida é preferida. Também é preferido que o mamífero a ser tratado pela administração dos compostos de Fórmula I seja um ser humano.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados através de vários procedimentos, alguns deles estão ilustrados nos Esquemas abaixo. Será reconhecido por um especialista na técnica que os passos individuais dos esquemas que se seguem podem ser variados para proporcionar os compostos de Fórmula I. A ordem específica dos passos necessários para produzir os compostos de Fórmula I depende do composto específico a ser sintetizado, do composto de partida e da labilidade relativa das unidades substituídas. Alguns substituintes foram eliminados nos esquemas seguintes em nome da clareza o que não pretende limitar de algum modo os ensinamentos dos esquemas.

Os compostos de Fórmula I são preparados a partir de um éster de ácido oxoacético apropriadamente substituído e de uma acetamida apropriadamente substituída como ilustrado no Esquema I, essencialmente como descrito por Faul, *et al.*, *J. Org. Chem.* **63**, 6053-6058 (1998), em que o anel designado "A" corresponde aos anéis anulados de Fórmula I.

Esquema 1

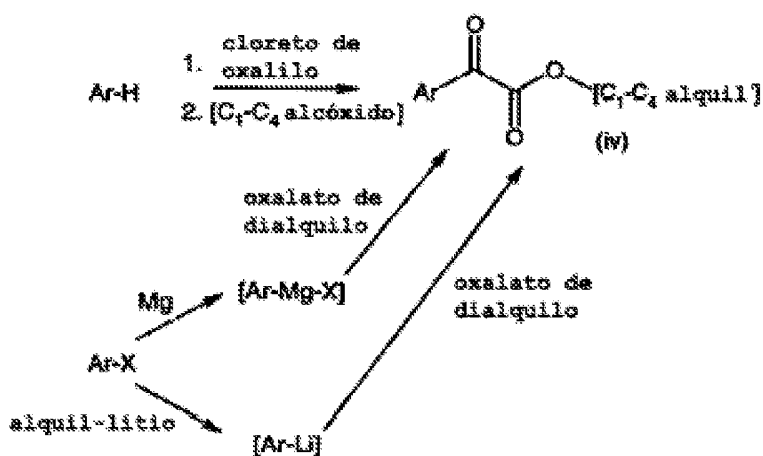


Os ésteres de ácido oxoacético de fórmula (i) ou (iv) são feitos reagir com uma acetamida de fórmula (ii) ou (iii), respectivamente, num solvente adequado, como tetra-hidrofurano, na presença de uma base adequada, preferencialmente *terc*-butóxido de potássio. A reacção de condensação é realizada à temperatura ambiente desde cerca de 0°C até cerca da temperatura ambiente, e os reagentes são agitados durante 1-24 horas. A mistura reaccional é tratada

com um ácido adequado, como ácido clorídrico, e em seguida a mistura é agitada a cerca da temperatura ambiente durante 1-24 horas. A maleimida resultante pode ser isolada por técnicas correntes e purificada por cristalização ou cromatografia como necessário ou desejado.

Os ésteres de ácido oxoacético de fórmulas (iv) necessários são preparados a partir de grupos Ar apropriadamente substituídos por métodos bem conhecidos pelo especialista na técnica como ilustrado no Esquema II, em que X é bromo ou iodo.

Esquema II

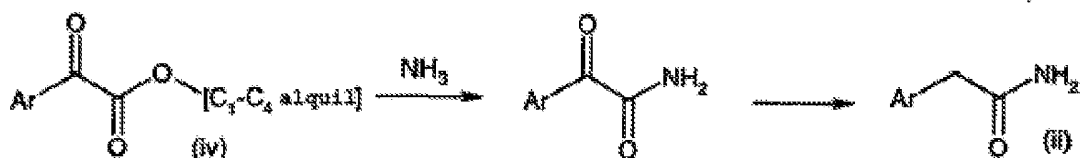


Faz-se reagir um Ar apropriadamente substituído com um halogeneto de oxalilo, como cloreto de oxalilo, na presença de uma base orgânica, como 2,6-lutidina ou trietilamina, num solvente apropriado, como diclorometano ou éter dietílico, para dar o cloreto de Ar-oxalilo correspondente. A reacção é realizada a desde 0°C até à temperatura de refluxo durante desde 1-24 horas. A mistura

é arrefecida até -78°C e uma fonte de alcóxido, como metóxido de sódio, é adicionada num solvente apropriado, como metanol. O éster de ácido oxoacético resultante pode ser isolado por técnicas correntes e purificado por cristalização ou cromatografia como necessário ou desejado. Em alternativa, um composto de Fórmula Ar-X é submetido a uma troca lítio-halogeno, em seguida o anião de lítio é desactivado por um oxalato de dialquilo apropriado para proporcionar o éster de ácido oxoacético desejado. Em alternativa, os ésteres de ácido oxoacético em questão podem ser preparados fazendo primeiro reagir um composto de Fórmula Ar-X com magnésio e em seguida desactivando o reagente de Grignar resultante com um oxalato de dialquilo em condições correntes.

As acetamidas necessárias de fórmula (ii) podem ser preparadas a partir do éster de ácido oxoacético correspondente de fórmula (iv) como ilustrado no Esquema III.

Esquema III

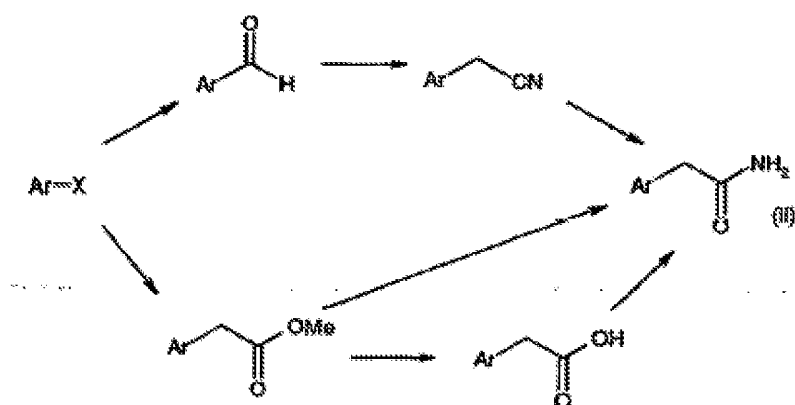


O éster de ácido oxoacético (iv) é feito reagir com amoníaco ou hidróxido de amónio num solvente adequado, como tetra-hidrofurano ou éter dietílico. A reacção é conduzida a cerca de 0°C durante 1-12 horas, e em seguida a

mistura reaccional é deixada aquecer aproximadamente até à temperatura ambiente. A cetoamida resultante pode ser isolada por técnicas correntes e purificada por cristalização ou cromatografia como necessário ou desejado. Esta cetoamida é então reduzida por reacção com um catalisador de metal, como paládio, e hipofosfito de sódio num solvente adequado, como tetra-hidrofurano, dioxano ou dimetilformamida. A reacção é conduzida sob azoto aproximadamente em condições refluxo durante 1-12 horas. A acetamida resultante é isolada por técnicas correntes e pode ser purificada por cristalização ou cromatografia como necessário ou desejado.

Em alternativa, as acetamidas necessárias podem ser preparadas a partir de um Ar-X apropriado por transformações de grupo funcional correntes bem conhecidas pelos especialistas na técnica como ilustrado no Esquema IV (ver, Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd Ed., John Wiley & Sons, Nova Iorque, pp. 1988-1989 (1999)).

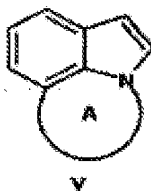
Esquema IV



Os compostos de fórmula Ar-X podem ser convertidos para o aldeído correspondente por reacção com um alquil-lítio apropriado em condições correntes, e a desactivação com N,N'-dimetilformamida. Este aldeído é então convertido para o acetonitrilo correspondente através de uma cianidrina fosforilada formada *in situ* por reacção com fosfonato de dietilciano e cianeto de lítio num solvente adequado, como tetra-hidrofurano. Para exemplos semelhantes desta conversão ver, Yoneda, *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3681-3684 (1989); Yoneda, *et al.*, *J. Org. Chem.*, **56**, 1827-1832 (1991). A hidrólise básica do acetonitrilo proporciona as acetamidas desejadas (ii). Em alternativa, pode fazer-se reagir Ar-X com brometo de 2-etoxi-2-oxoetilzinco com um catalisador paládio num solvente adequado, como tetra-hidrofurano, para proporcionar o éster de ácido arilacético correspondente. Este éster pode ser feito reagir com amoníaco directamente num tubo selado com um solvente adequado a temperatura elevada para proporcionar a acetamida necessária. Em alternativa, o éster de ácido arilacético é submetido a hidrólise básica para proporcionar o ácido aril acético correspondente e este ácido é submetido a condições de acoplamento péptido correntes na presença de uma fonte de amoníaco, como hidróxido de amónio ou gás de amoníaco. Os reagentes de acoplamento adequados incluem N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), cloreto de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDC), e 1-(3-(1-pirrolidinil)propil)-3-etilcarbodiimida (PEPC). Catali-

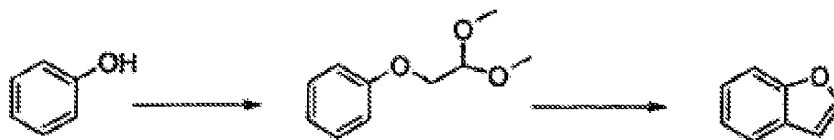
sadores opcionais adequados para a reacção de acoplamento incluem N,N-[dimetil]-4-aminopiridina (DMAP). Todos os reagentes são combinados num solvente adequado, tipicamente diclorometano, clorofórmio, tetra-hidrofurano, dioxano ou éter dietílico, e são agitados durante desde 1 a 72 horas a uma temperatura desde a temperatura ambiente até aproximadamente a temperatura de refluxo do solvente. O produto desejado pode ser isolado por técnicas de extracção e cristalização correntes, e purificado por cromatografia ou cristalização conforme necessário ou desejado.

Os ésteres de ácido oxoacético indole-anulado (i) e acetamidas indole-anulado (iii) podem ser preparados de forma semelhante a partir dos indoles-anulados de fórmula (v):



em que o anel designado "A" corresponde ao anel anulado na Fórmula I.

Os intermediários arilo necessários para a formação da fórmula (ii) ou (iv) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos bem conhecidos pelo especialista na técnica. Os benzofuranos necessários, por exemplo, podem ser preparados como descrito no Esquema V.

Esquema V

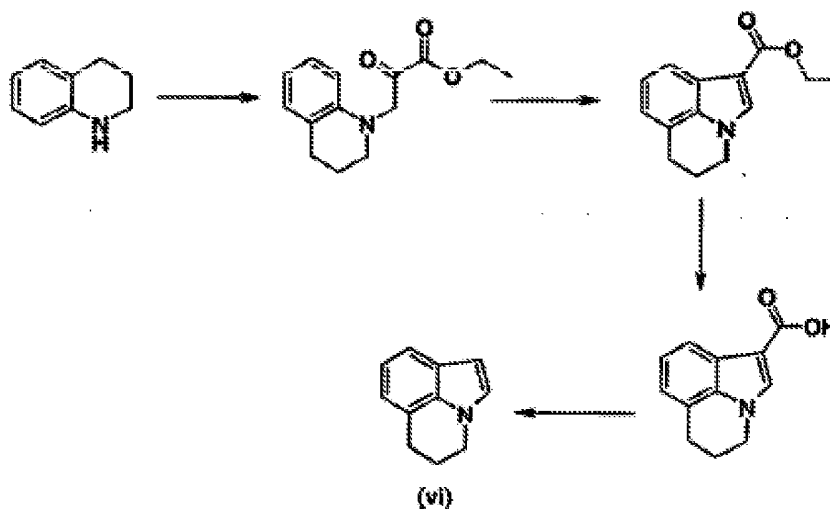
Os fenóis apropriadamente substituídos são O-alquilados com dimetil bromoacetaldeído ou dietil acetal e uma base adequada, como carbonato de potássio. A ciclização é conseguida num solvente adequado, como clorobenzeno a temperaturas de refluxo.

Os indoles necessários estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por métodos bem conhecidos na técnica. As sínteses de indole estão descritas em Robinson, *The Fischer Indole Synthesis*, Wiley, Nova Iorque (1983); Hamel, et al., *Journal of Organic Chemistry*, **59**, 6372 (1994); e Russell, et al., *Organic Preparations e Procedures International*, **17**, 391 (1985).

Os indoles-anulados necessários são preparados por vários métodos dependendo da estrutura específica do sistema de anel. Metodologias sintéticas que levam aos vários indoles-anulados estão ilustradas nos esquemas seguintes e são discutidas nos parágrafos seguintes. As preparações e exemplos ilustram em mais pormenor estas vias básicas bem como modificações destas vias para preparar determinadas variantes substituídas necessárias. Os substituintes foram removidos das estruturas nos esquemas

seguintes a favor da clareza, o que não pretende limitar de algum modo o âmbito da invenção.

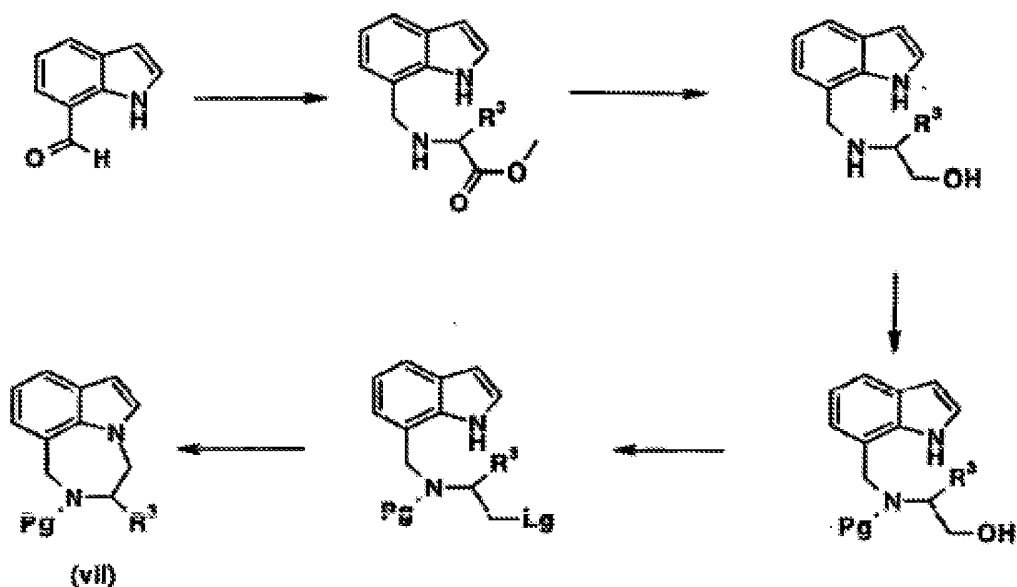
5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolinas



Faz-se reagir uma 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina apropriadamente substituída com bromopiruvato de etilo num solvente apropriado, como dimetilformamida ou tetra-hidrofurano. A mistura reaccional é agitada durante 1-30 horas. O produto desta reacção é isolado por técnicas correntes e é então feito reagir com um halogeneto de magnésio apropriado, tipicamente cloreto de magnésio, e um álcool apropriado como metoxietanol num co-solvente apropriado, como tetra-hidrofurano ou dimetilformamida. O especialista na técnica compreenderá que a adição tem de ser realizada lentamente e com cuidado, em seguida a mistura reaccional resultante é agitada durante 1-12 horas à temperatura de refluxo. O éster de ácido carboxílico resultante é isolado por técnicas correntes. Este éster é

então hidrolisado e descarboxilado em condições correntes para proporcionar compostos de fórmula (vi).

6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indoles

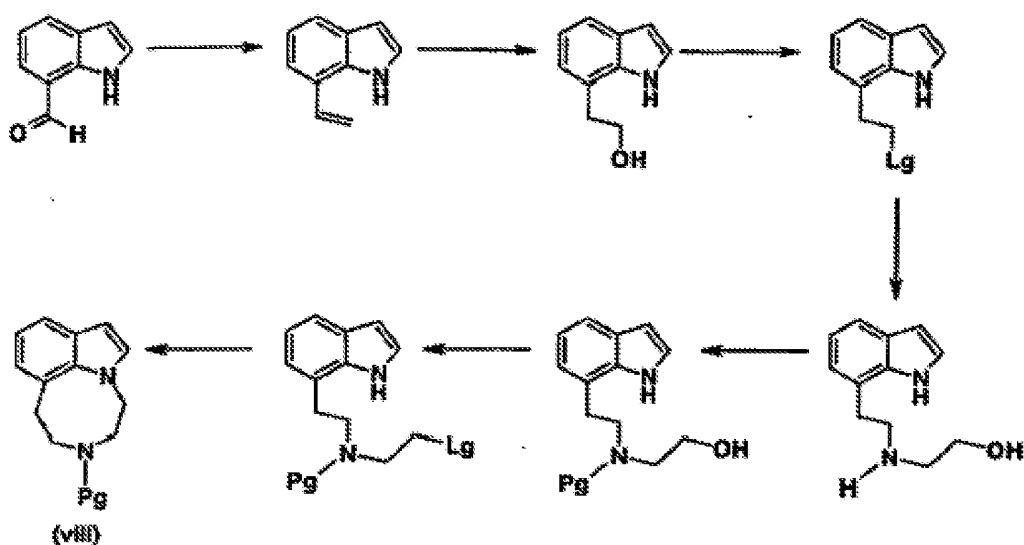


Um indolo-7-carboxaldeído apropriadamente substituído num solvente apropriado como 1,2-cloroetano, é feito reagir com um éster metílico de aminoácido e ácido acético. Esta reacção é conduzida sob azoto aproximadamente à temperatura ambiente na presença de um agente redutor suave, como cianoboro-hidreto de sódio ou triacetoxiboro-hidreto de sódio. A mistura reaccional é agitada durante cerca de 24 horas, e o amino éster resultante é isolado por técnicas correntes. A unidade éster é reduzida para o álcool correspondente por tratamento com um agente redutor adequado, tipicamente hidreto de lítio alumínio, num solvente apropriado, tipicamente tetra-hidrofurano ou éter dietílico. A unidade amina secundária é agora feita reagir

com um reagente apropriado para introduzir um grupo protector "Pg" amino adequado, como um grupo formilo, um grupo acetilo ou preferencialmente uma unidade *terc*-butoxicarbonilo. As técnicas para a introdução destes grupos são bem conhecidas pelos especialistas na técnica. Uma solução deste composto num solvente apropriado, como diclorometano ou éter dietílico, é feita reagir com um solvente apropriado para activar a unidade hidroxilo, proporcionando um grupo de saída ("Lg"). O especialista na técnica compreenderá que os grupos de saída apropriados incluem halogenetos, iões oxónio, percloratos de alquilo, ésteres de alcanosulfonatos de amónio, fluorosulfonatos de alquilo, nonaflatos, tresilatos, triflatos e ésteres sulfónicos, preferencialmente o mesilato ou tosilato. As técnicas para a introdução destes grupos são bem conhecidas pelo especialista na técnica. (Ver por exemplo: March, *"Advanced Organic Chemistry"*, John Wiley and Sons, Nova Iorque, N. Y., 1992, pp. 352-362). O composto activado é então dissolvido num solvente apropriado, como tetra-hidrofurano, éter dietílico ou N,N-dimetilformamida e é feito reagir com uma base forte, como hidreto de potássio ou hidreto de sódio. A reacção é realizada sob azoto a cerca de 0°C e agitada durante 30-120 minutos. O composto de fórmula (vii) é isolado e purificado por técnicas correntes. O especialista na técnica compreenderá que os grupos protectores azoto podem ser removidos em qualquer momento conveniente na síntese dos compostos da presente invenção. Os métodos para remover um grupo protector amino são bem conhecidos na técnica (por exemplo, ver: T. W.

Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nova Iorque, N. Y., 1991, Capítulo 7).

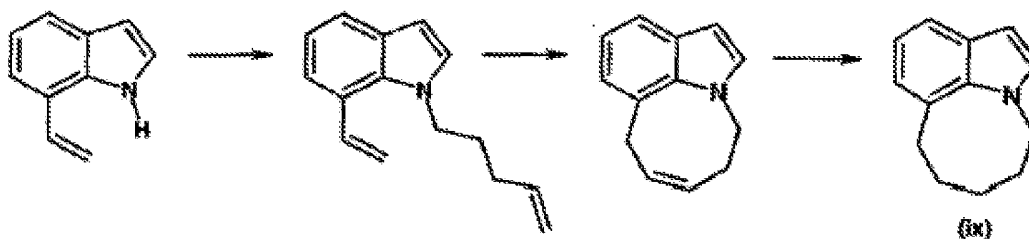
5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indoles



Um indolo-7-carboxaldeído apropriadamente substituído num solvente apropriado, como tetra-hidrofurano ou tolueno, é feito reagir com um reagente metilante adequado aproximadamente à temperatura ambiente. Os reagentes metilantes adequados incluem reagente de Tebbe (μ -cloro- μ -metileno[bis(ciclopentadienil)titanio]dimetilalumínio) e reagentes de Wittig apropriados, como brometo de metiltrifenilfosfónio, na presença de uma base adequada, como *tert*-butóxido de potássio. A mistura reaccional é agitada durante 1-6 horas, e em seguida o vinilindole resultante é isolado através de técnicas correntes. Este composto é então hidrorboratado e oxidizado em condições correntes para proporcionar o hidroxietilindole correspondente. Este álcool é então activado como anteriormente

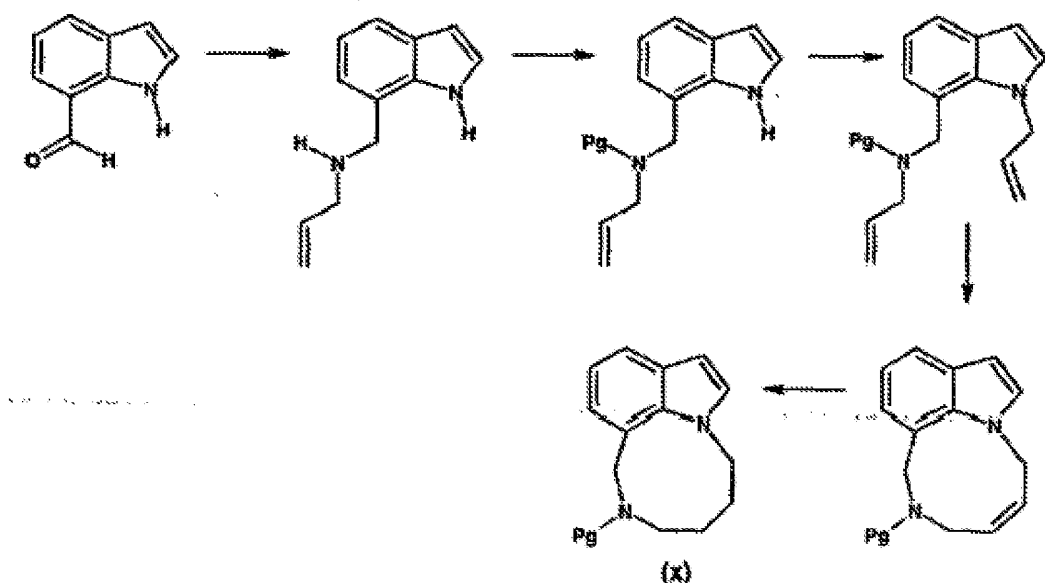
descrito, e feito reagir com etanolamina ou um éster de aminoácido apropriado. Quando se utiliza aminoetanol, o álcool resultante é activado e o composto ciclizado como anteriormente descrito. Quando se utiliza um éster de aminoácido, o éster resultante é primeiro reduzido, e em seguida activado e o composto é ciclizado como anteriormente descrito para proporcionar compostos de fórmula (xiii). O especialista na técnica compreenderá que os grupos protectores azoto podem ser removidos em qualquer momento conveniente na síntese dos compostos da presente invenção.

Pirrolo[3,2,1-kl]benzo[b]azaciclooctano



Um 7-vinilindole apropriadamente substituído é alquilado com um bromoalceno apropriado em condições corrente e o dieno resultante é feito reagir com dicloreto de bis(triciclo-hexil-fosfino)benzilidino ruténio (IV) (catalisador de Grubb) à temperatura ambiente num solvente adequado, como diclorometano. Após cerca de 24 horas o alceno ciclizado é isolado por técnicas correntes. A ligação dupla pode então ser reduzida em condições de hidrogenação correntes para proporcionar os compostos de fórmula (ix).

[1,5]diazaper-hidroonino[8,9,1-hi]indoles



Um indolo-7-carboxaldeído apropriadamente substituído é reductivamente aminado com alilamina na presença de um ácido adequado, como ácido acético, e um agente redutor apropriado, como cianoboro-hidreto de sódio ou triaceto-xiboro-hidreto de sódio num solvente apropriado, como 1,2-dicloroetano. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante cerca de 24 horas e a amina resultante é isolada e purificada por técnicas correntes. A amina é então protegida como anteriormente descrito e o indolo azoto alquilado com brometo de alilo em condições correntes. O dieno é então ciclizado como anteriormente descrito para proporcionar o alceno cíclico. A ligação dupla pode então ser reduzida em condições de hidrogenação correntes para proporcionar os compostos de fórmula (x). A ligação dupla

pode também ser oxidada para introduzir a funcionalidade diol.

O especialista na técnica compreenderá que os esquemas sintéticos gerais discutidos nos parágrafos anteriores podem ser modificados por métodos bem conhecidos na técnica para proporcionar os restantes indoles necessários para preparar os compostos da presente invenção.

Muitos dos compostos da presente invenção não são apenas inibidores de GSK-3, mas são também intermediários úteis para a preparação de compostos adicionais da presente invenção. Por exemplo, as amins secundárias podem ser aciladas, alquiladas ou acopladas com ácidos carboxílicos ou aminoácidos em condições de acoplamento péptidas. Além disso, as unidades éster podem ser reduzidas para os álcoois correspondentes ou convertidas em amidas em condições correntes. Os álcoois podem ser activados e substituídos através de vários nucleófilos para proporcionar outros compostos da invenção. Estes grupos de partida incluem mas não se limitam a halogenetos, iões oxónio, percloratos de alquilo, ésteres de amónioalcanossulfonato, fluorosulfonatos de alquilo, nonaflatos, tresilatos, triflatos, e ésteres sulfónicos, preferencialmente o mesilato ou tosilato. As técnicas para a introdução destes grupos são também conhecidas pelo especialista na técnica; ver, por exemplo, March, *Advanced Organic Chemistry*, 5th Ed., John Wiley and Sons, Nova Iorque, pp. 445-449 (2001).

O especialista na técnica compreenderá também que nem todos os substituintes nos compostos de Fórmula I tolerarão determinadas condições reacionais utilizadas para sintetizar os compostos. Estas unidades podem ser introduzidas num momento conveniente da síntese, ou podem ser protegidas e em seguida desprotegidas como necessário ou desejado. O especialista na técnica compreenderá que os grupos protectores podem ser removidos em qualquer momento conveniente na síntese dos compostos da presente invenção. Os métodos para introduzir e remover grupos protectores azoto e oxigénio são bem conhecidas na técnica; ver, por exemplo, Greene e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons, Nova Iorque, Capítulo 7 (1999). Além disso, o especialista na técnica compreenderá que em muitas circunstâncias, a ordem pela qual as unidades são introduzidas não é relevante. A ordem específica dos passos necessários para produzir os compostos de Fórmula I depende do composto específico a ser sintetizado, do composto de partida e da labilidade relativa das unidades substituídas.

Preparação 1

5-fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

5-fluoroquinolina

Adicionar nitrito de sódio em porções a uma suspensão de 5-aminoquinolina (50 g, 347 mmol) em 4S% de

HB F_4 (200 mL) a 0°C. Agitar durante 1 hora e em seguida verter em éter dietílico/acetato de etilo 1:1 (500 mL). Filtrar a suspensão resultante e secar o sólido. Adicionar esta solução (82,5 g, 338 mmol) em porções a xileno a refluxo (1 L), agitar durante 2 horas, e em seguida arrefecer. Decantar o xileno e dissolver o resíduo em ácido clorídrico 1 N (600 mL). Neutralizar com carbonato de sódio, extrair com acetato de etilo (10 x 500 mL), secar os extratos sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com 10-20% de éter dietílico em hexanos. Combinar as fracções que contêm o produto e concentrá-las a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado (28,1 g, 55%).

MS (EI, m/z) C₉H₆FN (M+1) 148,0

Redução

Agitar uma mistura de 5-fluoroquinolina (28,1 g) e paládio a 5% sobre carbono (5,6 g) em metanol de um dia para o outro a 40°C sob 60 psi hidrogénio. Filtrar a mistura através de Celite e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com 5-10% de acetato de etilo em hexanos. Combinar as fracções que contêm produto e concentrá-las a pressão reduzida para proporcionar o composto em epígrafe (22,5 g, 78%).

MS (EI, m/z) C₉H₁₀FN (M+1) 152,0

Preparação 2

6-Fluoro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

Começando com 6-aminoquinolina, o composto em epígrafe é preparado essencialmente como descrito na Preparação 1.

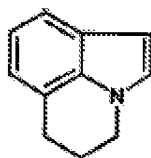
MS (EI, m/z) $C_9H_{10}FN$ (M+1) 152,0.

Preparação 3

5-Cloro-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

Uma mistura de 5-cloroquinolina (10,0 g) e óxido de platina (50 mg) em ácido acético foi agitada sob atmosfera de hidrogénio à temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura foi diluída com éter dietílico e filtrada através de Celite. Os voláteis foram removidos a pressão reduzida e o resíduo foi partilhado entre bicarbonato de sódio aquoso saturado e acetato de etilo (3 x 300 mL). Os extractos orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados a pressão reduzida. O resíduo foi purificado sobre gel de sílica e as fracções que continham produto foram combinadas e concentradas a pressão reduzida para proporcionar 7,0 g (69%) do composto desejado.

Preparação 4



5,6-Di-hidro-4H-pirrólo[3,2,1-ij]quinolina

Éster de etilo do ácido 3-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-2-oxopropiónico

Adicionar gota a gota piruvato de bromoetilo (40 mL, 0,29 mol) a uma solução de 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (75,5 mL, 0,59 mol) em tetra-hidrofurano (300 mL) durante 30 minutos. Agitar durante 24 horas, filtrar a mistura reaccional, enxaguar bem o bolo de filtração com tetra-hidrofurano (100 mL), e concentrar o filtrado a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado como um óleo vermelho (79,7 g).

Éster de etilo do ácido 5,6-di-hidro-4H-pirrólo[3,2,1-ij]quinolino-1-carboxílico

Adicionar cloreto de magnésio (27,7 g, 0,29 mol) a 2-metoxietanol (400 mL) e aquecer a mistura até à temperatura de refluxo. Adicionar uma solução de éster de etilo do ácido 3-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-2-oxopropiónico (0,29 mol) em 2-metoxietanol (100 mL) e tetra-hidrofurano (40 mL) lentamente à mistura de $MgCl_2$ durante 1

hora. No final da adição, agitar a mistura durante 5 horas à temperatura de refluxo e em seguir concentrar a pressão reduzida. Tratar a mistura concentrada em bruto com ácido clorídrico 2 N (500 mL) e extrair com diclorometano (3 x 400 mL). Combinar as camadas orgânicas, secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com 20% de acetato de etilo/hexanos. Combinar as fracções que contêm o produto e concentrá-las a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado como um sólido laranja (31,6 g, 48%).

MS (IS, m/z) $C_{14}H_{15}NO_2$ ($M^+ + 1$) = 230.

Ácido 5,6-di-hidro-4H-pirrólo[3,2,1-ij]quinolino-1-carboxílico

Adicionar hidróxido de sódio aquoso 5 N (60 mL, 0,3 mol) a uma solução de éster de etilo do ácido 5,6-di-hidro-4H-pirrólo[3,2,1-ij]quinolino-1-carboxílico (31 g, 0,14 mol) em etanol (200 mL) e água (70 mL) e agitar a mistura resultante a temperatura de refluxo durante 3 horas. Arrefecer a mistura reaccional até 20-24°C, diluir com água (2 L), e lavar sequencialmente com diclorometano (2 x 200 mL) e éter dietílico (1 x 200 mL). Filtrar a camada aquosa através de Celite e tratar o filtrado com ácido clorídrico concentrado (25 mL) para precipitar o produto. Filtrar o sólido, lavar com água (200 mL), e secar

a pressão reduzida para dar o composto desejado como um sólido amarelo claro (23,2 g, 85%).

MS (IS, m/z) $C_{12}H_{11}NO_2$ ($M^+ + 1$) = 202.

Descarboxilação

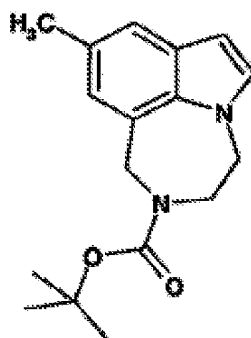
Adicionar cromito de cobre (1,5 g, 4,8 mmol) a uma solução de ácido 5,6-di-hidro-4H-pirrólo[3,2,1-ij]quinolino-1-carboxílico (3,7 g, 18,4 mmol) em 20 mL de quinolina. Agitar a mistura resultante a 185°C durante 4 horas e em seguida arrefecer até 20-24°C, diluir com diclorometano (100 mL) e filtrar através de Celite. Lavar o filtrado sequencialmente com ácido clorídrico 2 N (2 x 50 mL) e hidróxido de sódio aquoso 2 N (25 mL). Concentrar a fase orgânica restante a pressão reduzida e em seguida submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com 5% de EtOAc/Hexanos. Combinar as fracções que contêm produto e concentrá-las a pressão reduzida para proporcinar o composto em epígrafe como um sólido acastanhado claro (1,67 g, 58%).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,31-7,29 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,28-7,27 (d, 1 H, J = 2,93 Hz), 6,9-6,86 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,82-6,8 (dd, 1 H, J = 6,8, 1,0 Hz), 6,33-6,32 (d, 1 H, J = 2,93 Hz), 4,15-4,12 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,92-2,89 (t, 2 H, J = 6,1 Hz), 2,15-2,08 (m, 2 H).

Os compostos das Preparações 5-8 são preparados essencialmente como descrito na Preparação 4.

Prep.	Composto	Dados (m/z)
5	7-fluoro-5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-j]quinolina	MS (EI) : 176,1 (M+)
6	8-fluoro-5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-j]quinolina	MS (EI) : 175,1 (M+)
7	7-cloro-5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-j]quinolina	MS (EI) : 192,1 (M+)
8	8-cloro-5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-j]quinolina	MS (IS) : 191,9 (M+)

Preparação 9



9-metil-6-(*terc*-butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indole

5-Metil-1*H*-indolo-7-carboxaldeído

Dissolver 5-metil-2-nitrobenzaldeído (7,84 g, 47,52 mmol), 1-butanol (10,55 g, 142,6 mmol) e ácido 4-toluenossulfônico mono-hidrato (0,5 g, 2,6 mmol) em tolueno (200 mL). Aquecer a mistura reaccional até à temperatura de refluxo com remoção de água constante (Trapa Dean-Stark). Continuar a aquecer a mistura reaccional durante 3 horas. Adicionar água e extrair a camada aquosa com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas e secar sobre sulfato de sódio, filtrar, concentrar a pressão reduzida, e purificar por cromatografia "flash" (1% v/v gel de sílica tamponado com trietilamina, 5% de acetato de etilo/hexano) para dar o derivado de dibutil acetal como um óleo incolor (14 g, 99%).

Dissolver 2-Dibutoximetil-4-metil-1-nitrobenzeno (13,957 g, 47,373 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (474 mL) sob azoto e arrefecer a solução para -40°C. Adicionar brometo de vinilmagnésio (190 mL, 190 mmol, 1,0 M em tetra-hidrofurano) a -40°C com agitação. Agitar a mistura reaccional durante 40 minutos e adicionar cloreto de amónio aquoso saturado. Extrair a camada aquosa com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar. Dissolver o resíduo em tetra-hidrofurano (160 mL) e arrefecer até 0°C. Adicionar ácido clorídrico aquoso 0,5 molar (20 mL) e agitar a mistura a 0°C durante 1 hora. Adicionar hidrogeno carbonato de sódio aquoso (200 mL) e extrair a camada aquosa com

acetato de etilo (3 x 200 mL). Combinar as camadas orgânicas, secar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar, concentrar a pressão reduzida e purificar por cromatografia "flash" em coluna (gel de sílica, 5% de acetato de etilo/hexano) para dar o composto em epígrafe como um sólido branco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,10 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 2,50 (s, 3H).

N-[2-hidroxiet-1-il](5-Metil-1H-indol-7-il)metilamina

Dissolver 5-Metil-1H-indolo-7-carboxaldeído (4,036 g, 25,384 mmol) em metanol absoluto (200 mL), adicionar 2-aminoetanol (3,1 g, 50,767 mmol) e paládio a 10% sobre carbono (0,4 g). Agitar a mistura durante 1 hora sob azoto, em seguida sob 1 atmosfere de hidrogénio durante 3 horas. Filtrar, concentrar a pressão reduzida e purificar por cromatografia "flash" em coluna (gel de sílica, 90/9/1, diclorometano/metanol/amoníaco) para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor.

MS (ES, m/z) := 203 (M-1)

N-[terc-butoxicarbonil]N-(2-hidroxiet-1-il)(5-Metil-1H-indol-7-il)metilamina

Dissolver N-[2-hidroxiet-1-il](5-Metil-1H-indol-

7-il)metilamina (3,0 g, 14,706 mmol) in tetra-hidrofurano (120 mL) e arrefecer a solução até 0°C. Adicionar carbonato de potássio aquoso (30 mL, 29,41 mmol, solução 0,98 M) e dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,53 g, 16,18 mmol). Agitar a mistura reaccional durante 4 horas a 0°C, adicionar água e extrair a camada aquosa com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio anidro, filtrar, concentrar a pressão reduzida e purificar por cromatografia "flash" em coluna (gel de sílica, 20% de acetato de etilo/hexano) para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (4,12 g, 92%).

MS (ES, m/z): (M-1) = 303.

N-[*terc*-butoxicarbonil]N-[2-(metanossulfoniloxi)et-1-il](5-Metil-1*H*-indol-7-il)metilamina

Dissolver N-[*terc*-butoxicarbonil]N-[2-hidroxiet-1-il](5-Metil-1*H*-indol-7-il)metilamina (1,15 g, 3,78 mmol) em tetra-hidrofurano (22 mL) sob azoto e arrefecer até 0°C. Adicionar trietilamina (1,91 g, 18,88 mmol) e anidrido metanossulfônico (0,72 g, 4,15 mmol). Agitar a mistura reaccional durante 2 horas a 0°C. Adicionar água à mistura reaccional e extrair a camada aquosa com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar a pressão reduzida para dar o composto desejado como um óleo incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9,93 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,45 (t, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,13 (t,

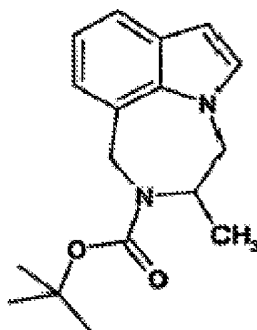
2H), 3,53 (t, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,44 (s, 3H, CH₃Ar), 1,51 (s, 9H, 3CH₃).

Fecho do anel

Dissolver N-[*terc*-butoxicarbonil]N-[2-(metanosulfoniloxi)et-1-il](5-Metil-1*H*-indol-7-il)metilamina (1,22 g, 3,19 mmol) em dimetilformamida anidra (32 mL) sob azoto e arrefecer até 0°C. Adicionar hidreto de sódio (0,15 g, 3,83 mmol, 60% em óleo) e agitar a mistura reaccional durante 1 hora a 0°C. Adicionar água e extrair a camada aquosa com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar com sulfato de sódio anidro, filtrar, concentrar a pressão reduzida e purificar por cromatografia "flash" em coluna (gel de sílica, 10% de acetato de etilo/hexano) para dar o composto em epígrafe como um sólido branco.

¹H-NMR (CDCl₃): d 7,31 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,90 e 6,80 (2 singletos, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,85 e 4,78 (2 singletos, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 2,43 e 2,41 (2 singletos, 3H, CH₃Ar), 1,45 e 1,44 (2 singletos, 9H, 3CH₃).

Preparação 10

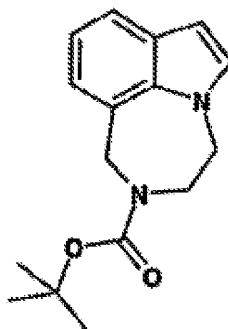


6-(*terc*-butoxicarbonil)-5-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole

Começando com indolo-7-carboxaldeído e cloridrato de éster metílico de DL-alanina (0,72 g, 5,16 mmol), o composto em epígrafe é preparado essencialmente como descrito na Preparação 9.

MS (ES, m/z) ($M + 1$) = 287,0.

Preparação 11



6-(*terc*-butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indole

Começando com indolo-7-carboxaldeído e etanol-amina, o composto em epígrafe é preparado essencialmente como descrito na Preparação 9.

MS (IS, m/z) $C_{16}H_{20}N_2O_2$ ($M^+ + 1$) = 273

Preparação 12

9-fluoro-6-*terc*-butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indole

Começando com 5-fluoroindolo-7-carboxaldeído e etanolamina, o composto em epígrafe é preparado essencialmente como descrito na Preparação 9.

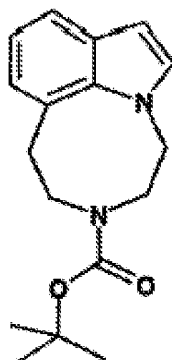
MS: (ES, m/z) 291 (M+1).

Preparação 13

8-fluoro-6-*terc*-butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indole

Começando com 6-fluoroindolo-7-carboxaldeído e etanolamina, o composto em epígrafe é preparado essencialmente como descrito na Preparação 9.

Preparação 14



6-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indole

7-vinilindole

Adicionar *terc*-butóxido de potássio (1 M em tetra-hidrofurano, 14,1 mL, 14,1 mmol) a uma solução de trifenilfosfônio brometo de metilo (5,05 g, 14,1 mmol) em tetra-hidrofurano (80 mL) e agitar a mistura reaccional durante 45 minutos à temperatura ambiente. Adicionar uma solução de 7-formilindole (1,00 g, 6,89 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL) e agitar durante 1,5 horas. Diluir a mistura reaccional com acetato de etilo (250 mL), lavar sequencialmente com uma mistura 8:1 de água e ácido clorídrico 1 N (2 x 100 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (100 mL), secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar o filtrado a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica. Combinar as fracções que contêm o produto e concentrá-las a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado como um óleo castanho.

MS (IS, m/z) $C_{10}H_9N$ ($M^+ + 1$) = 144

Hidroboração/Oxidação

Adicionar complexo de borano-tetra-hidrofurano 1 M em tetra-hidrofurano (9,95 mL, 9,95 mmol) a uma solução a 0°C de 7-vinil-indole (0,95 g, 6,6 mmol) em tetra-

hidrofurano anidro (60 mL) e agitar a mistura reaccional de um dia para o outro à temperatura ambiente. Adicionar hidróxido de sódio 1 N (25 mL) e 30% de peróxido de hidrogénio (35 mL) e agitar a mistura à temperatura de refluxo durante 1 hora. Arrefecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente, diluir com acetato de etilo (100 mL), lavar sequencialmente com água (50 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (2 x 50 mL), secar sobre sulfato de sódio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com 50% de acetato de etilo em hexanos. Combinar as fracções que contêm o produto, concentrá-las a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado como um óleo amarelo (0,60 g, 56%).

MS (IS, m/z) $C_{10}H_{11}NO$ ($M^+ + 1$) = 162.

Activação de álcool

Adicionar gota a gota uma solução de cloreto de metanossulfonilo (0,29 mL, 3,68 mmol) em diclorometano (5 mL) durante 30 minutos a uma solução de 7-(2-hidroxiet-1-il)indole (0,54 g, 3,34 mmol) e trietilamina (2,3 mL, 16,7 mmol) em diclorometano (45 mL). Agitar a mistura durante mais 2 horas à temperatura ambiente. Diluir a mistura reaccional com diclorometano (50 mL), lavar sequencialmente com água (30 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (2 x 30 mL), secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar a pressão reduzida.

Substituição nucleófila

Adicionar etanolamina (5 mL, 82 mmol) a uma solução de 7-(2-(metanossulfoniloxi)et-1-il)indole (0,79 g, 3,3 mmol) em etanol (50 mL) e agitar a mistura reaccional a refluxo de um dia para o outro. Diluir com acetato de etilo (150 mL), lavar sequencialmente com água (3 x 50 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (2 x 50 mL), secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar a pressão reduzida para proporcionar 7-(2-(N-[2-hidroxiet-1-il]amino)et-1-il)indole como um sólido castanho claro (0,57 g, 85%).

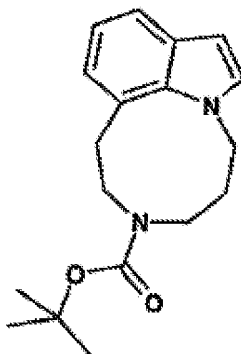
MS (IS, m/z) $C_{12}H_{16}N_2O$ ($M^+ + 1$) = 205

Formação de anel

Começando com 7-(2-(N-[2-hidroxiet-1-il]amino)et-1-il)indole, o composto em epígrafe é preparado essencialmente como na Preparação 9.

MS (IS, m/z) $C_{17}H_{22}N_2O_2$ ($M^+ + 1$) = 287

Preparação 15

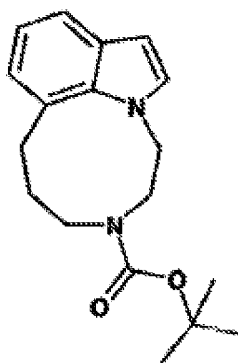


7-(*terc*-butoxicarbonil)-[1,6]diazaper-
hidroonino[8,9,1-*hi*]indole

Começando com 7-(2-(N-[3-hidroxiprop-1-il]ami-
no)et-1-il)indole, o composto em epígrafe é preparado
essencialmente como descrito na Preparação 9.

MS (ES): $m/z = 301,2 (M^+ + 1)$

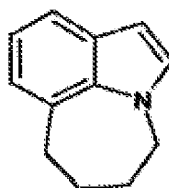
Preparação 16



6-(*terc*-butoxicarbonil)-[1,7]diazaper-
hidroonino[8,9,1-*hi*]indole

Começando com 7-(3-(N-[2-hidroxiet-1-il]ami-
no)prop-1-il)indole, o composto em epígrafe é preparado
essencialmente como descrito na Preparação 9.

Preparação 17



4,5,6,7-Tetra-hidroazepino[3,2,1-hi]indole

3,4-Di-hidro-2H-naftalen-1-ona oxima

Adicionar cloridrato de hidroxilamina (71,0 g, 1,03 mol) a uma solução de α -tetralona (100,0 g, 0,68 mol) em 300 mL de metanol e agitar a solução resultante à temperatura de refluxo durante 2 horas. Arrefecer a mistura para 20-24°C e concentrar a pressão reduzida. Diluir o resíduo com 1 L de água e extrair com diclorometano. Lavar a camada orgânica com cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de sódio, filtrar concentrar a pressão reduzida. Cristalizar o resíduo a partir de isopropanol para proporcionar o composto desejado como um sólido esbranquiçado (70,0 g, 63%).

MS (FIA, m/z) $C_{10}H_{11}NO$ ($M^+ + 1$) = 162,4.

1,3,4,5-Tetra-hidrobenczo[b]azepin-2-ona

Carregar um balão de fundo redondo com 3 tubula-duras de 1 L com um agitador mecânico com ácido polifos-fórico simples (100 g) e aquecer o ácido até 125°C com agitação sob azoto. Adicionar 3,4-Di-hidro-2H-naftalen-1-ona oxima (15,0 g, 93 mmol) cuidadosamente para controlar o exotermo, mantendo a temperatura abaixo de 175°C. Após 10 minutos de aquecimento, arrefecer a mistura para 20-24°C e desactivar com gelo e água. Filtrar a suspensão aquosa e lavar o bolo de filtração com água até o filtrado ficar

neutro. Secar o bolo de filtração sob vácuo para proporcionar o composto desejado como um sólido esbranquiçado (12,8 g, 85%).

MS (ES, m/z) $C_{10}H_{11}NO$ ($M^+ + 1$) = 161,9

2,3,4,5-Tetra-hidro-1H-benzo[b]azepina

Adicionar 80 mL de alumínio-hidreto de lítio (solução 1 M em tetra-hidrofurano) a uma solução de 1,3,4,5-tetra-hidrobenzo-[b]azepin-2-ona (12,9 g, 80,0 mmol) em 720 mL de tetra-hidrofurano. Agitar a mistura reaccional à temperatura de refluxo durante 3 horas e arrefecer para 0°C. Desactivar a reacção pela adição sequencial de 3 mL de água, 3 mL de 15% de hidróxido de sódio e 9 mL de água. Filtrar a suspensão resultante através de Celite e enxaguar o bolo de filtração com acetato de etilo. Concentrar o filtrado a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado como um sólido laranja (10,0 g, 85%).

MS (FIA, m/z) $C_{10}H_{13}N$ ($M^+ + 1$) = 148,2.

Éster de etilo do ácido 2-oxo-3-(2,3,4,5-tetra-hidro-benzo[b]azepin-1-il)propiónico

Adicionar 2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b]azepina em pequenas porções a uma suspensão a 0°C de 60% de hidreto de sódio (3,0 g, 0,12 mol) em 300 mL de dimetilformamida. No fim de completar a adição de amina, remover o banho de

gelo e agitar a reacção a 20-24°C durante 40 minutos. Adicionar bromopiruvato de etilo (22,6 mL, 0,16 mol) e agitar a mistura resultante a 20-24°C durante 6 horas. Adicionar mais 5 mL de bromopiruvato de etilo e agitar a mistura durante 1 hora. Desactivar pela adição de 50 mL de água e em seguida diluir com 1,5 L de diclorometano. Separar as camadas, lavar a camada orgânica sequencialmente com água (2 x 500 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (500 mL), secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar a pressão reduzida a 60°C. Dissolver o resíduo em acetato de etilo (500 mL), lavar sequencialmente com água (3 x 100 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com 5-10% de EtOAc/hexanos para proporcionar o composto desejado como um sólido esbranquiçado (7,0 g, 40%).

MS (FID, m/z) $C_{15}H_{19}NO_3$ (M^+) = 261,13.

Éster de etilo do ácido 4,5,6,7-tetra-hidroazepino-[3,2,1-hi]indolo-1-carboxílico

Adicionar cloreto de magnésio (2,55 g, 26,8 mmol) a 30 mL de 2-metoxietanol e aquecer a mistura até à temperatura de refluxo. Adicionar uma solução de éster de etilo do ácido 2-oxo-3-(2,3,4,5-tetra-hidro-benzo[b]azepin-1-il)propiónico (7,0 g, 26,8 mmol) em 2-metoxietanol (20 mL) durante 1 hora. Agitar a mistura resultante durante 6

horas à temperatura de refluxo, arrefecer para 20-24°C e concentrar a pressão reduzida. Diluir o resíduo com 400 mL de diclorometano e lavar sequencialmente com ácido clorídrico 2 N (100 mL), bicarbonato de sódio aquoso saturado (100 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (100 mL), secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica eluindo com 20% de acetato de etilo em hexano. Combinar as fracções que contêm o produto e concentrá-las a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado como um óleo amarelo (3,1 g, 48%).

MS (FIA, m/z) $C_{15}H_{17}NO_2$ ($M^+ + 1$) = 244,4.

Ácido 4,5,6,7-tetra-hidroazepino[3,2,1-hi]indolo-1-carboxílico

Adicionar hidróxido de sódio em pó (0,71 g, 17,8 mmol) a uma solução de éster de etilo do ácido 4,5,6,7-tetra-hidroazepino[3,2,1-hi]indolo-1-carboxílico (2,0 g, 8,22 mmol) em etanol (13 mL) e água (9 mL) e agitar a mistura resultante a temperatura de refluxo durante 4 horas. Arrefecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente, diluir com água (100 mL) e lavar com diclorometano (2 x 50 mL). Separar as camadas, filtrar a camada aquosa através de Celite e acidificar o filtrado com ácido clorídrico concentrado. Filtrar a suspensão, lavar o sólido recuperado com água e secar a pressão reduzida para propor-

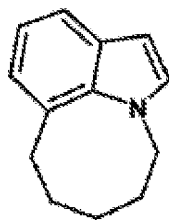
cionar o composto desejado como um sólido branco (1,59 g, 90%).

MS (FIA, m/z) $C_{13}H_{13}NO_2$ ($M^+ + 1$) = 216,3

Descarboxilação

Adicionar cromito de cobre (0,55 g, 1,77 mmol) a uma solução de ácido 4,5,6,7-tetra-hidroazepino[3,2,1-hi]-indolo-1-carboxílico (1,4 g, 6,5 mmol) em 7,5 mL de quinoлина e agitar a mistura resultante a 185°C durante 4 horas. Arrefecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente, diluir com diclorometano e filtrar através de Celite. Lavar o filtrado sequencialmente com ácido clorídrico 2 N (2 x 25 mL) e hidróxido de sódio 2 N (25 mL). Concentrar a camada orgânica a pressão reduzida e submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com 5% de EtOAc/hexano para proporcionar o composto em epígrafe como um sólido laranja (0,85 g, 76%). MS (EI, m/z) $C_{12}H_{13}N$ (M^+) = 171,4

Preparação 18



Pirrolo[3,2,1-kl]benzo[b]azaciclooctano

7-Vinil-1H-indole

Adicionar tributil(vinil)estanho (9,8 mL, 33,7 mmol), trifenil-fosfina (0,4 g, 1,53 mmol), dicloreto de difenil-paládio (II) (1,07 g, 1,53 mmol) e cloreto de lítio (4,0 g, 94,4 mmol) a 7-bromo-1H-indole (6,0 g, 30,6 mmol) em 150 mL de dimetilformamida e aquecer a mistura resultante a 100°C de um dia para o outro. Arrefecer a mistura reaccional até 20-24°C e verter numa mistura de 150 mL de água e 150 mL de acetato de etilo. Lavar a camada aquosa com mais acetato de etilo (3 x 100 mL), combinar as camadas orgânicas, lavar com cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica eluindo com 5-10% de acetato de etilo em hexanos. Combinar as fracções que contêm o produto e concentrá-las a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado como um óleo incolor (3,5 g, 80%).

MS (FIA, m/z) $C_{10}H_9N$ ($M^+ + 1$) = 144,2

1-(Pent-4-en-1-il)-7-vinil-1H-indole

Adicionar hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral) (3,5 g, 87,3 mmol) a uma solução a 0°C de 7-vinilindole (5,0 g, 34,9 mmol) em 140 mL de dimetilformamida. Aquecer a mistura resultante até 20-24°C e agitar durante mais 30 minutos. Adicionar gota a gota 5-bromo-1-penteno (20 mL, 175 mmol) e agitar durante 3 horas.

Verter a mistura reaccional numa mistura de 150 mL de água e 150 mL de acetato de etilo. Lavar a camada aquosa com acetato de etilo (3 x 100 mL). Combinar as camadas orgânicas, lavar com cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar sob pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com 5-10% de acetato de etilo em hexanos. Combinar as fracções que contêm produto e concentrá-las a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado como um óleo transparente (5,39 g, 73%).

MS (ES, m/z) $C_{15}H_{17}N(M^+ + 1) = 212$

Fecho do anel

Adicionar 1,4 de dicloreto de bis(triciclo-hexil-fosfino)benzilidino ruténio (IV) (catalisador de Grubb) a uma solução de 1-(Pent-4-en-1-il)-7-vinil-1H-indole (4,4 g, 20,8 mmol) em diclorometano anidro (3,0 L) e agitar a mistura resultante a 20-24°C durante 24 horas. Adicionar mais 1,0 g de catalisador de Grubb e agitar durante 4 horas. Concentrar a mistura reaccional a pressão reduzida e submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com 2-5% de acetato de etilo em hexano. Combinar as fracções que contêm o produto e concentrá-las a pressão reduzida para proporcionar 8,9-desidropirrolo[3,2,1-kl]benzo[b]azaciclooctano como um óleo castanho (3,0 g, 79%).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,41-7,39 (dd, 1 H, $J =$

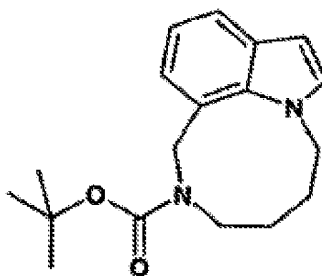
7,81, 0,98 Hz), 7,22-7,21 (d, 1 H, $J = 3,42$ Hz), 6,94-6,9 (d, 1 H, $J = 7,57$ Hz), 6,81-6,8 (d, 1 H, $J = 2,93$ Hz), 6,79 (s, 1 H), 6,36-6,35 (d, 1 H, $J = 2,93$ Hz), 5,69-5,62 (m, 1 H), 4,45-4,3 (bs, 2 H), 2,19-2,14 (m, 2 H), 1,75-1,55 (bs, 2 H).

Redução

Hidrogenar uma solução de 8,9-Desidropirrolo-[3,2,1-kl]benzo[b]azaciclooctano (0,66 g, 3,6 mmol) em etanol (130 mL) na presença de óxido de platina (100 mg) sob pressão de balão durante três horas. Filtrar a mistura através de Celite, lavar o sólido com diclorometano e concentrar o filtrado a pressão reduzida para proporcionar o composto em epígrafe como um óleo amarelo claro (0,65 g, 97%).

MS (ES, m/z) $C_{13}H_{15}N$ ($M^+ + 1$) = 186

Preparação 19



8-*tert*-butoxicarbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino[8,9,1-hi] indole

N-Alil N-[(1H-indol-7-il)metil]amina

Adicionar alilamina (2,50 mL, 33,1 mmol), ácido acético (3,4 mL), e triacetoxiboro-hidreto de sódio (5,85 g, 27,6 mmol) a uma solução de indolo-7-carboxaldeído (4,00 g, 27,6 mmol) em 1,2-dicloroetano (120 mL) a 20-24°C e agitar a mistura resultante a 20-24°C durante 5 horas. Adicionar mais 1,5 g (7,1 mmol) de triacetoxiboro-hidreto de sódio e agitar a mistura resultante de um dia para o outro. Diluir a mistura com diclorometano (300 mL), lavar cuidadosamente com bicarbonato de sódio aquoso (100 mL) e separar as camadas. Lavar a camada orgânica sequencialmente com água (100 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (100 mL), secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com 10-30% de acetato de etilo em hexanos. Combinar as fracções que contêm o produto e concentrá-las a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado como um óleo amarelo claro (4,21 g, 82%).

N-[terc-butoxicarbonil]N-alil-N-[(1H-indol-7-il)metil]amina

Adicionar uma solução a 0°C de dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,93 g, 22,6 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (20 mL) a uma solução a 0°C de N-alil N-[(1H-indol-7-il)metil]amina (4,21 g, 22,6 mmol) em tetra-hidrofurano

anidro (100 mL) e agitar a mistura durante duas horas enquanto aquece até 20-24°C. Diluir a mistura reaccional em acetato de etilo (500 mL). Separar as fases e lavar a camada orgânica sequencialmente com água (2 x 150 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (100 mL), secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado como um óleo amarelo claro (6,5 g, 100%).

MS (ES, m/z) $C_{17}H_{22}N_2O_2$ ($M^+ + 1$) = 287,2

N-[terc-butoxicarbonil]N-alil N-[(1-alil-1H-indol-7-il)metil]amina

Adicionar lentamente hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 1,75 g, 43,7 mmol) a uma solução a 0°C de N- [terc-butoxicarbonil]N-alil N-[(1H-indol-7-il)metil]amina (6,6 g, 23 mmol) em dimetilformamida anidra. Aquecer a mistura até 20-24°C, agitar durante 30 minutos, adicionar brometo de alilo (4,0 mL, 46 mmol), e agitar a mistura a 20-24°C de um dia para o outro. Diluir a mistura reaccional com acetato de etilo (450 mL), lavar sequencialmente com água (2 x 100 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (150 mL), secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com 10% de acetato de etilo em hexanos. Combinar as fracções que contêm o produto e concentrá-las a pressão reduzida para

proporcionar o composto desejado como um óleo castanho claro (6,8 g, 91%).

MS (ES, m/z) $C_{20}H_{26}N_2O_2$ ($M^+ + Na$) = 349,2

Fecho do anel

Começando com N-[*terc*-butoxicarbonil]N-alil N-[(1-alil-1H-indol-7-il)metil]amina, o fecho do anel foi realizado essencialmente como descrito na Preparação 17.

MS (ES, m/z) $C_{18}H_{22}N_2O_2$ ($M^+ + Na$) = 321,2

Redução

Começando com o alceno preparado no parágrafo anterior, a ligação dupla foi reduzida para proporcionar o composto em epígrafe essencialmente como descrito na Preparação 18.

MS (ES, m/z) $C_{18}H_{25}N_2O_2$ (M^+) = 301,2

Preparação 20

7-Bromofuro[3,2-c]piridina

7-Bromo-5H-furo[3,2-c]piridin-4-ona

Adicionar N-bromosuccinimida (63,16 g, 354,9

mmol) como uma solução em acetonitrilo anidro (480 mL) a uma suspensão de 5H-furo[3,2-c]piridin-4-ona (36,9 g, 273 mmol) em acetonitrilo anidro (740mL) a 0°C durante 1 hora. Aquecer até à temperatura ambiente, adicionar álcool metílico anidro (1,5 L) e agitar à temperatura ambiente durante 18 horas. Desactivar com água (20 mL) e bicarbonato de sódio saturado (20 mL), concentrar para um volume de 1,3 litros e verter em água (1,3 litros). A recolha do precipitado por filtração e secagem (forno de vácuo durante 2 dias a 40-60°C) dá o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado.

ESMS: (m/z) = 213,9, 215,9 ($M^+ + 1$).

4,7-Dibromofuro[3,2-c]piridina

Combinar 7-bromo-5H-furo[3,2-c]piridin-4-ona (16,16 g, 75,5 mmol), dicloroetano (160 mL), e oxibrometo de fósforo (100 g, 348,8 mmol) e aquecer à temperatura de refluxo durante cerca de 2 horas. Arrefecer até à temperatura ambiente e verter a mistura reaccional em água gelada (1 L). Ajustar o pH para 8 com NaOH 5 N, extrair para diclorometano, lavar com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secar sobre sulfato de magnésio, filtrar e concentrar. A purificação por cromatografia "flash" eluindo com hexano:acetato de etilo dá o composto em epígrafe como um sólido branco.

HRMS: 274,8581 (M^+).

Redução

Combinar 4,7-dibromofuro[3,2-c]piridina (14,5 g, 52,3 mmol), dimetilformamida anidra (250 mL), formato de sódio (10,67 g, 156,9 mmol), e tetraquis(trifenil-fosfina) paládio(0) (3,021 g, 2,61 mmol) sob azoto. Aquecer durante 3 a 24 horas a 100°C, arrefecer até à temperatura ambiente, filtrar através de CELITE®; e concentrar (vácuo elevado 0,7 mmHg, 40°C). Diluir com acetato de etilo (500 mL), lavar com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secar sobre sulfato de magnésio, filtrar e concentrar. A purificação por cromatografia "flash", eluindo com hexano:acetato de etilo dá o composto como um sólido branco.

MS: (m/z) = 197,9, 199,9 ($M^+ + 1$).

Preparação 21

5-Bromoimidazo[1,2-a]piridina

Adicionar 2-bromo-1,1-dietoxietano (3,64 g, 18,48 mmol) a uma solução de 6-bromopiridin-2-ilamina (1,0 g, 5,77 mmol) em n-butanol (40 mL). A reacção é aquecida à temperatura de refluxo de um dia para o outro e deixa-se arrefecer. A filtração da mistura reaccional dá bromidrato de 5-bromoimidazo[1,2-a]piridina como um sólido branco.

ESMS: (m/z) = 198,9 ($M^+ + 1$).

Adicionar bicarbonato de sódio saturado (300 mL) a uma suspensão de bromidrato de 5-bromoimidazo[1,2-a]piridina (13,0 g, 46,96 mmol) em acetato de etilo. Separar a camada orgânica e lavá-la com bicarbonato de sódio saturado, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida para dar o composto em epígrafe como um sólido branco.

Preparação 22

5-Bromoisoquinolina

Adicionar uma solução de nitrito de sódio (9,6 g, 139 mmol) em água (50 mL) cuidadosamente a 5-aminoisoquinolina (20 g, 139 mmol) em ácido bromídrico (48%, 100 mL) a 0°C. Transferir esta mistura para um reactor contendo CuBr (25 g, 174 mmol) em ácido bromídrico (48%, 200 mL) a 75°C. Após o fim da adição, agitar a mistura a 75°C durante uma hora, arrefecer até à temperatura ambiente e agitar de um dia para o outro. Colocar a mistura num banho de gelo, adicionar gelo à mistura reaccional, e em seguida adicionar solução aquosa de hidróxido de sódio (20%, 250 mL). Filtrar a suspensão e extrair o filtrado com éter dietílico. Combinar o sólido e o extracto, sonicar durante uma hora em clorofórmio. Filtrar a suspensão através de uma camada de Celite® e concentrar o filtrado a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com clorofórmio.

MS (ES): m/z = 208,0 ($M^+({}^{79}\text{Br})+1$), 210,0 ($M^+({}^{81}\text{Br})+1$)

Preparação 23

Éster metílico do ácido (5,6-Di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)oxoacético

Adicionar gota a gota cloreto de oxalilo (1,05 mL, 12,08 mmol) a uma solução de 5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolina (1,67 g, 10,6 mmol) em 150 mL de éter dietílico anidro a 0°C e agitar a solução resultante a 0°C durante 40 minutos. Arrefecer a mistura para -78°C e adicionar lentamente metóxido de sódio (42 mL, 21 mmol, 0,5 M em metanol). No final da adição, remover o banho de gelo e deixar a reação aquecer até 20-24°C durante 2 horas. Diluir a mistura com acetato de etilo (200 mL), lavar com água (100 mL) e separar as camadas. Lavar a camada orgânica com cloreto de sódio aquoso saturado (50 mL), secar sobre sulfato de sódio, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Dissolver o resíduo em acetato de etilo (100 mL), filtrar através de um camada de gel de sílica grossa, e concentrar a pressão reduzida para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (2,16 g, 84%).

MS (EI, m/z) $C_{14}H_{13}NO_3$ ($M^+ - 59$) = 184.

Os compostos das Preparações 24-35 são preparados essencialmente como descrito na Preparação 22.

Prep #	Composto	Dados
24	Éster metílico do ácido (4,5,6,7-tetra-hidroazepino[3,2,1-hi]indol-1-il)oxoacético	MS (FIA, m/z) $C_{15}H_{15}NO_3$ ($M^+ + 1$) = 258,2
25	Éster metílico do ácido (6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-5,6-di-hidro-6 <i>H</i> -[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-oxoacético	MS (IS, m/z) $C_{16}H_{20}N_2O_2$ ($M^+ + 1$) = 273
26	Éster metílico do ácido (pirrolo[3,2,1-kl]benzo[b]-aza-ciclooct-1-il)oxoacético	1H -HMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,38 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, 1 H, J = 7,81 Hz), 7,18-7,15 (t, 1 H, J = 7,57 Hz), 7,03-7,01 (d, 1 H, J = 6,84 Hz), 4,65-4,62 (t, 2 H, J = 6,1 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,3-3,15 (bs, 2H), 1,94-1,91 (t, 2 H, J = 6,1 Hz), 1,82-1,79 (t, 2 H, J = 5,86 Hz), 1,3-1,15 (bs, 2H)

27	Éster metílico do ácido (8-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-[1,5]diazaperhidroonino-[8,9,1-hi]-1-il)oxoacético	MS (IS, m/z) $C_{21}H_{26}N_2O_5$ ($M^+ + 1$) = 387.
28	Éster metílico do ácido (6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)oxoacético	MS (IS, m/z) $C_{20}H_{24}N_2O_5$ ($M^+ + 1$) = 373
29	Éster metílico do ácido (9-cloro-5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)oxoacético	MS (IS, m/z) $C_{14}H_{12}ClNO_3$ ($M + 1$) = 278
30	Éster metílico do ácido (8-cloro-5,6-di-hidro-4H-pirrolo-[3,2,1-ij]-quinolin-1-il)oxoacético	MS (IS, m/z) $C_{14}H_{12}ClNO_3$ ($M + 1$) = 277,8
31	Éster metílico do ácido (7-fluoro-5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]-quinolin-1-il)oxoacético	MS (EI, m/z) $C_{14}H_{12}FNO_3$ ($M + 1$) = 262,1
32	Éster metílico do ácido (8-fluoro-5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]-quinolin-1-il)oxoacético	MS (EI, m/z) $C_{14}H_{12}FNO_3$ ($M + 1$) = 262,1

33	Éster metílico do ácido (6- <i>terc</i> -butoxicarbonil)-5-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1- <i>hi</i>]indol-1-il)oxoacético	MS (ES, m/z) (M+1) = 373,0
34	Éster metílico do ácido (9-metil-6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-3,4-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1- <i>hi</i>]indol-il)oxoacético	ESMS: m/z = 373 (M+1)
35	Éster metílico do ácido (9-fluoro-6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-3,4-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1- <i>hi</i>]indol-il)oxoacético	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8,36 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 6,92 e 6,84 (2 d, 1H), 4,89 e 4,80 (2 s, 2H), 4,43 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,46 e 1,42 (2s, 9H)
36	Éster metílico do ácido R-6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-5-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1- <i>hi</i>]indol-1-il)oxoacético	MS (ES, m/z) (M+1) = 373,0
37	Éster metílico do ácido (8-fluoro-6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-3,4-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1- <i>hi</i>]indol-1-il)oxoacético	ESMS: m/z = 377 (M+1)

Preparação 38

Éster de etilo do ácido (imidazo[1,2-a]piridin-5-il)oxoacético

Adicionar aparas de Mg (0,25 g, 9,95 mmol) a uma solução de 5-Bromoimidazo[1,2-a]piridina (1,5 g, 7,65 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL). Aquecer a reacção até 60°C e adicionar bromoetano (1,2 mL, 11,1 mmol). Aquecer a refluxo durante mais 0,5 horas, arefecer e verter gota a gota com uma cânula numa solução de oxalato de dietilo (5 mL) em tetra-hidrofurano (5 mL) a -15°C. Agitar a -15°C durante 0,5 horas e à temperatura ambiente durante 0,5 horas. Desactivar a reacção com a adição de tampão pH 7, extrair em acetato de etilo, lavar com cloreto de sódio saturado, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida. Purificação por cromatografia "flash", eluindo com gradiente acetato de etilo: hexanol: metanol dá o composto em epígrafe como um óleo castanho claro.

Os compostos das preparações 39-47 são preparados essencialmente como descrito na Preparação 38

Prep	Composto	Dados
39	(Benzofur-7-il)oxoacetato de metilo	MS (ES): m/z=218,9 (M+1)
40	(4-Metoxibenzofur-7-il)oxoacetato de etilo	MS (ES): m/z=248,9 (M+1)

41	(5-Metoxibenzofur-7-il)oxoacetato de etilo	MS (ES) :m/z=249,0 (M+1)
42	(6-Metoxibenzofur-7-il)oxoacetato de metilo	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 1,41 (t, J = 7,31 Hz, 3H), 4,40 (m, 2H), 6,74 (d, J = 1,95 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,23 Hz, 1H)
43	(Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)oxoacetato de etilo	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,3 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,1 (q, J = 7 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7 Hz, 3H).
44	(5-Fluorobenzofur-7-il)oxoacetato de etilo	ESMS: m/z=237,0 (M+1)
45	(5-Oxo-6-propil-5,6-di-hidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7-il)oxoacetato de metilo	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 8,58 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,24-7,2 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 4,8 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,7 (m, 3H).
46	4-Metil-6-(terc-butoxicarbonil)-5,6-di-hidro[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-il)-oxoacetato de etilo	ESMS: m/z = 237,0 (M+1)

47	4,4-Dimetil-6-(2,4-dimetoxi-benzil)-5,6-di-hidro[1,4]di-azepino[6,7,1-hi]indol-3-il)oxoacetato de etilo	ESMS: m/z = 437,3 (M+1)
----	---	-------------------------

Preparação 48

Éster metílico do ácido (imidazo[1,2-a]piridin-3-il)oxoacético

Adicionar cloreto de oxalilo (2,13 g, 1,46 mL, 16,8 mmol) a uma solução de imidazo[1,2-a]piridina (1,0 g, 8,47 mmol) em tolueno (75 mL). Aquecer a mistura a temperatura de refluxo durante 15 horas. Arrefecer a reacção e adicionar cuidadosamente metanol. Concentrar a mistura resultante a pressão reduzida e partilhar entre acetato de etilo quente e bicarbonato de sódio aquoso saturado. Lavar a fase orgânica com cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida. Triturar em acetato de etilo para dar o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado (0,75 gm) .

ESMS: m/z = 204,9 (M⁺+1)

Os compostos das Preparações 49-54 podem ser preparados essencialmente como descrito na Preparação 48.

Prep.	Composto	Dados
49	(8-Bromo-6-metilimidazo[1,2-a]-piridin-3-il)oxoacetato de metilo	MS (ES) : m/z = 297,0 (M+1
50	(5,6-di-hidropirrolo[3,2,1-ij]quino- lin-6-on-1-il)oxoacetato de metilo	
51	(6-Metil-4,5-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7-on-1-il)oxoacetato de metilo	
52	(7-Metil-4,5-di-hidro-7H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-6-on-1-il)oxoacetato de metilo	
53	(6-((2-(Dimetilamino)et-1-il)-4,5-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]-indol-7-on-1-il)oxoacetato de metilo	
54	(6-((2-(Hidroxi)et-1-il)-4,5-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7-on-1-il)oxoacetato de metilo	

Preparação 55

Éster metílico do ácido (1-[3-*terc*-butildimetilsililoxi)prop-1-il]-1H-indol-4-il)oxoacético

Adicionar *terc*-butil lítio (88,1 mL, 149,8 mmol, 1,7 M em hexano) a uma solução de 4-Bromo-1-[3(*terc*-butildimetilsililoxi)propil]-1H-indole (22,0 g, 59,92 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (100 mL) a -78°C. Agitar a reacção a -78°C durante 20 minutos. Transferir a mistura para uma solução de oxalato de dimetilo (24,8 g, 209,72 mmol) em tetra-hidrofurano (400 mL) a -40°C através de uma

cânula arrefecida com gelo seco. No final da adição, agitar a reacção a -78°C durante 15 minutos e aquecer lentamente até à temperatura ambiente. Desactivar a reacção com cloreto de amónio saturado e extrair em acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida. A purificação por cromatografia "flash", eluindo com gradiente acetato de etilo: hexano (100% de hexano a 15% de acetato de etilo: hexano durante 90 minutos) dá o composto em epígrafe, como um óleo castanho claro.

ESMS: $m/z = 376,2 (M^{+}+1)$

Os compostos das Preparações 56-58 podem ser preparados essencialmente como descrito na Preparação 55.

Prep.	Produto	Dados
56	(1-Metil-1H-indol-4-il)oxoacetato de metilo	HRMS:218,0826 (M+H)
57	(Benzofur-7-il)oxoacetato de metilo	HRMS:205,0501 (M+H)
58	(Isoquinolin-5-il)oxoacetato de metilo	MS (ES) : $m/z=216,1 (M^{+}+1)$

Preparação 59

1-[3-*terc*-butildimetilsililoxi)prop-1-il]-1H-indolo-4-carboxaldeído

Adicionar *terc*-butil lítio (27,07 mL, 46,03 mmol,

1,7 M em pentano) a uma solução de 4-Bromo-1-[3-*terc*-butildimetil-sililoxi]prop-1-il]-1H-indole (6,76 g, 18,41 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (100 mL) a -78°C. Agitar a reacção a -78°C durante 30 minutos, desactivar com N,N-dimetilformamida (4,7 mL, 64,45 mmol), aquecer até 0°C, desactivar com tampão pH = 7 e extrair em acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida. A purificação por cromatografia "flash", eluindo com gradiente acetato de etilo: hexano (100% de hexano a 50% de de acetato de etilo: hexano durante 45 minutos) dá o composto em epígrafe como um óleo transparente.

ESMS: (m/z) = 318,2 ($M^+ + 1$)

Os compostos das Preparações 60-63 podem ser preparados essencialmente como descrito na Preparação 59.

Prep.	Composto	Dados
60	1-Metil-1H-indole-4-carboxaldeído	HRMS: 160,0760 ($M+H$)
61	5-Fluorobenzofuran-7-carboxaldeído	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,25 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,3 Hz), 7,65 (J = 8,3 Hz), 7,1 (d, J = 2, 1H)
62	5,6-Difluorobenzofuran-7-carboxaldeído	HRMS: 182,0179 (M^+)
63	6-Fluorobenzofuran-7-carboxaldeído	MS (ES): 165,0 (M^+)

Preparação 64

Benzo[*b*]tiofeno-7-carboxaldeído

Dissolver 7-bromotiofeno (5,0 g, 23,5 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (15 mL) sob azoto e adicionar aparas de magnésio metálico (712 mg, 29,3 mmol). Agitar e aquecer a reacção até 50°C para iniciar a formação de reagente de Grignard. Após o final da reacção exotérmica, aquecer a refluxo durante 30 minutos. Diluir a solução com tetra-hidrofurano (15 mL) e arrefecer até 25°C. Adicionar gota a gota o reagente de Grignard através de uma cânula a uma solução com agitação de N,N-dimetilformamida (10,2 g, 139 mmol) em tetra-hidrofurano (25 mL) a -78°C sob azoto. Agitar a reacção a 0°C durante 1 hora e desactivar com cloreto de amónio aquoso saturado. Diluir com éter dietílico, lavar com água destilada e cloreto de sódio aquoso saturado. Secar a fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Cromatografar em gel de sílica utilizando um gradiente de hexano simples para 50% de acetato de etilo em hexano para obter o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado.

HRMS: 162,0138

Os compostos das Preparações 65-71 podem ser preparados essencialmente como descrito na Preparação 64.

Prep.	Composto	Dados
65	4-Metoxibenzofuran-7-carboxaldeído	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,1 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,0 (s, 2H)
66	4-Fluorobenzofuran-7-carboxaldeído	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,21 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,8 Hz, 1H), 7,2 (d, J = 2 Hz, 1H)
67	4,5-Difluorobenzofuran-7-carboxaldeído	HRMS: 182,0179 (M+)
68	Benzo[b]tiofeno-7-carboxaldeído	HRMS: 162,0138 (M+)
69	Benzo[b]tiofeno-4-carboxaldeído	HRMS: 162,01
70	5-(tetra-hidropiran-2-iloxi)benzofuran-7-carboxaldeído	ESMS: (m/z) = 246,9 (M+1)
71	4-(tetra-hidropiran-2-iloxi)benzofuran-7-carboxaldeído	ESMS: (m/z) = 163,0 (M+1)

Preparação 72

Benzo[b]tiofeno-7-acetonitrilo

Adicionar Benzo[b]tiofeno-7-carboxaldeído (2,34 g, 14,4 mmol) e complexo de tetra-hidrofurano cianeto de lítio (LiCN * 1,5 Tetra-hidrofurano, 204 mg, 1,44 mmol) a tetra-hidrofurano (40 mL) sob azoto. Adicionar gota a gota cianofosfato de dietilo (2,8 mL, 18,4 mmol) à mistura reaccional com agitação. Agitar à temperatura ambiente sob azoto durante 60 horas. Adicionar 2-metil-2-propanol (1,4 mL, 14,6 mmol). Adicionar a mistura reaccional via cânula a uma solução 0,1 molar com agitação de iodeto de samário (II) em tetra-hidrofurano (360 mL, 36.0 mmol) a 25°C sob azoto. Se a mistura reaccional resultante não for azul escura adicionar mais solução de iodeto de samário (II) até a cor azul escura persistir. Agitar a reacção a 25°C durante 1 hora. Concentrar a pressão reduzida, diluir com acetato de etilo, éter dietílico (1:1), lavar com ácido clorídrico aquoso 0,1 M, adicionar cloreto de sódio aquoso saturado. Secar a fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Cromatografar em gel de sílica utilizando um gradiente desde hexano simples a 25% de acetato de etilo em hexano para obter o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado.

HRMS: 173,0289 (M^+)

Os compostos das Preparações 73-85 podem ser preparados essencialmente como descrito na preparação 72.

Prep.	Composto	Dados
73	(1-[3- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi)-prop-1-il]-1H-indol-4-il)acetonitrilo	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,43 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,0 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,54 (m, 1H), 4,23 (t, $J = 7$, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,5 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1,9 m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,0 (s, 6H)
74	(1-Metil-1H-indol-4-il)acetonitrilo	HRMS: 171,0939 (M+H)
75	(1H-Indol-7-il)acetonitrilo	HRMS: 156,0687 (M^+)
76	(4-Metoxibenzofur-7-il)acetonitrilo	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,99 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2$ Hz, 1H) 6,8 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,88 (s, 3H)
77	(5-Metoxibenzofur-7-il)acetonitrilo	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,02 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,9 (m, 2H), 4,24 (s, 3H)
78	(4-Fluorobenzofur-7-il)acetonitrilo	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,17-7,1 (m, 2H), 4,26 (s, 2H)

79	(4,5-Difluorobenzofur-7-il)acetonitrilo	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,2 (d, $J < 1$ Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,22 (d, $J < 1$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H)
80	(5-Fluorobenzofur-7-il)acetonitrilo	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,15 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4,3 (s, 2H).
81	(5,6-Difluorobenzofur-7-il)acetonitrilo	ESMS ($^-1$): 192,3
82	(6-Fluorobenzofur-7-il)acetonitrilo	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,62 (d, $J = 2,44$ Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,72 (d, $J = 2,44$ Hz, 1H), 3,91 (s, 2H)
83	(Benzo[b]tien-7-il)acetonitrilo	HRMS (M): 173,0289
84	(Benzofur-7-il)acetonitrilo	HRMS (M): 157,0524
85	(Benzo[b]tien-4-il)acetonitrilo	HRMS (M): 173,0288

Preparação 86

(Furo[3,2-c]piridin-7-il)acetonitrilo

Furo[3,2-c]piridino-7-carbonitrilo

Combinar 7-bromofuro[3,2-c]piridina (4,673 g, 23,5 mmol), cianeto de cobre (4,21 g, 47,1 mmol), iodeto de cobre (8,96 g, 47,1 mmol), e dimetilformamida anidra (100 mL) a 130°C durante 30 horas. Arrefecer até à temperatura ambiente, diluir com éter dietílico e lavar com hidróxido de amónio aquoso a 15%. Extrair as camadas aquosas combinadas com éter dietílico, lavar as camadas orgânicas combinadas com hidróxido de amónio aquoso a 15% e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar. A purificação utilizando cromatografia "flash", eluindo com hexano: acetato de etilo dá o composto em epígrafe como um sólido branco.

ESMS: (m/z) = 145,1 ($M^+ + 1$)

Ácido furo[3,2-c]piridino-7-carboxílico

Adicionar furo[3,2-c]piridino-7-carbonitrilo (1,5 g, 10,4 mmol) e hidróxido de amónio a 28-30% (50 mL) a um reactor de alta pressão. Aquecendo a 150°C durante 18 horas, arrefecendo até à temperatura ambiente e liofilizando dá o composto em epígrafe como um sólido branco.

ESMS: (m/z) = 164,0 ($M^+ + 1$).

(Furo[3,2-c]pindin-7-il)metanol

Adicionar Borano (1,0 M em tetra-hidrofurano, 0,61 mL, 0,61 mmol) a uma solução de ácido furo[3,2-c]piridino-7-carboxílico (0,100g, 0,61 mmol) em tetra-hidrofurano (2 mL) e agitar durante 1 hora. Adicionar mais borano (0,61 mL) agitar durante 30 minutos, adicionar mais borano (0,61 mL), desactivar com HCl 1 N (10 mL) e agitar durante 15 minutos. Adicionar hidróxido de amónio aquoso (28-30%, 3 mL), extrair com éter dietílico, secar sobre sulfato de magnésio, filtrar e concentrar para dar o composto em epígrafe como um sólido branco.

ESMS: (m/z) = 150,1 ($M^+ + 1$)

Conversão de álcool para nitrilo

Combinar (furo[3,2-c]piridin-7-il)metanol (0,40 g, 2,68 mmol), HCl 1 N (1,0 M em éter dietílico, 3 mL). Arrefecer até 0°C e adicionar cloreto de tionilo (5 mL). Aquecer a temperatura de refluxo durante 2 horas, arrefecer até à temperatura ambiente e concentrar para o sólido branco cloridrato de 7-(clorometil)furo[3,2-c]piridina. Dissolver em etanol (4,4 mL) e água (1,7 mL) e introduzir gota a gota uma solução a temperatura de refluxo de cianeto de sódio (0,656 g, 13,4 mmol) em etanol (5,4 mL) e água (1 mL) durante 40 minutos. Aquecer durante 40 minutos à temperatura de refluxo, arrefecer até à temperatura ambiente, diluir com água e extrair com acetato de etilo.

Combinar as camadas orgânicas, lavar com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secar sobre sulfato de magnésio, filtrar e concentrar. A purificação por cromatografia "flash", eluindo com hexano: acetato de etilo dá o composto em epígrafe.

ESMS: (m/z) = 159,0 ($M^+ + 1$)

Preparação 87

(2,3-Di-hidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)acetonitrilo

(2,3-Di-hidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)metanol

Dissolver 2,3-Di-hidroxibenzaldeído (25 g, 181 mmol) e 1,2-dibromoetano (34 g, 181 mmol) em N,N-dimetilformamida (500 mL). Adicionar carbonato de cério (118 g, 362 mmol), agitar e aquecer a refluxo sob azoto durante 2 horas. Arrefecer a reacção para 20°C, diluir com etanol absoluto (250 mL) e adicionar boro-hidreto de sódio (6,8 g, 181 mmol). Agitar a 20°C durante 1 hora e concentrar sob vácuo elevado para remover o etanol e dimetilformamida. Diluir o resíduo com éter dietílico e lavar com água destilada, hidróxido de sódio aquoso 0,25 molar, e cloreto de sódio aquoso saturado. Secar a fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Submeter a cromatografia "flash" em gel de sílica utilizando um gradiente de hexano a 75%, acetato de etilo a 25% a hexano a 25%, acetato de

etilo a 75% para obter o composto em epígrafe como um sólido branco.

HRMS: 166,0621 (M)

Halogenação/Substituição

Começando com (2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)metanol (1,8 g, 10,8 mmol), o composto em epígrafe é preparado essencialmente como na Preparação 75.

HRMS: 175,0624 (M⁺)

Preparação 88

(5-hidroxibenzofur-7-il)acetonitrilo

7-bromo-5-(tetra-hidropiran-2-iloxi)benzofurano

—

Combinar 7-bromo-5-hidroxibenzofurano (5,0 g, 0,0235 mol) com *para*-toluenossulfonato de piridínio (0,59 g, 0,1 equivalentes) e dissolver em 60 mL de diclorometano sob azoto. Adicionar através de uma seringa 3,4-di-hidro-2H-pirano (3,2 mL, 1,5 equivalentes) e agitar a 20°C de um dia para o outro. Diluir com diclorometano em seguida extrair com hidróxido de sódio 1 N e lavar com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secar sobre sulfato de sódio, filtrar e em seguida concentrar para dar o composto em epígrafe como um óleo castanho.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,70 (m, 6H), 3,57 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 5,31 (t, $J = 3,17$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H).

[5-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)benzofur-7-il]acetonitrilo

Combinar 5-(tetra-hidropiran-2-iloxi)benzofuran-7-carboxaldeído (3,75 g, 0,015 mol) com cianeto de lítio-tetra-hidrofurano (complexo 1:1,5, 0,215 g, 0,1 equivalentes) em tetra-hidrofurano (80 mL) sob azoto. Adicionar cianofosfato de dietilo (3,0 mL, 1,3 equivalentes) e agitar a 20°C durante 2 dias. Adicionar *terc*-butanol (1,6 mL, 1,1 equivalentes) em seguida SmI_2 em tetra-hidrofurano (solução 0,1 M, aproximadamente 400 mL). Concentrar a solução em vácuo e em seguida redissolver numa solução de acetato de etilo: éster de dietilo (aproximadamente 3: 1,100 mL). Adicionar cloreto de amónio aquoso saturado e agitar durante 20 minutos, até a libertação do cianeto de hidrogénio estar completa. Filtrar para remover o material insolúvel, em seguida extrair contra ácido clorídrico 1 N. Secar sobre sulfato de sódio em seguida filtrar e concentrar. Cromatografar numa coluna (hexanos: acetato de etilo 4:1) para proporcionar o composto em epígrafe como um óleo amarelo claro.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,70 (m, 6H), 3,54 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 5,34 (t, $J = 3,17$ Hz, 1H), 6,67

(d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 1,95$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 2,44$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H).

Desprotecção

Dissolver [5-(tetra-hidropiran-2-iloxi)benzofur-7-il]-acetonitrilo (3,89 g, 0,015 mol) em metanol (100 mL) e adicionar ácido *para*-toluenesulfónico mono-hidrato (0,288 g, 0,1 equivalentes). Após 20 minutos extrair com acetato de etilo contra água, em seguida lavar com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A concentração em vácuo dá o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado.

HRMS: Calculada: 173,0465. Encontrada: 173,0477.

Preparação 89

(4-Hidroxibenzofur-7-il)acetonitrilo

Começando com 4-(Tetra-hidropiran-2-iloxi)benzofuran-7-carboxaldeído, o composto em epígrafe é preparado essencialmente como descrito na Preparação 87.

ESMS: $m/z = 172,0$ (M-1)

Benzo[b]tiofeno-7-acetamida

Adicionar benzo[b]tiofeno-7-acetonitrilo (1,9 g,

11,0 mmol) a 2-metil-2-propanol (20 mL). Aquecer até à temperatura de refluxo sob azoto e adicionar sedimentos de hidróxido de potássio (7,4 g, 132 mmol). Agitar e aquecer a temperatura de refluxo sob azoto durante 30 minutos. Verter a solução retirando o excesso de hidróxido de potássio e diluir com acetato de dietilo. Lavar com uma mistura 1:1 de cloreto de sódio aquoso saturado, hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado. Secar a fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Enxaguar o sólido com éter dietílico frio e secar em vácuo para obter o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado.

HRMS: 192,0483 (M^+H)

Os compostos das Preparações 91-106 podem ser preparados essencialmente como descrito na Preparação 90.

Prep.	Produto	Dados
91	2-(1-Metil-1H-indol-4-il)acetamida	HRMS:189,1028 (M^+H)
92	2-(1H-Indol-7-il)acetamida	1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,9 (bs, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,32 (dd, $J = 2, <1$), 6,98-6,91 (m 3H), 6,41 (m, 1H), 3,62 (s, 2H)
93	2-(4-Metoxibenzofur-7-il)acetamida	MS (ES):206,0 (M^++1)

94	2-(5-Metoxibenzo-fur-7-il)acetamida	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91, (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,5 (bs, 1H), 7,1 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,96 (bs, 1H), 6,85 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,8 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (s, 2H)
95	2-(4-Fluorobenzofur-7-il)acetamida	HRMS: 194,0617 ($\text{M}^+ + 1$)
96	2-(4,5-Difluoro-benzofur-7-il)acetamida	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,1 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,55 (bs, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,01 (bs, 1H), 3,65 (s, 2H)
97	2-(5-Fluorobenzofur-7-il)acetamida	MS (ES): 194,1 ($\text{M}^+ + 1$)
98	2-(5,6-Difluorobenzo-fur-7-il)acetamida	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (d, $J = 2,2$, 1H), 7,63 (bs, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,09 (bs, 1H), 6,9 (d, $J = 2,2$ Hz, d), 3,75 (s, 3H)
99	2-(6-Fluorobenzofur-7-il)acetamida	MS (ES): $m/z = 194,0$ ($\text{M}^+ + 1$)
100	2-(Benzo[b]tien-7-il)acetamida	HRMS: 192,0483 ($\text{M}^+ + \text{H}$)
101	2-(Benzo-7-il)acetamida	HRMS: 176,0717 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

102	2-(Benzo[b]tien-4-il)acetamida	HRMS: 192,0490 (M^+H)
103	2-(Furo[3,2-c]piridin-7-il)acetamida	MS(ES): $m/z = 177,1$ (M^+H)
104	2-(2,3-Di-hidrobenzo-[1,4]dioxin-5-il)-acetamida	HRMS:194,0810 ($M+H$)
105	2-(4-[3-(<i>terc</i> -Butil-dimetil-sililoxi)-propoxi]benzofur-7-il)acetamida	MS(ES): $m/z = 364,2$ (M^+1)
106	2-(1,3-di-hidroisobenzofur-5-il)acetamida	MS(ES): $m/z = 178,1$ (M^+1)

Preparação 107

(5,6-Di-hidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)acetamida

(5,6-Di-hidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)oxoacetamida

Adicionar hidróxido de amónio concentrado (2 mL) a uma solução de éster metílico do ácido (5,6-Di-hidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)oxoacético (0,50 g, 2,06 mmol) em 10 mL de tetra-hidrofurano a 0°C. Remover o banho de arrefecimento e agitar a mistura durante 3 minutos. Diluir a reacção com 20 mL de água e filtrar a suspensão.

Lavar o bolo de filtração com 10 mL de água seguida de 10 mL de éter dietílico e secar a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado como um sólido amarelo claro (0,403 g, 86%).

MS (IS, m/z) $C_{13}H_{12}N_2O_2$ ($M^+ + 1$) = 229

Redução

Adicionar paládio a 10% sobre carbono (0,060 g) seguido pela adição cuidadosa de $NaH_2PO_2 \cdot H_2O$ (0,60 g, 5,67 mmol) a uma solução de (5,6-di-hidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-1-il)oxoacetamida (0,30 g, 1,31 mmol) em dioxano (6 mL) e água (2 mL) e aquecer a reação a refluxo sob azoto. Após 3 horas adicionar 0,60 g de $NaH_2PO_2 \cdot H_2O$ e aquecer a refluxo durante 6 horas. Arrefecer a mistura, filtrar através de Celite e lavar com acetato de etilo (100 mL). Concentrar o filtrado a pressão reduzida e tratar o resíduo com água (20 mL). Filtrar a suspensão resultante e secar o sólido recuperado a pressão reduzida para proporcionar o composto em epígrafe como um sólido branco (0,27 g, 96%).

MS (IS, m/z) $C_{13}H_{14}N_2O_1$ ($M^+ + 1$) = 215

Preparação 108

2-(6-*terc*-butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6*H*-
[1,4]diazepino [6,7,1-*hi*]indol-1-il)acetamida

Começando com éster metílico do ácido (2-(6-*terc*-butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)oxoacético (5,0 g, 13,95 mmol), o composto em epígrafe é preparado essencialmente como descrito na Preparação 107.

MS (ES, m/z): $C_{18}H_{23}N_3O_3$: 330,3 ($M^+ + 1$), 328,4 ($M^+ - 1$)

Preparação 109

2-(Benzofur-4-il)acetamida

Adicionar 1,1'-carbonildiimidazole (2,3 g, 14,2 mmol) a uma solução de ácido 2-(benzofur-4-il)acético (2,5 g, 14,2 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (12 mL) sob azoto e agitar a 20°C durante 4 horas. Borbulhar amoníaco anidro através da solução, diluir com tetra-hidrofurano anidro (10 mL) e agitar a 20°C durante 18 horas. Concentrar a pressão reduzida, lavar o sólido com hidrogeno sulfato de sódio aquoso, água destilada e secar em vácuo para obter o composto em epígrafe como um sólido amarelo claro.

ESMS: $m/z = 176,1$ ($M^+ + 1$)

Preparação 109

2-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida

Adicionar (E)-oxibutenoato de etilo (14,3 g, 111,66 mmol) a 2-aminopiridina (10,0 g, 106,4 mmol) em acetonitrilo (270 mL). Aquecer a reacção a 80°C durante 6 horas. Concentrar a mistura reaccional a pressão reduzida. Purificar o óleo resultante por cromatografia "flash", eluindo com um gradiente de hexano a 100% a acetato de etilo a 95%: metanol para proporcionar éster de etilo do ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-il-acético (10,95 g, 50,0%) como um sólido castanho.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,3 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,1 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1,15 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

Borbulhar amoníaco através de uma solução de éster de etilo do ácido (imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acético (10,0 g, 48,96 mmol) em metanol (30 mL) a 0°C. Aquecer a mistura reaccional num reactor selado a 100°C durante 2 horas. Concentrar a mistura reaccional a pressão reduzida. Triturar com acetato de etilo para dar o composto em epígrafe como um sólido branco.

ESMS: $m/z = 176,1$ ($M^+ + 1$)

Os compostos das Preparações 111-114 podem ser preparados essencialmente como descrito na Preparação 110.

Prep.	Produto	Dados
111	2-(8-fluoroimidazol[1,2-a]piridin-3-il)acetamida	MS (ES): m/z = 206,0 (M ⁺ +1)
112	2-(8-(benziloxi)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida	HRMS: m/z = 282,1232
113	2-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida	MS (ES): m/z = 210,0 (M ⁺ +1)
114	2-(8-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida	MS (ES): m/z = 206,0 (M ⁺ +1)

Preparação 115

2-(Imidazo[2,1-b]tiazol-3-il)acetamida

Começando com 2-(imidazo[2,1-b]tiazol-3-il)acetato metilo, o composto em epígrafe pode ser preparado essencialmente como descrito na Preparação 110.

HRMS: m/z = 373,1756 (M⁺+1)

Preparação 116

2-(Tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-il)acetamida

3-Oxo-4-([1,2,4]triazol-3-il)sulfanil)butirato de metilo

Adicionar gota a gota *terc*-butóxido de potássio (11,4 g, 101,8 mmol) em 30 mL de N,N-dimetilformamida (30

mL) a uma solução de [1,2,4]triazolo-3-tiol (10,3 gm, 101,8 mmol) em N,N-dimetilformamida (50 mL). Adicionar gota a gota 4-cloroacetoacetato de metilo (15,3 gm, 101,8 mmol) em N,N-dimetilformamida (15 mL) e agitar durante 3 horas. Concentrar a pressão reduzida, diluir com acetato de etilo (500 mL), filtrar e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica para proporcionar o composto desejado (18,3 gm, 83%) como um óleo amarelo.

HRMS: $m/z = 216,0443 (M^+ + 1)$

Formação de anel/formação de amida

Aquecer uma mistura de 3-oxo-4-([1,2,4]triazol-3-il)sulfanil)butirato de metilo (16,4 g, 76,2 mmol) e ácido polifosfórico a 85% (140 g) a 120°C durante 30 minutos. Verter numa mistura com agitação de água destilada (1,4 L) e acetato de etilo (600 mL). Separar as camadas. Lavar a fase orgânica com bicarbonato de sódio aquoso saturado seguido por cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica para proporcionar um óleo amarelo. Dissolver o óleo em amoníaco 7 M em metanol. Após 72 horas arrefecer a mistura até -10°C. Filtrar a suspensão resultante. Lavar o sólido com éter dietílico contendo metanol a 20% em seguida secar a pressão reduzida para proporcionar 1,25 g do composto desejado como um sólido branco.

HRMS: $m/z = 183,0351 (M^+ + 1)$

Começando com 2-(imidazo[2,1-b]tiazol-3-il)acetato de metilo, o composto em epígrafe é preparado essencialmente como descrito na Preparação 110.

HRMS: $m/z = 373,1756 (M^+ + 1)$

Preparação 117

5-oxo-6-propil-5,6-di-hidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indole

(1H-Indol-7-ilmetil)propilamina

Adicionar propilamina (3,66 g, 62,07 mmol) a uma solução de indolo-7-carboxaldeído (3,0 g, 20,68 mmol) e ácido acético (2.65 ml, 41,3 mmol) em tolueno (100 mL). Aquecer a temperatura de refluxo removendo constantemente a água com um aparelho Dean Stark. Concentrar a reação a pressão reduzida e redissolver em metanol. Adicionar cuidadosamente boro-hidrato de sódio (0,39 g, 10,34 mmol). Agitar durante 1 hora à temperatura ambiente, concentrar e partilhar entre acetato de etilo e bicarbonato de sódio aquoso saturado. Concentrar as camadas orgânicas a pressão reduzida. O composto é retomado no passo seguinte sem mais purificação.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,9 (bs, 1H), 7,4 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,0 (d, $J = 7$ Hz, 1H),

6,1 (dd, $J = 8,06$, < 1 Hz, 1H), 6,4 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 2,5 (t, $H = 7$ Hz, 2 H), 1,45 (m, 2H), 0,8 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Formação do anel

Adicionar cloreto de cloroacetilo (1,7 mL, 21,71 mmol) e diisopropiletilamina (10,38 mL, 62,04 mmol) a uma solução de (1H-Indol-7-ilmetil)propilamina (3,89 g, 20,68 mmol) em cloreto de metileno. Agitar durante 2 horas, desactivar com cloreto de amónio aquoso saturado e extrair em acetato de etilo. Lavar as camadas orgânicas com cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio, filtrar e concentrar a pressão reduzida para dar N-(1H-indol-7-il)metil N-propil 2-cloroacetamida (5,47 gm, 20,68 mMol).

Adicionar 5,47 gm (20,68 mMol) de N-(1H-indol-7-il) metil N-propil 2-cloroacetamida a uma suspensão de hidreto de sódio (10 gm, 60% de dispersão em óleo mineral) em 350 mL de dimetilformamida e agitar a reacção à temperatura ambiente. Quando o material de partida for consumido concentrar a mistura reaccional a pressão reduzida. Dissolver o resíduo em acetato de etilo, lavar sequencialmente com água e bicarbonato de sódio aquoso saturado. Submeter a cromatografia em gel de sílica para proporcionar o composto em epígrafe (3,15 gm, 69%).

ESMS: 229,1 ($M^+ + 1$).

Preparação 118

4-Bromo-1-[2-(*terc*-butildimetilsililoxi)et-1-il]-1H-indole

Adicionar hidreto de sódio (4,89 g, 122,4 mmol, 60% de dispersão em óleo mineral) a uma solução de 4-Bromo-1H-indole (12 g, 61,2 mmol) em dimetilformamida (100 mL). Arrefecer a reacção até 0°C e adicionar (2-bromo-1-*terc*-butildimetilsililoxi)etano (17,04 g, 67,32 mmol). Agitar a reacção durante 1 hora à temperatura ambiente, desactivar com bicarbonato de sódio aquoso saturado e extrair em acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas e lavar com cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio. Concentrar a pressão reduzida para obter o composto em epígrafe como um óleo incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,48 (d, $J = 8$, 1H), 7,4 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 7,22 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7,05 (dd, $J = 8$, 1 Hz, 1H), 6,4 (d, $J = 3\text{ Hz}$, 1H), 4,25 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3,49 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 1,9 (quintuplete, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,0 (s, 6H).

Os compostos das Preparações 119-122 podem ser preparados essencialmente como descrito na Preparação 118.

Prep.	Composto	Dados
119	4-Bromo-1-[3- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi)prop-1-il]-1H-indole	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,48 (d, J = 8, 1H), 7,4 (d, J = 3Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 6,4 (d, J = 3Hz, 1H), 4,25 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 7 Hz, 2H), 1,9 (quintupletto, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,0 (s, 6H)
120	4-Bromo-1-metil-1H-indole	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,29-7,25 (m, 2H), 7,10 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H).
121	1-[2- <i>terc</i> -butildimetilsililoxi)-et-1-il]-6-metoxi-1H-indole	HRMS ($M^+ + 1$): 306,1882
122	7-Bromo-1-(but-3-enil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina	MS (ES $^+$): 251,3 [$M(^{79}\text{Br}) + 1$] $^+$, 253,3 [$M(^{81}\text{Br}) + 1$] $^+$

Preparação 123

Éster metílico do ácido (6-metanossulfonil-5,6-di-hidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)oxoacético

6-Metanossulfonil-5,6-di-hidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indole

Adicionar trietilamina (3,19 g, 31,56 mmol) a uma solução de 2-[(1H-Indol-7-ilmetil)amino]-etan-1-ol (2,0 g, 10,52 mmol) em tetra-hidrofurano (50 mL) a 0°C. Adicionar lentamente 1,75 mL (22,09 mMol) de cloreto de metanossulfonilo e deixar a reacção aquecer até à temperatura ambiente. Desactivar a reacção com bicarbonato de sódio aquoso saturado e extrair em acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, lavar sequencialmente com cloreto de amónio aquoso saturado, água e cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida. Adicionar hidreto de sódio (0,8416 g, 21,04 mmol, 60% de dispersão em óleo mineral) ao óleo resultante em dimetilformamida (20 mL). Desactivar a reacção com bicarbonato de sódio aquoso saturado, concentrar para cerca de 10 mL e extrair em acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, lavar sequencialmente com cloreto de amónio saturado, água e cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida. A purificação por cromatografia "flash", eluindo com gradiente de acetato de etilo: hexano dá o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado.

Formação de ácido acético

Começando com 6-metanossulfonil-5,6-di-hidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indole (1,47 g, 5,89 mmol), o composto em epígrafe (1,1 gm, 56%) é preparado essencialmente como descrito na Preparação 23.

ESMS (M^+1): 337,1

Preparação 124

2-(4-(acetilamino)benzofur-7-il)acetamida

2-(2,2-Dimetoxietoxi)-1-metil-4-nitrobenzeno

Adicionar bromoacetaldeído dimetilacetal (30,3 g, 179 mmol) a 2-metil-5-nitrofenol (25 g, 163 mmol) e carbonato de potássio (50 g, 362 mmol) em dimetilformamida (200 mL). Agitar e aquecer a refluxo sob azoto durante 2,5 horas. Arrefecer até 20°C e adicionar hidróxido de sódio aquoso saturado (200 mL, 1 M). Diluir a mistura com hexano, éster de dietilo (1:1), lavar com hidróxido de sódio aquoso 0,2 M, cloreto de sódio saturado aquoso, secar a fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Recristalizar o produto a partir de hexano para obter o composto desejado, como um sólido acastanhado 30,6 gm (77%).

7-Metil-4-nitro-benzofurano

Adicionar resina de troca iônica Amberlyst® 15 (36 g) a clorobenzeno (700 mL). Aquecer a mistura reacional até a temperatura de refluxo e azeotropar a água para secar a resina. Dissolver 2-(2,2-dimetoxietoxi)-1-metil-4-nitro-benzeno (34,8 g, 144 mmol) em clorobenzeno (125 mL) e adicionar gota a gota à mistura reaccional com agitação e aquecimento a refluxo sob azoto durante 15 minutos. Continuar o aquecimento à temperatura de refluxo durante 1,5 horas. Arrefecer até à temperatura ambiente, filtrar para remover a resina e concentrar a pressão reduzida. Dissolver o resíduo em hexano, éter dietílico (1:1), lavar com hidróxido de sódio aquoso 0,5 M, cloreto de sódio aquoso saturado, secar a fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Submeter a cromatografia "flash" com gel de sílica utilizando hexano, acetato de etilo (9:1) e recrystalizar a partir de hexano, tolueno (1:1) para obter o composto desejado como um sólido amarelo (9,7 g, 42%).

N,N-[Dimetil] (2-(4-nitrobenzofur-7-il)vinil)amina

Adicionar 7-metil-4-nitro-benzofurano (3,5 g, 19,7 mmol) a *terc*-butoxi bis(dimetil-amino)metano (10,3 g, 59,1 mmol). Aquecer a refluxo sob azoto durante 40 minutos. Concentrar a pressão reduzida. Dissolver em xilenos (50 mL), concentrar a pressão reduzida e secar em vácuo para

obter o composto desejado como um sólido vermelho escuro (4,9 g, 100%).

HRMS: 233,0928 (M+H)

(4-Nitrobenzofur-7-il)acetonitrilo

Adicionar N,N-vinil[dimetil](2-(4-nitrobenzofur-7-il)vinil)amina (4,8 g, 20,6 mmol) e ácido hidroxilamina-O-sulfônico (4,6 g, 40,6 mmol) a dimetilformamida (45 mL) e agitar a mistura à temperatura ambiente durante 15 minutos. Aquecer a 100°C sob azoto durante 1 hora. Arrefecer até à temperatura ambiente, diluir com éter dietílico, lavar com água, cloreto de sódio aquoso saturado, secar a fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Submeter a cromatografia "flash" em gel de sílica utilizando 85% de hexano, 15% de acetato de etilo para obter o composto desejado como um sólido castanho claro (2,9 g, 64%).

ESMS: $m/z = 200,9 (M-1)$

N-[7-(Cianometil benzofur-4-il)]acetamida

Adicionar (4-Nitrobenzofur-7-il)acetonitrilo (600 mg, 2,96 mmol), anidrido acético (600 mg, 5,88 mmol), e paládio a 5% sobre carbono (300 mg) a tetra-hidrofurano (25 mL). Agitar sob 1 atmosfera de hidrogénio durante 45 minutos. Diluir com acetato de etilo, filtrar através de

uma camada de Celite®; concentrar a pressão reduzida, e submeter a cromatografia "flash" com gel de sílica utilizando 75% de acetato de etilo, 25% de hexano para obter o composto desejado como um sólido esbranquiçado (0,43 gm, 67%).

HRMS: 215,0816 (M+H)

Hidrólise de nitrilo

Dissolver N-[7-(Cianometil)benzofur-4-il]acetamida (300 mg, 1,40 mmol) em 2-metil-2-propanol (15 mL). Aquecer a refluxo sob azoto e adicionar sedimentos de hidróxido de potássio (1,50 g, 26,7 mmol). Agitar e aquecer a temperatura de refluxo sob azoto durante 30 minutos. Verter o excesso de hidróxido de potássio da solução e diluir com acetato de etilo. Lavar com cloreto de sódio aquoso saturado, hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado (3:1), secar a fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar, e concentrar a pressão reduzida. Enxaguar o sólido com acetato de etilo frio, metanol frio e secar em vácuo para obter o composto em epígrafe como um sólido acastanhado (160 mg, 49%).

HRMS: 255,0733 (M+H)

Preparação 125

2-(tieno[3,2-b]piridin-7-il)acetamida

7-Bromo-tieno[3,2-b]piridina

Aquecer oxibrometo de fósforo (145,00 g, 0,50 moles) a 60°C para formar uma fusão. Adicionar tieno[3,2-b]-7-piridinol (14,73 g, 97,43 mmol) com agitação e aumentar o aquecimento para 100°C durante 2 horas. Verter o conteúdo da reacção sobre gelo (1,0 kg). Diluir o sedimento com gelo e água para cerca de 3 L. Extrair a solução aquosa com clorofórmio (4 x 500 mL). Tornar a solução aquosa básica (pH 10-11) com hidróxido de sódio 2 N e reextrair com clorofórmio (3 x 400 mL). Tratar as camadas orgânicas com sulfato de magnésio, filtrar e concentrar. Redissolver o sólido em bruto com diclorometano (100 mL) e carregar a solução em sílica (300 g). Eluir com 2 L de 30% de acetato de etilo/diclorometano. Concentrar o eluente para dar o composto desejado como um sólido cristalino (18,68 g, 89,5%).

Éster de dietilo do ácido 2-Tieno[3,2-b]piridin-7-il-malónico

Carregar um balão contendo hidreto de sódio (17,45 g, 0,44 moles) com dioxano anidro (500 mL) arrefecendo até 0°C. Adicionar gota a gota malonato de dietilo (69,88 g, 0,44 moles) durante uma hora. Quando atingir a temperatura ambiente, adicionar brometo de cobre (I) (62,59 g, 0,44 moles). Adicionar 7-bromotieno[3,2-b]piridina (18,68

g, 87,26 mmol) como uma solução em dioxano (50 mL). Aquecer a reacção até à temperatura de refluxo durante 18 horas. Concentrar a solução reaccional até 175 mL. Verter o concentrado em hidróxido de amónio concentrado (2,5 L). Extrair a fase aquosa com acetato de etilo (6 x 300 mL). Lavar as camadas orgânicas exaustivamente com hidróxido de sódio 2 N até a cor azul se dissipar. Tratar as camadas orgânicas com sulfato de magnésio, filtrar e concentrar. Purificação em sílica utilizando uma solução de éter, acetato de etilo e exano 1:1:3 como eluente dá o composto desejado (14,6 g, 57%).

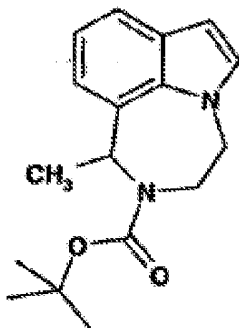
Éster de etilo do ácido (tieno[3,2-b]piridin-7-il)-acético

Dissolver éster de dietilo do ácido 2-(tieno[3,2-b]piridin-7-il)malónico (12,90 g, 44,0 mmol) em sulfóxido de dimetilo (295 mL). Adicionar água (0,79 mL) e cloreto de lítio (3,73 g, 87,9). Aquecer a solução a 110°C durante 3 horas. Desactivar a reacção com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (3 L) e extrair com acetato de etilo (3 x 1 L). Relavar as camadas orgânicas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 L). Tratar as camadas orgânicas com sulfato de magnésio, filtrar e concentrar. O resíduo foi purificado em gel de sílica utilizando 25% de acetato de etilo/hexanos para dar o composto desejado (5,25 g, 54%).

2-(Tieno[3,2-b]piridin-7-il)acetamida

Num reactor de alta pressão, dissolver ácido (tieno[3,2-b]piridin-7-il)acético (3,02 g, 13,65 mmol) em etanol absoluto (100 mL). Adicionar cloreto de amónio (1,09 g, 20,38 mmol) à solução. Arrefecer a solução a -78°C. Condensar gás de amoníaco na solução borbulhando (15 minutos a 10 psi). Selar o reactor e levar lentamente até à temperatura ambiente. Agitar a reacção à temperatura ambiente durante 4 dias. Arrefecer o reactor a -78°C. Abrir o reactor e deixá-lo regressar lentamente à pressão ambiente. Filtrar o conteúdo e lavar com água (10 mL) para obter o composto em epígrafe como um sólido branco (1,46 g). Concentrar o filtrado e triturar o resíduo com éter dietílico. Filtrar e lavar com água (5 mL) para obter produto puro adicional (0,46 g).

Preparação 126



6-*terc*-butoxicarbonil)-7-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indole

N-[*terc*-butoxicarbonil]-N-[2-hidroxi-et-1-il]7-(1-amino-et-1-il)indole

Dissolver 7-formilindole (2,5 g, 17,2 mmol), 2-aminoetanol (1,31 g, 21,4 mmol), e ácido acético glacial (1,29 g, 21,4 mmol) em tolueno (250 mL). Aquecer a refluxo durante 30 minutos e remover a água utilizando uma trapa Dean-Stark. Destilar algum do tolueno (200 mL) da mistura reaccional e arrefecer a reacção até 0°C. À mistura com agitação a 0°C adicionar gota a gota complexo de brometo de metil-lítio-lítio 1,5 molar em éter dietílico (57 mL, 85,5 mmol) sob azoto. Agitar a reacção a 0°C durante 15 minutos e desactivar pela adição de hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado (125 mL). Adicionar uma solução de dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,52 g, 34,4 mmol) em tetra-hidrofurano (50 mL) e agitar a 20°C durante 18 horas. Adicionar amoníaco aquoso (29%, 15 mL), diluir a reacção com acetato de etilo, lavar a camada orgânica sequencialmente com água destilada e cloreto de sódio aquoso saturado. Secar a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar, concentrar a pressão reduzida e submeter a cromatografia "flash" em sílica utilizando acetato de etilo em hexano para obter 2,5 g (47%) do composto desejado como um óleo incolor.

HRMS: $m/z = 327,1677$ (M+Na)

Formação de anel

Adicionar N-[*terc*-butoxicarbonil]-N-[2-hidroxiet-1-il]-7-(1-aminoet-1-il)indole (2,5 g, 8,21 mmol) a trietilamina (2,5 g, 24,7 mmol) e dimetilformamida anidra (40 mL) e arrefecer até 0°C sob azoto. Adicionar gota a gota uma solução de anidrido metanossulfónico (1,80 g, 10,3 mmol) em dimetilformamida (10 mL) e agitar a 0°C durante 30 minutos. Diluir a mistura reaccional com dimetilformamida anidra fria (0°C) (200 mL) e hexano (50 mL). Adicionar hidreto de sódio 60% de dispersão em óleo mineral (1,97 g, 49,2 mmol), à mistura reaccional com agitação sob azoto, e deixar a reacção aquecer lentamente até 20°C. Agitar a 20°C durante 18 horas. Desactivar o hidreto de sódio em excesso pela adição de 50% de ácido acético aquoso (20 mL) e concentrar a pressão reduzida. Diluir o resíduo com éter dietílico, acetato de etilo (1:1), lavar com água destilada, hidrogeno carbonato de sódio 0,5 molar e cloreto de sódio aquoso saturado. Secar a fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar, e concentrar a pressão reduzida. Submeter a cromatografia "flash" em sílica utilizando acetato de etilo em hexano para obter 2,2 g (94%) do composto em epígrafe como um sólido branco.

HRMS: $m/z = 309,1579$ (M+Na)

Preparação 127

Éster metílico do ácido 6-(*terc*-butoxicarbonil)-7-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)oxoacético

Começando com 6-*terc*-butoxicarbonil)-7-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indole, o composto em eígrafe foi preparado essencialmente como descrito na Preparação 23.

HRMS: $m/z = 373,1749$ (M+H)

Submeter o material racémico a cromatografia quiral numa coluna AD 4,6 x 250 mm ChiralPak®, eluindo com metanol a um caudal de 1,0 mL/min.

O primeiro isómero a eluir (5,1 minutos) é éster metílico do ácido (+)-6-*terc*-butoxicarbonil)-7-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)oxoacético.

$[\alpha]_{589}$ (DMSO, $c = 10$ mg/mL) = $94,9^\circ$

HRMS: $m/z = 373,1766$ (M+H)

O segundo isómero a eluir (7,2 minutos) é éster metílico do ácido (-)-6-(*terc*-butoxicarbonil)-7-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)oxoacético.

$[\alpha]_{589}$ (DMSO, $c = 10$ mg/mL) = $-94,9^\circ$

HRMS: $m/z = 373,1756$ (M+H)

Preparação 128

1-iodo-2-oxo-2-(morfolin-4-il)etano

Dissolver 1-cloro-2-oxo-2-(morfolin-4-il)etano (7,0 g, 42,8 mmol) e iodeto de sódio (8,0 g, 53,4 mmol) em 2-butanona (150 mL) e aquecer a refluxo durante 3 horas sob azoto. Diluir com acetato de etilo (200 mL), filtrar, concentrar a pressão reduzida e submeter a cromatografia "flash" em gel de sílica utilizando acetato de etilo simples para obter 9,4 g (86%) do composto em epígrafe como um óleo amarelo.

HRMS: $m/z = 255,9837$ (M+H)

Preparação 129

2-(2,3-Di-hidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)acetamida

(2,3-Di-hidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)metanol

Dissolver 2,3-di-hidroxibenzaldeído (25 g, 181 mmol) e 1,2-dibromoetano (34 g, 181 mmol) em N,N-dimetilformamida (500 mL). Adicionar carbonato de cézio (118 g, 362 mmol), agitar e aquecer a refluxo sob azoto durante 2 horas. Arrefecer a reacção a 20°C, diluir com etanol absoluto (250 mL) e adicionar boro-hidreto de sódio (6,8 g, 181 mmol). Agitar a 20°C durante 1 hora e concentrar sob vácuo elevado para remover o etanol e

dimetilformamida. Diluir o resíduo com éter dietílico e lavar com água destilada, hidróxido de sódio aquoso 0,25 molar, e cloreto de sódio aquoso saturado. Secar a fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Submeter a cromatografia "flash" em sílica utilizando um gradiente desde 75% de hexano, 25% de acetato de etilo a 25% hexano, 75% de acetato de etilo para obter 8,1 g (27%) do composto desejado como um sólido branco.

HRMS: $m/z = 166,0621$ (M)

(2,3-Di-hidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-clorometano

Dissolver (2,3-Di-hidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)metanol (1,8 g, 10,8 mmol) em diclorometano (15 mL). Adicionar gota a gota cloreto de tionilo puro (2 mL, 27,4 mmol) à mistura reaccional com agitação a 25°C sob azoto. Agitar a reacção durante 15 minutos e concentrar a pressão reduzida para obter 2,0 g (100%) do produto desejado como um óleo amarelo.

HRMS: $m/z = 184,0290$ (M)

(2,3-Di-hidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)acetonitrilo

Adicionar (2,3-Di-hidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-clorometano (1,9 g, 10,2 mmol) e cianeto de sódio (655 mgs, 13,3 mmol) a sulfóxido de dimetilo (20 mL). Agitar sob

azoto a 65°C durante 18 horas. Diluir a reacção com acetato de etilo, lavar com carbonato de sódio aquoso 0,1 molar e cloreto de sódio aquoso saturado. Secar a fase orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Submeter a cromatografia "flash" em sílica utilizando um gradiente desde hexano puro até 50% de acetato de etilo em hexano para obter 1,23 g (68%) do composto desejado como um sólido branco.

HRMS: $m/z = 175,0624$ (M)

Hidrólise de nitrilo

Começando com (2,3-Di-hidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)acetonitrilo (1,1 g, 6,2 mmol), 850 mg (70%) do composto em epígrafe é preparado como um sólido branco essencialmente como descrito na Preparação 79.

HRMS: $m/z = 194,0810$ (M+H)

Preparação 130

5-Fluoro-1H-indolo-7-carboxaldeído (5-Fluoro-2-nitrofenil)metanol

Dissolver ácido 5-fluoro-2-nitrobenzóico (15 g, 81,08 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (200 mL) e adicionar gota a gota com agitação a 20°C a uma solução 1 molar de borano em tetra-hidrofurano (243 mL, 243 mmol).

Agitar a mistura a 20°C durante 72 horas e em seguida adicionar metanol (200 mL). Concentrar a pressão reduzida e purificar o resíduo por cromatografia em coluna "flash" (gel de sílica, 10-30% de acetato de etilo/hexano) para obter 13,92 g (100%) do composto em epígrafe como um sólido branco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,14 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,06 (ddd, 1H), 4,98 (s, 3H), 2,04 (s, 1H)

5-Fluoro-2-nitrobenzaldeído

Dissolver (5-fluoro-2-nitrofenil)metanol (13,92 g, 81,08 mmol) em diclorometano (284 mL). Adicionar 4 crivos moleculares (73 g) e dicromato de piridínio (36,58 g, 97,3 mmol). Agitar a mistura a 20°C durante 6 horas. Filtrar a mistura reaccional em bruto através de uma coluna de gel de sílica curta. Remover o solvente a pressão reduzida e purificar o resíduo por cromatografia "flash" (gel de sílica, 10-20% de acetato de etilo/hexano) para obter 9,43 g (69%) do composto em epígrafe como um óleo incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,44 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,41 (ddd, 1H)

2-Dibutoximetil-4-fluoro-1-nitrobenzeno

Dissolver 5-fluoro-2-nitrobenzaldeído (9,43 g,

55,81 mmol), 1-butanol (12,41 g, 167,4 mmol) e ácido 4-toluenessulfônico mono-hidrato (0,9 g, 4,7 mmol) em tolueno (84 mL). Aquecer a mistura reaccional até à temperatura de refluxo e remover a água utilizando um aparelho Dean-Stark. Continuar a aquecer a mistura reaccional durante 3 horas. Adicionar água e extrair a camada aquosa com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas e secar sobre sulfato de sódio anidro. Filtrar, concentrar a pressão reduzida e purificar por cromatografia de coluna "flash" (1% v/v gel de sílica tamponada com trietilamina, 5% de acetato de etilo/hexano) para obter 15,8 g (95%) do composto em epígrafe como um óleo incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 87,90 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,12 (ddd, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,64 (t, 1H), 3,62 (t, 1H), 3,54 (t, 1H), 3,52 (t, 1H), 1,59 (m, 4H), 1,38 (s, 4H), 0,92 (t, 6H).

Formação de anel/desprotecção

Dissolver 2-dibutoximetil-4-fluoro-1-nitrobenzeno (15,8 g, 52,84 mmol) em tetra-hidrofurano (528 mL) sob azoto e arrefecer a solução para -40°C . Adicionar com agitação uma solução 1 molar de brometo de vinilmagnésio em tetra-hidrofurano (211 mL, 211 mmol) mantendo uma temperatura de -40°C . Agitar a mistura reaccional a -40°C durante 40 minutos, em seguida adicionar cloreto de amónio aquoso saturado. Extrair a camada aquosa com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar sobre sulfato

de sódio anidro, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Dissolver o resíduo em tetra-hidrofurano (160 mL) e arrefecer até 0°C. Adicionar ácido clorídrico aquoso 0,5 N (20 mL) e agitar a mistura a 0°C durante 1 hora. Adicionar hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado (200 mL) e extrair a camada aquosa com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, secar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar, concentrar a pressão reduzida e purificar por cromatografia de coluna "flash" (gel de sílica, 5% de acetato de etilo/hexano) para obter 4,76 g (55%) do composto em epígrafe como um sólido branco.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10,07 (s, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,60 (t, 1H)

Preparação 131

2-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida

Hidrogenar uma mistura de 2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida (0,64 g) e 0,158 g de óxido de platina em 200 mL de etanol saturado com cloreto de hidrogénio a 60 psi durante 2 horas à temperatura ambiente. Filtrar a mistura reaccional e concentrar o filtrado a pressão reduzida para proporcionar 0,58 g de 2-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetato de etilo. Aquecer uma solução deste éster em 40 mL de amoníaco 2 M em metanol num reactor selado a 100°C durante 2 horas. Arrefecer a

mistura reaccional até à temperatura ambiente e filtrar o sólido resultante para proporcionar o composto em epígrafe.

MS (ES): $m/z = 180,1 (M^+ + 1)$

Preparação 132

2-(pirazolo[2,3-a]piridin-3-il)acetamida

Começando com 2-(pirazolo[2,3-a]piridin-3-il)acetanitrilo, o composto em epígrafe é preparado essencialmente como descrito na Preparação 90.

Preparação 133

2-(4-Clorofuro[3,2-c]piridin-7-il)acetamida

7-(Hidroximetil)furo[3,2-c]piran-4-ona

Adicionar diisopropilamina lítio (0,454 mole) como uma solução em tetra-hidrofurano (100 mL) a uma solução de ácido 3-furóico (23,36 g, 0,208 mole) a -78 C durante 30 minutos e agitar durante 1 hora a -78°C. Ao di-anhão resultante adicionar 1,3-Bis-triisopropilsilaniloxi-propan-2-ona como uma solução em tetra-hidrofurano (250 mL) durante 30 minutos e agitar a -78°C durante 1 hora deixar aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro. Desactivar a reacção com cloreto de amónio aquoso saturado, verter em acetato de etilo (1 L), adicionar HCl 1 N (1 L) e

separar as duas camadas. Lavar a camada orgânica com HCl 1 N, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secar sobre sulfato de magnésio, filtrar e concentrar para um óleo. Dissolver o óleo em bruto em 50% de tetra-hidrofurano e 50% de HCl 3 N (1L) e aquecer à temperatura de refluxo de um dia para o outro. Destilar o tetra-hidrofurano, concentrar a pressão reduzida e adicionar acetonitrilo, removê-lo a pressão reduzida para azeotropar a água restante. Dissolver o óleo em bruto resultante em acetonitrilo (250 mL) e adicionar a solução a uma solução de tolueno contendo uma quantidade catalítica de ácido p-toluenossulfônico a temperatura de refluxo equipado com uma trapa Dean Stark durante 30 minutos. O tolueno foi adicionado para substituir o acetonitrilo e água removidos por destilação e processo de azeotropar (500 mL). Aquecer a solução a temperatura de refluxo até parecer que não está a ser removida mais água. A solução quente é vertida num balão erlenmeyer e deixada arrefecer. Tritura-se o resíduo castanho remanescente com acetato de etilo e metanol e combina-se com a solução de tolueno e concentra-se. Dilui-se com acetato de etilo e lava-se com bicarbonato de sódio aquoso concentrado e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se para um sólido esbranquiçado. Purificação por cromatografia "flash" eluindo com hexano: acetato de etilo dá 13,27 g (42%) do composto em epígrafe como um sólido branco.

MS (ES): $m/e = 167,0 (M^+ + 1)$.

(4-oxo-4,5-di-hidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)acetato de metilo

Combinar 7-(hidroximetil)furo[3,2-c]piran-4-ona (8,28 g, 49,8 mmol), acetato de amônio (76,8 g, 996 mmol), e ácido acético glacial e aquecer a temperatura de refluxo durante 3,5 horas. Arrefecer até à temperatura ambiente, verter em acetato de etilo, lavar com bicarbonato de sódio aquoso saturado com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secar sobre sulfato de magnésio, filtrar e concentrar para dar 4,42 g (42%) do composto em epígrafe.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 11,5 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 2$ Hz), 7,41 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,00 (s, 3H).

(4-Oxo-4,5-di-hidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)acetonitrilo

Combinar (4-oxo-4,5-di-hidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)acetato de metilo (4,42 g, 21,3 mmol), cianeto de sódio (5,22 g, 106 mmol), e sulfóxido de dimetilo (44 mL) e aquecer a 80°C durante 1 hora. Arrefecer até à temperatura ambiente, verter em acetato de etilo, lavar sequencialmente com água, bicarbonato de sódio aquoso saturado e cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio, filtrar e concentrar a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado (3,63 g, 63%).

MS (ES): $m/z = 173,1$ (M^{-1})

Cloração

Adicionar oxícloreto de fósforo (150 mL) a (4-oxo-4,5-di-hidrofuro[3,2-c]piridin-7-il)acetoneitrilo (2,363 g, 13,5 mmol) e aquecer à temperatura de refluxo. Concentrar a pressão reduzida, dissolver o resíduo em *terc*-butanol (35 mL), e aquecer à temperatura de refluxo. Adicionar sedimentos de KOH (85%) e aquecer à temperatura de refluxo durante 15 minutos. Arrefecer a reacção e verter em acetato de etilo. Lavar a solução orgânica com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de sódio e filtrar. Submeter o resíduo a cromatografia "flash", eluindo com acetato de etilo: metanol para proporcionar o composto em epígrafe (858 mg, 31%) como um sólido esbranquiçado.

MS (ES): $m/e = 210,9$ (M^{+}).

Preparação 134

2-(4-Dimetilaminofuro[3,2-c]piridin-7-il)acetamida

Combinar 2-(4-clorofuro[3,2-c]piridin-7-il)acetamida (850 mg, 4,21 mmol), dimetilformamida (5 mL) e etanolamina (0,76 mL, 12,63 mmol). Aquecer a reacção a 130°C de um dia para o outro. Adicionar mais etanolamina (0,25 mL) e aquecer a 130°C de um dia para o outro.

Arrefecer até à temperatura ambiente, concentrar, e diluir com acetato de etilo. Lavar com bicarbonato de sódio aquoso saturado e concentrar. Submeter a cromatografia "flash", eluindo com acetato de etilo: metanol para proporcionar o composto em epígrafe como um sólido branco (400 mg, 43%).

MS (ES): $m/e = 220,1 (M^+ + 1)$

Preparação 135

2-(7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida

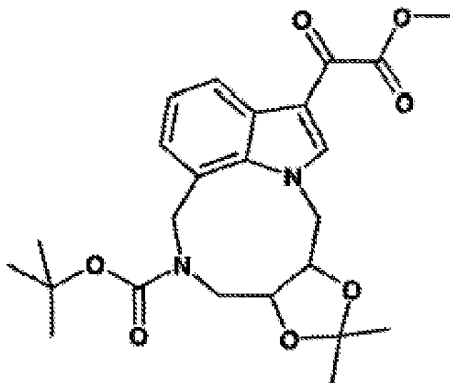
Adicionar 100 mL de hidróxido de amónio a um reactor selado contendo 12,5 gm (90,21 mMol) de 2-cloro-3-cianopiridina. Sellar o reactor e aquecer a suspensão a 120°C durante 6 horas. Arrefecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente e partilhar entre acetato de etilo e bicarbonato de sódio aquoso saturado. Extrair a fase aquosa com acetato de etilo (3 x 100 mL) seguido de 70:30 acetato de etilo: n-butanol (2 x 100 mL). Combinar as fases orgânicas e concentrar a pressão reduzida para proporcionar 2-amino-3-cianopiridina.

MS (ES): $m/e = 120 (M^+ + 1)$

2-amino-3-cianopiridina é feita reagir como descrito na Preparação 110 para proporcionar o composto em epígrafe.

MS (ES): $m/e = 230 (M^+ + 1)$

Preparação 136



(5,6-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolanil)-8-(terc-butoxicar-
bonil)-[1,5]diazaper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-
il)oxoacetato de metilo

Oxidação

Adicionar tetraóxido de ósmio (9 mg, 0,035 mmol) em butanol (1,5 mL) a uma solução do alceno preparado na Preparação 18 (0,5 g, 1,75 mmol) em tetra-hidrofurano: água 9:1. Agitar a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente. Desactivar com NaHSO₃, diluir com acetato de etilo, e filtrar. Lavar a camada orgânica sequencialmente com água e cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de sódio e concentrar a pressão reduzida. Submeter a cromatografia em gel de sílica eluindo com um gradiente de hexano: acetato de etilo 3:1-0:1 para proporcionar o diol desejado.

Protecção de diol

Dissolver o diol (0,22 g, 0,66 mmol) e ácido p-toluenossulfónico (25 mg) em 5 mL de acetona e agitar a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente. Concentrar a pressão reduzida e submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com um gradiente de hexano contendo desde 0-33% de acetato de etilo para proporcionar o diol protegido (150 mg, 61%).

Formação de éster de ácido oxoacético

Começando com o diol protegido, o composto em epígrafe é preparado como um sólido amarelo essencialmente como descrito na Preparação 23 (60 mg).

MS (ES): $m/z = 459$ ($M^+ + H$)

Preparação 137

3-(8-*terc*-butoxicarbonil-[1,5]diazoper-hidroonino
[8,9,1-*hi*]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrólo

Adicionar *terc*-butoxi de potássio (2,19 mL, 2,19 mmol, solução 1 M em tetra-hidrofurano) a uma suspensão de 2-(benzofur-7-il)acetamida (0,13 g, 0,73 mmol) e éster metílico do ácido (8-*terc*-butoxi-carbonil-[1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-*hi*]indol-1-il)oxoacético (0,283 g, 0,73 mmol) em dimetilformamida (5 mL). Agitar a reacção durante

2 horas, desactivar com HCl 1 N, e extrair em acetato de etilo. Lavar os extractos orgânicos sequencialmente com bicarbonato de sódio aquoso saturado e cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Submeter a cromatografia "flash" em sílica, eluindo com um gradiente desde hexano puro a 100% de acetato de etilo para obter o composto em epígrafe como um sólido laranja (0,19 g, 51%).

MS (ES): $m/z = 512,1$ ($M^+ + 1$)

Os compostos das Preparações 138-150 são preparados essencialmente como descrito na Preparação 137.

Prep	Composto	Dados
138	3-(8- <i>terc</i> -butoxicarbonil-[1,5]diazoper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluoro-4-metoxibenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrolo	MS (ES): $m/z = 560$ ($M^+ + 1$)
139	3-(8- <i>terc</i> -butoxicarbonil-[1,5]diazoper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2,-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrolo	MS (ES): $m/z = 513,2$ ($M^+ + 1$)
140	3-(6- <i>terc</i> -butoxicarbonil-[1,8]diazoper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrolo	MS (ES): $m/z = 513,2$ ($M^+ + 1$)

141	3-(6- <i>terc</i> -butoxicarbonil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrolo	HRMS: m/z = 485,1832
142	3-(6- <i>terc</i> -butoxicarbonil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(isoquinolin-5-il)-2,5-dioxopirrolo	MS (ES): m/z = 495,1 (M ⁺ +1)
143	3-(8- <i>terc</i> -butoxicarbonil-[1,5]diazoperhidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrolo	MS (ES): m/z = 512,2 (M ⁺ +1)
144	3-(6-(2,4-dimetoxibenzil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrolo	MS (ES): m/z = 564,2 (M ⁺ +1)
145	3-(8-fluoro-6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrolo	MS (ES): m/z = 502,0 (M ⁺ +1)
146	3-(6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-cloroimidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrolo	MS (ES): m/z = 518,1 (M ⁺ +1)
147	3-(9-fluoro-6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrolo	MS (ES): m/z = 535,9 (M ⁺ +1)

148	3-(6-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrolo	MS (ES) : m/z = 513,9 (M ⁺ +1)
149	3-(6-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-cloroimidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrolo	MS (ES) : m/z = 518 (M ⁺ +1)
150	3-(6-(<i>tert</i> -butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]-piridimin-3-il)-2,5-dioxopirrolo	MS (ES) : m/z = 485,1 (M ⁺ +1)

Preparação 151

6-metil-8-bromoimidazo[1,2-a]piridina

Adicionar cloroacetaldeído (2,51 g, 32,08 mmol) a uma solução de 2-amino-3-bromo-5-metilpiridina (2,0 g, 10,69 mmol) em acetonitrilo (200 mL). Aquecer a reacção a refluxo durante 4 horas e em seguida arrefecer. Filtrar a mistura reaccional e partilhar o sólido branco entre bicarbonato de sódio aquoso saturado (300 mL) e acetato de etilo. Separar a camada orgânica, lavar com bicarbonato de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida para dar o composto em epígrafe como um sólido acastanhado.

Preparação 152

6,8-dimetilimidazo[1,2-a]piridina

Colocar no microondas uma mistura de 6-metil-8-bromoimidazo[1,2-a]piridina (1,0 g, 4,76 mmol) tetrametilo estanho (2,0 g, 11,2 mmol) e paládio tetraquis(trifenilfosfina) (0,28 g, 0,24 mmol) a 120°C durante 10 minutos a 300 watts. Submeter a mistura reaccional a cromatografia "flash" em gel de sílica para proporcionar um rendimento quantitativo do composto em epígrafe como um óleo acastanhado.

Preparação 153

R-6-(terc-butoxicarbonil)-5-metil-6,7-di-hidro-
6H[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indoleN-[1H-indol-7-il)metil]-R-2-aminopropan-1-ol

Adicionar D-alaninol (2,9 mL, 37,39 mmol), triacetoxi boro-hidreto de sódio (8,7 g, 41,09 mmol) e ácido acético (0,8 mL, 13,7 mmol) a uma solução de 1H-indolo-7-carboxaldeído (2,0 g, 13,7 mmol) em dicloroetano (100 mL). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante um dia e em seguida a 60°C durante um dia. Desactivar com bicarbonato de sódio aquoso saturado, lavar cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio e

concentrar a pressão reduzida para proporcionar o composto em epígrafe (0,87 g, 31%) como um óleo amarelo.

MS (ES): $m/z = 205 (M^+ + 1)$

N-[*tert*-butoxicarbonil]-N-[(1H-indol-7-il)metil]-R-2-aminopropan-1-ol

Aquecer a refluxo N-[(1H-indol-7-il)metil]-R-2-aminopropan-1-ol (0,500 g, 2,45 mmol) e dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,640 g, 2,94 mmol) em tetra-hidrofurano (25 mL) sob azoto durante 1,5 horas. Arrefecer até à temperatura ambiente e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica eluindo com acetato de etilo: hexano 1:1 para proporcionar o composto em epígrafe (0,680 g, 96%) como um óleo incolor.

MS (ES): $m/z = 305,0 (M + 1)$

N-[*tert*-butoxicarbonil]-N-[(1H-indol-7-il)metil]-R-2-amino-1-metanossulfoniloxipropano

Adicionar gota a gota uma solução de cloreto de metanossulfonilo (0,237 g, 0,16 mL, 2,07 mmol) em diclorometano (5 mL) a uma solução de N-[*tert*-butoxicarbonil]-N-[(1H-indol-7-il)metil]-R-2-aminopropan-1-ol (0,600 g, 2,07 mmol) e trietilamina (1,44 mL, 1,045 g, 10,33 mmol) em diclorometano (20 mL) a 0°C sob azoto durante 1 hora.

Diluir a mistura reaccional com água gelada e extrair com diclorometano. Lavar a fase orgânica com cloreto de sódio aquoso concentrado, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida para proporcionar o composto em epígrafe.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,20 (s, br, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,53 (d, $J = 2,44$ Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

Fecho do anel

Adicionar hidreto de sódio (0,124 g, 3,11 mmol, suspensão em óleo a 60%) a uma solução de N-[*terc*-butoxi-carbonil]-N-[(1H-indol-7-il)metil]-R-2-amino-1-metanossulfoniloxi-propano em dimetilformamida a 0°C sob azoto. Agitar a reacção durante 1 hora e em seguida partilhar entre acetato de etilo e cloreto de amónio aquoso saturado. Lavar a fase orgânica com cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com hexano: acetato de etilo 1:1 para proporcionar o composto em epígrafe (0,367 g, 66%) como um sólido branco.

MS (ES): $m/z = 287,0$ (M+1)

Preparação 154

6-*terc*-butoxicarbonil)-4-metil-6,7-di-hidro-6*H*-
[1,4]diazepino[6,7,1-*hi*]indolo

(Indol-7-il)metilamina

Adicionar cloridrato de hidroxilamina (2,87 g, 41,37 mmol) e acetato de amônio (4,78 g, 62,06 mmol) a uma solução de indolo-7-carboxaldeído (3,0 g, 20,68 mmol) em etanol:H₂O (3:1) (120 mL). Agitar à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionar hidróxido de amônio (25 mL, 0,72 mmol) e zinco (11,0 g, 8,1 mmol) em porções. Filtrar a mistura reaccional, diluir com acetato de etilo, e lavar com água. Extrair a camada orgânica com HCl 1 N. Tornar a camada aquosa básica através da adição de NaOH 1 N e extrair com acetato de etilo. Lavar a camada orgânica com água seguida por cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado (2,69 g, 89%) como um sólido branco.

MS (ES): $m/z = 147$ ($M^+ + 1$)

N-[(Indol-7-il)metil]-2-bromopropionamida

Adicionar cloreto de 2-bromopropionilo a uma solução de (indol-7-il)metilamina e trietilamina (0,49 g, 47,6 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL) a 0°C. Agitar

durante 1 hora à temperatura ambiente e desactivar com bicarbonato de sódio aquoso saturado. Extrair com acetato de etilo, concentrar a pressão reduzida e submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica para proporcionar o composto desejado (0,62 g, 46%) como um sólido amarelo.

MS (ES): $m/z = 281,0$ ($M^+ + 1$)

4-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-ona

Adicionar hidreto de sódio (0,03 g, 1,59 mmol, 60% de dispersão em óleo mineral) a uma solução de N-[(indol-7-il)metil]-2-bromopropionamida (0,6 g, 2,12 mmol) em dimetil-formamida (20 mL). Agitar a reacção à temperatura ambiente durante 1 hora, desactivar com bicarbonato de sódio aquoso saturado. Extrair com acetato de etilo, concentrar a pressão reduzida e submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com acetato de etilo: hexanos 1:1 para proporcionar o composto desejado (0,3 g, 94%).

MS (ES): $m/z = 201,1$ ($M^+ + 1$)

Redução

Adicionar 4-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-3-ona (1,0 g, 4,99 mmol) a uma suspensão de alumino-hidreto de lítio (0,194 g, 4,99 mmol) em tetra-

hidrofurano (100 mL) a 0°C e agitar durante 1 hora. Adicionar sequencialmente água, hidróxido de sódio aquoso e água com agitação vigorosa. Adicionar dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,30 g, 5,99 mmol) e agitar à temperatura ambiente para dar o composto em epígrafe (0,62 g, 44%) como um sólido branco.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,4 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,5 (d, 1H), 5,1-3,6 (m, 5H), 1,4-1,2 (m, 12H).

Preparação 155

6-(2,4-dimetoxibenzil)-4,4-dimetil-6,7-di-hidro-6H-[1,4] diazepino[6,7,1-hi]indolo

N-[(indol-7-il)metil-2,4-dimetoxibenzilamina

Adicionar 2,4-dimetoxibenzilamina (27,64 g, 165,3 mmol) a uma solução de indolo-7-carboxaldeído (20,0 g, 137,7 mmol) e ácido acético (8,26 mL, 137,7 mmol) em tolueno (250 mL). Aquecer a refluxo e recolher água utilizando uma trapa Dean-Stark substituindo com tolueno anidro fresco. Concentrar a pressão reduzida, dissolver o resíduo em metanol e adicionar boro-hidreto de sódio em porções. Diluir com acetato de etilo e lavar sequencialmente com bicarbonato de sódio aquoso saturado seguido por cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado como um óleo castanho.

N-[2,4-dimetoxibenzil]-N-[indol-7-ilmetil]-2-bromopropionamida

Adicionar cloreto de 2-bromopropionilo (3,25 g, 18,96 mmol) a uma solução de N-[(indol-7-il)metil]-2,4-dimetoxibenzilamina (5,0 g, 17,24 mmol) e trietilamina (3,49 g, 64,48 mmol) em tetra-hidrofurano (100 mL). Agitar durante 1 hora à temperatura ambiente e desactivar com bicarbonato de sódio aquoso saturado. Extrair com acetato de etilo, concentrar a pressão reduzida, e submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica eluindo com acetato de etilo: hexanos 1:1 para proporcionar o composto desejado (4,72 g, 63%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,2 e 10,7 (bs, 1H, rotameros), 7,5-6,5 (m, 8H), 5,2-4,0 (m, 6H), 3,7 (d, 3H, rotameros), 1,8-1,5 (m, 2H, rotameros).

6-(2,4-dimetoxibenzil)-4-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-ona

Adicionar hidreto de sódio (0,08 g, 3,47 mmol, 60% de dispersão em óleo mineral) a uma solução de N-[2,4-dimetoxibenzil]-N-[indol-7-ilmetil]-2-bromopropionamida (1,0 g, 2,32 mmol) em dimetilformamida (10 mL). Agitar à temperatura ambiente durante 1 hora, desactivar com bicarbonato de sódio aquoso saturado, extrair com acetato de etilo, concentrar a pressão reduzida, e submeter o resíduo

a cromatografia em gel de sílica para proporcionar o composto desejado (0,74 g, 91%).

MS (ES): $m/z = 350,7 (M^+ + 1)$

6-(2,4-dimetoxibenzil)-4,4-dimetil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-ona

Adicionar n-butil-lítio (15,9 mL, 1,6 M em hexano) a uma solução de diisopropilamina (2,74, 27,16 mmol) em tetra-hidrofurano (200 mL) a -15°C e agitar durante 30 minutos. Arrefecer até -78°C e adicionar 6-(2,4-dimetoxibenzil)-4-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-ona (5,95 g, 16,97 mmol). Agitar durante 30 minutos, desactivar com iodeto de metilo (6,5 g, 23,1 mmol), e aquecer suavemente até à temperatura ambiente. Desactivar com bicarbonato de sódio aquoso saturado, extrair com acetato de etilo, e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica para proporcionar o composto desejado (0,844 g, 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,51 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 6,95-6,82 (m, 3H), 6,5-6,35 (m, 3H), 4,85 (bs, 2H), 4,55 (bs, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 1,83 (s, 6H).

Redução

Adicionar borano (1M em tetra-hidrofurano, ex-

cesso) a uma solução de 6-(2,4-dimetoxibenzil)-4,4-dimetil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-3-ona em tetra-hidrofurano (60 mL). Aquecer a refluxo durante 30 horas e diluir com acetato de etilo. Desactivar com bicarbonato de sódio aquoso saturado. Extrair com acetato de etilo e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica para proporcionar o composto em epígrafe.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,49 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,0 (dd, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,48-6,44 (m, 2H).

Preparação 156

Síntese alternativa de 2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida

4,4-dimetoxi-but-2-enoato de etilo

Dissolver dimetoxiacetaldeído (97 g, 0,635 mol, 60% em água) fosfonoacetato de trietilo (142 g, 0,633 mmol) em tetra-hidrofurano: água 7:1. Adicionar carbonato de potássio (100 g, 0,723 mole) e agitar durante 4 horas à temperatura ambiente. Verter a reacção em acetato de etilo (500 mL) e lavar com bicarbonato de sódio aquoso saturado e cloreto de sódio aquoso saturado. Concentrar a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado como um óleo incolor.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6,6 (dd, 1H), 6,1 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 4,13 (q, 2H), 1,2 (t, 3H).

2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetato de etilo

Adicionar 4,4-dimetoxibut-2-enoato de etilo (2,0 g, 11,48 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (catalítico) a acetonitrilo: água 1:4. Aquecer a refluxo durante 1 hora e adicionar 2-aminopiridina (1,08 g, 11,48 mmol). Aquecer a refluxo durante 1 hora, diluir com acetato de etilo, e lavar com bicarbonato de sódio aquoso saturado seguido por cloreto de sódio aquoso saturado. Concentrar a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado como um óleo castanho.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,3 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,1 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1,15 (t, $J = 7$ Hz, 3H)

Formação de amida

Borbulhar amoníaco através de uma solução de 2-(imidazol[1,2-a]piridin-3-il)acetato de etilo (10,0 g, 48,96 mmol) em metanol (30 mL) a 0°C. Aquecer a mistura reaccional num reactor selado a 100°C durante 2 horas. Concentrar a mistura reaccional a pressão reduzida. Adicionar acetato de etilo ao resíduo para proporcionar o composto em epígrafe como um sólido branco.

ESMS: $m/z = 176,1$ ($M^+ + 1$)

Começando com a aminopiridina, aminopirimidina, aminopirazina, ou aminopiridazina apropriadamente substituída, os compostos das Preparações 157 a 171 podem ser preparados essencialmente como descrito na Preparação 156.

Preparaçã o	Composto	Dados
157	2-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida	MS (ES): $m/z = 194,0$ ($M^+ + 1$)
158	2-(6-trifluorometilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida	MS (ES): $m/z = 244,1$ ($M^+ + 1$)
159	2-(8-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida	MS (ES): $m/z = 201,1$ ($M^+ + 1$)
160	2-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)acetamida	MS (ES): $m/z = 177,0$ ($M^+ + 1$)
161	2-(N-[<i>terc</i> -butoxicarbonil]-8-aminoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida	MS (ES): $m/z = 235,0$ ($M^+ + 1$)
162	2-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)acetamida	MS (ES): $m/z = 177,0$ ($M^+ + 1$)
163	2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-il)acetamida	MS (ES): $m/z = 190,9$ ($M^+ + 1$)
164	2-(7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida	MS (ES): $m/z = 206$ ($M^+ + 1$)

165	2-(6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida	MS (ES): m/z = 206 (M ⁺ +1)
166	2-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida	MS (ES): m/z = 204 (M ⁺ +1)
167	2-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida	MS (ES): m/z = 210 (M ⁺ +1)
168	2-(imidazo[1,2-c]pirimidin-3-il)acetamida	MS (ES): m/z = 177 (M ⁺ +1)
169	2-(6-isopropilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida	
170	2-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)acetamida	
171	2-(7-aminoimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)acetamida	

Preparação 172

6-Fluoroindolo-7-carboxaldeído

2,3-di-hidro-6-fluoroindole

Adicionar cianoboro-hidreto de sódio (5,57 g, 88,78 mmol) a uma solução de 6-fluoro-indole (10 g, 73,99 mmol) em ácido acético (100 mL). Agitar à temperatura ambiente durante 30 minutos. Verter a mistura reaccional em hidróxido de sódio 5 N e extrair com acetato de etilo. Lavar as fases orgânicas combinadas com bicarbonato de sódio aquoso saturado seguido por cloreto de sódio aquoso

saturado. Concentrar a pressão reduzida e submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica para proporcionar o composto desejado como um óleo incolor (7,69 g, 76%).

MS (ES): $m/z = 138,1 (M^+ + 1)$

1-(terc-butoxicarbonil)-2,3-di-hidro-6-fluoroindole

Adicionar dicarbonato de di-*terc*-butilo (12,35 g, 56,62 mmol) a uma solução de 2,3-di-hidro-6-fluoroindole (7,67 g, 56,06 mmol) em tetra-hidrofurano (100 mL) e agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Concentrar a mistura reaccional a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado como um sólido branco (13,2 g, 55,6 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,4 (bs, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,7 (m, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 1,45 (s, 9H).

2,3-di-hidro-6-fluoroindolo-7-carboxaldeído

Adicionar *terc*-butil-lítio (21,13 mL, 35,93 mmol, solução 1,7 M em heptano) a uma solução de 1-*terc*-butoxicarbonil)-2, 3-di-hidro-6-fluoroindole (3,28 g, 13,82 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (100 mL) a -78°C . Agitar durante 20 minutos, desactivar com dimetilformamida em excesso, e agitar durante 1 hora a -78°C . Aquecer até à temperatura ambiente, adicionar cloreto de amónio aquoso saturado, e extrair com acetato de etilo. Concentrar as

fases orgânicas combinadas a pressão reduzida e submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica para proporcionar o composto desejado como um sólido amarelo vivo (0,91 g, 42%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,1 (s, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,15 (m, 1H), 3,75 (t, 2H), 2,98 (t, 2H) (dd, 1H), 6,7 (m, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,0 (t, 2H), 1,45 (s, 9H).

Oxidação

Adicionar óxido de manganésio (IV) (3,0 gramas) a uma solução de 2,3-di-hidro-6-fluoroindolo-7-carboxaldeído (350 mg, 2,11 mmol) em diclorometano e aquecer a refluxo durante 2 horas. Arrefecer até à temperatura ambiente e filtrar através de celite. Concentrar o filtrado a pressão reduzida para proporcionar o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado (240 mg, 68%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,7 (s, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,75 (s, 1H).

Preparação 173

3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrólo

Adicionar cloridrato de piridina (1 g, 8,36) a um

reactor contendo 3-(6-(2,4-dimetoxibenzil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrolo (0,25 g, 0,445 mmol). Aquecer a 150°C durante 1 hora. Verter em água, adicionar bicarbonato de sódio sólido e extrair em acetato de etilo. Concentrar a pressão reduzida, submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica para proporcionar o composto em epígrafe (0,143 g, 0,347 mmol).

Preparação 174

Trifluoroacetato de 2-amino-3-fluoropiridina

3-fluoropiridino-2-carboxilato de lítio

Adicionar n-butil-lítio (1,6 M em hexano, 200 mL) a uma mistura de éter dietílico (1,5 L) e 1,4-diaza-biciclo[2.2.2]octano (34,26 g, 305 mmol) a -78°C sob azoto. Adicionar gota a gota uma solução de 3-fluoropiridina (29,6 g, 305 mmol) em éter dietílico (150 mL) durante 30 minutos. Aquecer a reacção até -70 a -68°C e agitar durante 45 minutos. Borbulhar gás de dióxido de carbono seco na mistura durante ~ 1 hora, em seguida aquecer até à temperatura ambiente. Filtrar a suspensão, lavar o sólido com éter dietílico e secar a pressão reduzida a 40°C de um dia para o outro para proporcionar o composto desejado (43,3 g) como um sólido branco.

N-[*terc*-butoxicarbonil]-2-amino-3-fluoropiridina

Combinar 3-fluoropiridino-2-carboxilato de lítio (1 g, 6,88 mmol), difenilfosforilazida (3,72 mL, 17,5 mmol), e 2-metil-2-propanol (3,72 mL). Aquecer a refluxo durante 3 horas. Arrefecer e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica para proporcionar o composto desejado (0,714 g) como um sólido branco.

Desprotecção

Agitar uma mistura de N-[*terc*-butoxicarbonil]-2-amino-3-fluoropiridina (0,714 g) e ácido trifluoroacético (7 mL) durante 30 minutos. Concentrar a pressão reduzida e secar o resíduo a 40°C a pressão reduzida para proporcionar o composto em epígrafe como um sólido branco.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,80-7,75 (m, 2H), 6,78-6,73 (m, 1H).

Preparação 175

Iodeto de 1-metil-3-((4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil)imidazol-1-ium

3-((4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)carbonil)imidazole

Adicionar N-[*terc*-butoxicarbonil]piperazina (1,14 g, 6,15 mmol) em diclorometano (15 mL) a uma solução de N,N'-carbonildiimidazole (1,0 g, 6,15 mmol) em diclorometano (10 mL) e agitar à temperatura ambiente durante 48 horas. Concentrar a pressão reduzida e submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com acetato de etilo para proporcionar o composto em epígrafe (1,35 g, 78%) como um sólido branco.

HRMS: $m/z = 281,1606 (M^+ + 1)$

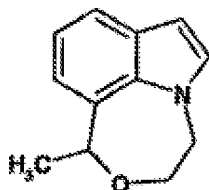
Alquilação

Adicionar iodometano (1,2 mL, 18,5 mmol) a uma solução de 3-((4-*terc*-butoxicarbonil)-piperazin-1-il)carbonilimidazole (1,3 g, 4,6 mmol) em acetonitrilo (25 mL) e agitar à temperatura ambiente durante 72 horas. Concentrar a pressão reduzida, enxaguar o resíduo com hexano, secar a pressão reduzida para proporcionar o composto em epígrafe (1,84 g, 93%) como um sólido branco.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 9,53 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,48 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

Preparação 176

7-metil-6-oxa-4,5-di-hidro-3-azabenz[cd]azuleno



1-(indol-7-il)etan-1-ol

Adicionar gota a gota 7-formilindole (1,0 g, 6,89 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (15 mL) a uma solução e metil-lítio 1,4 M em éter dietílico (12,2 mL, 17,1 mmol) a -78°C . Após 15 minutos adicionar bicarbonato de sódio aquoso saturado (15 mL). Diluir com acetato de etilo: éter dietílico 1:1, lavar com bicarbonato de sódio aquoso saturado seguido por cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio, e concentrar a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado como um sólido branco (1,05 g, 94%).

MS (ES): $m/z = 160,4 (M^{+}-1)$

7-(1-(terc-butildimetilsililoxi)et-1-il)indole

Adicionar cloreto de terc-butildimetilsililo (16,4 g, 108 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (100 mL) a 1-(indol-7-il)etan-1-ol (10,7 g, 66,4 mmol) e imidazole (11,8 g, 173 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (100 mL). Agitar a 20°C durante 2 horas. Diluir com hexanos (400 mL). Lavar com bicarbonato de sódio aquoso 0,25 M seguido por cloreto de sódio aquoso saturado. Secar sobre sulfato de

magnésio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com hexano contendo 10-25% de acetato de etilo para proporcionar o composto desejado (16 g, 87%) como um óleo incolor.

HRMS: $m/z = 275,1701$ (M^+)

1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)et-1-il)-7-(1-(*terc*-butildimetilsililoxi)et-1-il)indole

Adicionar hidreto de sódio (2,75 g, 24 mmol, 35% em óleo mineral) a 1-*terc*-butildi-metilsililoxi)et-1-il)indole (5,5 g, 20 mmol) em N,N-dimetilformamida (50 mL) e agitar durante 15 minutos a 20°C. Adicionar (2-bromoetoxi)-*terc*-butildimetilsilano e agitar a 20°C durante 4 horas. Diluir com hexanos. Lavar com bicarbonato de sódio aquoso 0,25 M seguido por cloreto de sódio aquoso saturado. Secar sobre sulfato magnésio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com hexano contendo 30% de acetato de etilo para proporcionar o composto desejado (8,0 g, 89%) como um óleo incolor.

MS(ES): $m/z = 433,36$ (M^+)

Formação de anel

Adicionar uma mistura de tetra-hidrofurano (100

mL) e ácido clorídrico 1 M (100 mL) a uma solução com agitação de 1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)et-1-il)-7-(1-(*terc*-butildimetil-sililoxi)et-1-il)indole (8,0 g, 17,9 mmol) em tetra-hidrofurano (150 mL) a 15°C. Agitar a 20°C durante 3 horas. Adicionar amoníaco aquoso a 37% e cloreto de sódio sólido. Separar as camadas e extrair a camada aquosa com acetato de etilo. Combinar todas as fases orgânicas, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com hexano contendo 10-50% de acetato de etilo para proporcionar o composto em epígrafe (0,65 g, 19%) como um óleo.

HRMS: $m/z = 188,1078 (M^+ + H)$

Preparação 177

2-amino-5-metoxipiridina

Adicionar 2-amino-5-bromopiridina (5,0 g, 29 mmol) a uma solução preparada de fresco de metóxido de sódio (1,3 g, 58 mmol) em metanol (50 mL) e em seguida adicionar pó de cobre (1,8 g, 2,9 mmol). Aquecer e agitar a mistura num reactor selado a 160°C durante 3 dias. Arrefecer, filtrar através de celite e concentrar a pressão reduzida. Dissolver o resíduo em diclorometano, em seguida lavar com água e cloreto de sódio aquoso saturado. Secar sobre sulfato de magnésio, concentrar a pressão reduzida, e submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica,

eluindo com hexano/acetato de etilo; 3:1 a 0:1 para proporcionar o composto em epígrafe (1,5 g).

MS(ES): $m/z = 125$ ($M^+ + H$).

Preparação 178

2-(6-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetamida

2-(6-vinilimidazopiridin[1,2-a]piridin-3-il)acetato de etilo

Borbulhar azoto numa mistura de 2-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acetato de etilo (2,0 g, 7,0 mmol), viniltributylestanho (3,3 g, 11 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina) Pd(0) (0,25 mg) num reactor resselável em tolueno durante 3 minutos. Aquecer e agitar a 110°C durante 16 horas. Arrefecer e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com hexano/acetato de etilo; 1:1 a 0:1 para proporcionar o composto desejado (0,90 g, 55%).

MS(ES): $m/z = 231$ ($M^+ + H$).

2-(6-etilimidazopiridin[1,2-a]piridin-3-il)acetato de etilo

Hidrogenar uma mistura de a 2-(6-vinilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetato de etilo (0,89 g, 3,9 mmol) e

paládio a 5% sobre carbono activo (80 mg) em acetato de etilo (50 mL) à temperatura ambiente e 1 atmosfera durante 16 horas. Filtrar e concentrar o filtrado a pressão reduzida para proporcionar 0,80 g do composto desejado.

MS (ES): $m/z = 233$ ($M^+ + H$).

Formação de amida

Aquecer 2-(6-etilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acetato de etilo (0,8 g) em amoníaco 7,0 N em metanol num reactor selado a 95°C durante 16 horas. Arrefecer e concentrar a pressão reduzida. Recrystalizar o resíduo a partir de metanol e éter dietílico para proporcionar o composto em epígrafe (0,25 g, 35%).

MS (ES): $m/z = 204$ ($M^+ + H$).

Preparação 179

2-amino-5-isopropilpiridina

N-[benzil]-2-amino-5-isopropilpiridina

Dissolver 2-cloro-5-isopropilpiridina (5 g, 0,032 mol), benzilamina (6,8 g, 0,064 mol), Bifenil-2-il-diciclohexil-fosfina (0,46 g, 1,3 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,14g, 0,64 mmol), e *terc*-butóxido de sódio (4,3 g, 0,045 mol) em 60 mL de tolueno. Desoxigenar três vezes. Aquecer a 100°C durante

18 horas. Arrefecer e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo cromatografia de gel de sílica, eluindo com hexanos: acetato de etilo 1:1 para proporcionar 5,5 g do composto desejados.

Desbenzilação

Agitar N-[benzil]-2-amino-5-isopropilpiridina (5 g, 0,022 mol) e ácido sulfúrico a 95% à temperatura ambiente durante 18 horas. Verter em gelo, tornar básico com hidróxido de sódio aquoso a 15% e extrair com diclorometano (3 x 100 mL). Concentrar as fases orgânicas combinadas a pressão reduzida para proporcionar 2,5 g do composto em epígrafe.

Preparação 180

5,6-di-hidropirrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-ona

1,2,5,6-tetra-hidropirrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-ona

Adicionar anidrido trifluorometanossulfônico (10,5 mL, 63 mmol) em dicloroetano (3 0mL) a N,N-dimetilacrilamida (6,4 mL, 63 mmol) em dicloroetano (100 mL) gota a gota a 0°C com agitação vigorosa durante 5 minutos. Adicionar indolina (5,6 mL, 50 mmol) em dicloroetano (30 mL) gota a gota durante 5 minutos. Remover do banho de arrefecimento e aquecer a temperatura de refluxo durante 3,5 horas. Arrefecer até à temperatura ambiente. Diluir com

éter dietílico (600 mL). Lavar com carbonato de potássio aquoso (400 mL), diluir com bicarbonato de sódio aquoso (2 x 300 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (300 mL). Secar sobre sulfato de sódio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia (gel de sílica pré-empacotado), eluindo diclorometano/acetato de etilo 19:1 para proporcionar o composto desejado (2,65 g, 31%).

Oxidação

Adicionar DDQ (5,9 g, 26,0 mmol) a 1,2,5,6-tetrahidropirrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-ona (1,8 g, 10,4 mmol) em dioxano (40 mL) e agitar à temperatura ambiente durante 3 horas. Partilhar a mistura reaccional entre acetato de etilo (200 mL) e hidróxido de sódio 1 N (100 mL) com gelo. Lavar a fase orgânica com água (100 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado. Secar sobre sulfato de sódio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia, eluindo com acetato de etilo/hexanos (1:1) para proporcionar o composto em epígrafe como um óleo amarelo claro (460 mg, 25,8%).

Preparação 181

6-metil-4,5-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7-ona e 7-metil-4,5-di-hidro-7H-[1,4]diazepino[3,2,1-hi]indol-6-ona

1,2,4,5-tetra-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7-ona e 1,2,4,5-tetra-hidro-7H-[1,4]diazepino[3,2,1-hi]indol-6-ona

Adicionar 1,2,5,6-tetra-hidropirrolo[3,2,1-ij]-quinolin-6-ona (15,49 g, 89,43 mmol) a ácido polifosfórico (512 g) a 67-70°C e agitar vigorosamente. Adicionar três porções de azida de sódio (2,43 g (37,4 mmol), 2,42 g (37,2 mmol) e 2,42 g (37,2 mmol)) a intervalos de 20 minutos e em seguida aquecer até 90°C e agitar durante 3,5 horas. Verter em gelo (511,6 g). Adicionar, com arrefecimento, 50% de hidróxido de sódio aquoso (500 mL) durante 40 minutos. Extrair com clorofórmio (3 x 500 mL). Lavar as fases orgânicas combinadas com água (500 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (500 mL). Secar sobre sulfato de sódio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia (gel de sílica pré-empacotada), eluindo com um gradiente: 98: 2-97: 3-96: 4 clorofórmio/metanol para proporcionar 1,2,4,5-tetra-hidro-7H-[1,4]diazepino[3,2,1-hi]indol-6-ona (2,95 g, 18%) e 1,2,4,5-tetra-hidro-6H-4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7-ona (11,51 g, 68%) como sólidos bege.

6-metil-1,2,4,5-tetra-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7-ona

Adicionar hidreto de sódio (0,78 g, 1,9 mmol, 60% em óleo mineral) a 1,2,4,5-tetra-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7-ona (3,05 g, 1,62 mmol) em

dimetilformamida seca (77 mL). Agitar durante 30 minutos à temperatura ambiente e em seguida adicionar iodometano (2,0 mL, 3,2 mmol). Agitar à temperatura ambiente durante 134 minutos. Partilhar entre acetato de etilo (1 L) e água (500 mL). Lavar a fase orgânica com cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de sódio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia (gel de sílica pré-empacotada), eluindo com um gradiente: 1:0-9:1 acetato de etilo/metanol para proporcionar o composto desejado (2,42 g, 74%) como um sólido esbranquiçado.

Oxidação

Adicionar DDQ (2,29 g, 1,01 mmol) a 6-metil-1,2,4,5-tetra-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7-ona (2,04 g, 1,01 mmol) em dioxano (19 mL) a 11°C. Agitar à temperatura ambiente durante 3 horas e 51 minutos. Partilhar entre acetato de etilo (1000 mL) e hidróxido de sódio aquoso 2 N (500 mL) com gelo. Lavar a fase orgânica com água (500 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (500 mL). Secar sobre sulfato de sódio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica (gel de sílica pré-empacotado), eluindo com acetato de etilo para proporcionar 6-metil-4,5-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7-ona (1,67 g, 84,7%) como um sólido esbranquiçado.

Começando com 1,2,4,5-tetra-hidro-7H-[1,4]diazepino[3,2,1-hi]indol-6-ona, pode preparar-se 7- metil-4,5-

di-hidro-7H-[1,4]diazepino[3,2,1-hi]indol-6-ona
essencialmente como acima descrito.

Os compostos das Preparações 182-183 podem ser preparados essencialmente como descrito na Preparação 181.

Preparação	Composto	Dados
182	6-((2-(dimetilamino)et-1-il)-4,5-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7-ona	
183	6-((2-hidroxi)et-1-il)-4,5-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7-ona	

Os compostos dos Exemplos 1-63 podem ser preparados essencialmente como descrito na Preparação 137.

Exemplo	Composto	Dados
1	Cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(1-metil-1H-indol-4-il)-2,5-dioxo-2,5-di-hidropirrole	MS (ES): m/z = 431,0 (M^{-1})
2	3-(6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-5,6-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-(4-(1-(3-hidroxiprop-1-il)-1H-indol-4-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 541,3 (M^{+1})
3	3-(5,6-di-hidro-4H-pirrólo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-4-(1-(3-hidroxi-prop-1-il)-1H-indol-4-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 426,1 (M^{+1})

4	3-(8- <i>terc</i> -butoxicarbonil-[1,5]diazoper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 512,2 (M^{+1})
5	3-(6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-6,7-dihidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(4-metoxibenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 514,1
6	3-(5,6-di-hidro-4H-pirrollo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 369,1 (M^{+1})
7	3-(6-metanossulfonil-5,6-di-hidro-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-7-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 462,09 (M^{+1})
8	3-(6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-5,6-dihidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-(4-(5-metoxibenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 514,1 (M^{+1})
9	3-(8- <i>terc</i> -butoxicarbonil-[1,5]diazoper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(5-metoxibenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 542,1 (M^{+1})
10	3-(8- <i>terc</i> -butoxicarbonil-[1,5]diazoper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(4-metoxibenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 542,1 (M^{+1})

11	Cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-4-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 401,9$ ($M^+ + 1$)
12	Cloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(isoquinolin-5-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 401,9$ ($M^+ + 1$)
13	3-(8- <i>terc</i> -butoxicarbonil-[1,5]diazoper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-4-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 512,1$ ($M^+ + 1$)
14	3-(6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-5,6-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-(4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 502,1$ ($M^+ + 1$)
15	3-(8- <i>terc</i> -butoxicarbonil-[1,5]diazoper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 528,7$ ($M^- - 1$)
16	3-(5,6-Di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 369,2$ ($M^+ + 1$)
17	Cloridrato de 3-(5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]-quinolin-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-5-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 369,1$ ($M^+ + 1$)

18	3-(5-oxo-6-propil-5,6-di-hidro-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7-il)3-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 440,2 (M ⁺ +1)
19	Cloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluoro-4-metoxibenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 460 (M ⁺ +1)
20	Cloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(4,5-difluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 448,2 (M ⁺ +1)
21	Cloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(4-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 430,2 (M ⁺ +1)
22	Cloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(5,6-difluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 448,2 (M ⁺ +1)
23	Cloridrato de 3-(5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-4-(6-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 402,1 (M ⁺ +1)
24	Cloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(6-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 430,2 (M ⁺ +1)

25	Cloridrato de 3-(6-(<i>terc</i> -butoxi-carbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(Furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 499,2 ($M^+ + 1$)
26	Cloridrato de 3-(4,5,6,7-tetra-hidroazepino[3,2,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 384,1 ($M^+ + 1$)
27	3-(6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 484,1856 ($M + H$)
28	3-(6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[1,3]di-oxol-5-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 488,1813 ($M + H$)
29	3-(6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzo-[1,4]dioxin-6-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 502,1960 ($M + H$)
30	3-(6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzotien-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 500,1634 ($M + H$)
31	3-(6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidroben-zofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 486,2051 ($M + H$)

32	3-(6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-5,6-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenezofur-4-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 486,1$ ($M^+ + 1$)
33	3-(8- <i>terc</i> -butoxicarbonil)-[1,5]diazoper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 538,1940 ($M + Na$)
34	3-(8- <i>terc</i> -butoxicarbonil)-[1,5]diazoper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenezofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 514,2341 ($M + H$)
35	3-(9-metil-6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 496,3$ ($M^+ - 1$)
36	3-(5,6-Di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-4-(4-metoxibenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 399,1355 ($M + H$)
37	3-(5,6-Di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-4-(5-metoxibenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 399,1347 ($M + H$)
38	3-(5,6-Di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-4-((3-hidroxi-propoxi)benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 443,2$ ($M^+ + 1$)

39	3-(6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metoxi-benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : $m/z = 514,2$ (M^{+1})
40	3-(6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : $m/z = 373,6$ (M^{+1})
41	3-(6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(tieno[3,2-b]-b-piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : $m/z = 501,2$ (M^{+1})
42	3-(8- <i>terc</i> -butoxicarbonil)-[1,5]-diazoper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(tieno[3,2-b]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : $m/z = 529,2$ (M^{+1})
43	3-(4,5,6,7-tetra-hidroazepino-[3,2,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : $m/z = 401,1$ (M^{+1})
44	3-(4,5,6,7-tetra-hidroazepino-[3,2,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : $m/z = 387,2$ (M^{+1})
45	3-(4,5,6,7-tetra-hidroazepino-[3,2,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : $m/z = 387,2$ (M^{+1})

46	3-(4,5,6,7-tetra-hidroazepino-[3,2,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-4-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 383,1 (M ⁺ +1)
47	3-(4,5,6,7-tetra-hidroazepino-[3,2,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 383,1 (M ⁺ +1)
48	3-(4,5,6,7-tetra-hidroazepino-[3,2,1-hi]indol-1-il)-4-(1,3-di-hidroisobenzofur-5-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 385,1 (M ⁺ +1)
49	3-(6-(terc-butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(1,3-di-hidroisobenzofur-5-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 431 (M ⁺ +1-(t-Bu))
50	3-(6-(terc-butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzimidazol-4-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 482,1 (M ⁺ +1)
51	Cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(pirazolo[2,3-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 384,2 (M ⁺ +1)
52	3-(6-(terc-butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzo-[1,4]dioxin-5-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 502,1983 (M+H)

53	3-(6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-9-fluoro-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 502,2$ ($M^+ + 1$)
54	3-(6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-7-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: $m/z = 502,1983$ ($M + 1$)
55	Dicloridrato de 3-(5,6,7,8-tetrahidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(4-(dimetilamino)furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 442,2$ ($M^+ + 1$)
56	Dicloridrato de 3-(7-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 399,1$ ($M^+ + 1$)
57	3-(6-metanossulfonil-6,6-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-b]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: $m/z = 462,1245$ ($M + H$)
58	3-(7-metil-6-oxa-4,5-di-hidro-3-azabenz[cd]azulen-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: $m/z = 399,1431$ ($M + H$)

59	Cloridrato de 3-(1-oxo-2-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(pirazolo-[1,5-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 412,1431 (M+H)
60	Cloridrato de 3-(6-oxo-7-metil-6,7-di-hidro-7H-[1,5]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 412,1431 (M+H)
61	Cloridrato de 3-(1-oxo-2-(2-hidroxi-et-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 441,1509 (M+H)
62	Cloridrato de 3-(1-oxo-2-(2-(dimetilamino)et-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 469,1993 (M+H)
63	3-(6-oxo-5,6-di-hidro-4H-pirrol-[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 388,1144 (M+H)

EXEMPLO 64

Dicloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]-indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Adicionar etanotiol (1,0 g, 31,2 mmol) a um balão contendo 3-(8-*terc*-butoxicarbonil-[1,5]diazoper-hidrooni-no[8,9,1-*hi*]indol-1-*il*)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-*il*)-2,5-dioxo-pirrole (0,95 g, 1,86 mmol). Adicionar HCl 4 N em dioxano (10 mL, 40 mmol) ao balão e agitar durante 12 horas. Filtrar o sólido resultante e lavar com um solvente apropriado (os solventes apropriados incluem acetato de etilo, éter dietílico e dioxano). Secar o sólido em vácuo elevado a 45°C para dar o composto em epígrafe como um sólido laranja vivo (0,83 g, 92%).

MS (ES): $m/z = 412,2 (M^+ + 1)$

O sal de cloridrato pode ser convertido na base livre pela dissolução do sal em metanol, passando a solução através de uma colluna SCX Varian® BondElut™, eluindo a coluna com amoníaco 2 molar em metanol e concentrando a pressão reduzida.

Os compostos dos EXEMPLOS 65-146 são preparados essencialmente como descrito no EXEMPLO 64.

Exemplo	Composto	Dados
65	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1- <i>hi</i>]indol-1- <i>il</i>)-4-(1-(3-hidorxiprop-1- <i>il</i>)-1H-indol-4- <i>il</i>)-2,5-dioxopirrole	¹ H-NMR*

66	Cloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 412,1 ($M^{+}+1$)
67	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-((4-metoxi-benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 414,2 ($M^{+}+1$)
68	Cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 383,9 ($M^{+}+1$)
69	Cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-metoxibenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 413,9 ($M^{+}+1$)
70	Cloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(5-metoxibenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 442,0 ($M^{+}+1$)
71	Cloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(4-metoxibenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 442,0 ($M^{+}+1$)
72	Cloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-4-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 412,1 ($M^{+}+1$)
73	Cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(4-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 402,1 ($M^{+}+1$)

74	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(4,5-difluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 420,1 ($M^+ + 1$)
75	Cloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(1-(3-hidroxipropil)-1H-indol-4-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 469,3 ($M^+ + 1$)
76	Cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(4-fluoro-5-metoxibenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 432,2 ($M^+ + 1$)
77	Cloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 430,2 ($M^+ + 1$)
78	Dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 384,2 ($M^+ + 1$)
79	Cloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(1-metil-1H-indol-4-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 425,3 ($M^+ + 1$)
80	Cloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(5,6-difluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 420,2 ($M^+ + 1$)

81	Dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(3-furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 385,1 ($M^+ + 1$)
82	Dicloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 413,2 ($M^+ + 1$)
83	Dicloridrato de 3-([1,7]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 413,2 ($M^+ + 1$)
84	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS : 384,1348 ($M + 1$)
85	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS : 384,1344 ($M + 1$)
86	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo-[1,3]dioxol-5-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS : 388,1294 ($M + H$)
87	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS : 402,1447 ($M + H$)
88	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzotien-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS : 400,1118 ($M + H$)

89	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo-[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 388,1298 (M+H)
90	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzotien-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 400,1142 (M+H)
91	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzo-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 386,1497 (M+H)
92	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzofur-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 386,1519 (M+H)
93	3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 416,1602 (M+H)
94	3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 414,1823 (M+H)
95	3-(5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 398,1500 (M+H)
96	3-(5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 402,1454 (M+H)

97	3-(5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 416,1408 (M+H)
98	3-(5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 400,1675 (M+H)
99	3-(9-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 398,3 (M ⁺ +1)
100	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(4-(3-(dietilamino)propoxi)benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 513,3 (M ⁺ +1)
101	3-([1,7]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 412,2 (M ⁺ +1)
102	Cloridrato de 3-([1,7]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(5,6-difluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 448,1493
103	Cloridrato de 3-([1,7]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 430,1582

104	Cloridrato de 3-([1,7]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(6-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 430,2
105	Dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(isoquinolin-5-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 395,2 (M ⁺ +1)
106	Cloridrato de 3-([1,7]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 412,2 (M ⁺ +1)
107	Cloridrato de 3-([1,6]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 412,2 (M ⁺ +1)
108	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 424,1 (M ⁺ +1)
109	Cloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(tieno[3,2-b]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 429,1 (M ⁺ +1)
110	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(1,3-di-hidroisobenzofur-5-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 386,7 (M ⁺ +1)

111	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzimidazol-4-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 384,0 (M ⁺ +1)
112	Cloridrato de 3-(5-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 398,2 (M ⁺ +1)
113	Dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 388,2 (M ⁺ +1)
114	Dicloridrato de 3-(5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 398,2 (M ⁺ +1)
115	Cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenczo[1,4]-dioxin-5-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 402,1438 (M ⁺ +H)
116	3-(9-fluoro-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 402,1 (M ⁺ +1)
117	Dicloridrato de 3-(5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 510,2 (M ⁺ +1)

118	3-(7-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 402,1460 (M ⁺ +H)
119	3-(7-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]in-dol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 398,1605 (M ⁺ +H)
120	3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(tieno[3,2-b]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 429,1 (M ⁺ +1)
121	Cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 402,2 (M ⁺ +1)
122	Dicloridrato de 3-(5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 399,1 (M ⁺ +1)
123	Dicloridrato de 3-(7-((piperidin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 496,2 (M ⁺ +1)
124	Dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 402,1 (M ⁺ +1)

125	Dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-aminoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 398,4 (M^{+1})
126	Dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-trifluorometilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 451,9 (M^{+1})
127	Dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metil-8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 476,0 (M^{+1})
128	Dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 385,1 (M^{+1})
129	Dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 385,1 (M^{+1})
130	Cloridrato de 3-(9-fluoro-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,2-hi]-indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 402,1 (M^{+1})
131	Cloridrato de 3-(9-fluoro-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 420,0 (M^{+1})

132	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-fluoro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 402,1 ($M^+ + 1$)
133	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 417,9 ($M^+ + 1$)
134	3-(9-fluoro-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 436,1 ($M^+ + 1$)
135	Dicloridrato de 3-(9-fluoro-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 435,9 ($M^+ + 1$)
136	Dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 414,0 ($M^+ + 1$)
137	(-)-3-(7-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 398,1622 ($M^+ + 1$)
138	(+)-3-(7-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 398,1637 ($M^+ + 1$)

139	(-)-3-(7-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 432,1218 (M ⁺ +1)
140	(+)-3-(7-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 432,1209 (M ⁺ +1)
141	(-)-3-(7-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 412,1782 (M ⁺ +1)
142	Cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 385,1 (M ⁺ +1)
143	Cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metoxiimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 414 (M ⁺ +1)
144	Cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-etilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 412 (M ⁺ +1)
145	Cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 388,1773 (M ⁺ +1)

146	Dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 418,1071 (M ⁺ +1)
-----	---	--

*¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 11,05 (bs, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,5 (d, J = 8Hz, 1H), 7,1-7,18 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,8 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,3 (dd, J = 7, < 1Hz, 1H), 6,0 (m, 2H), 4,5 (t, J = 1 Hz, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,17 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,78 (m, 2H)

Os compostos dos EXEMPLOS 147-152 podem ser preparados essencialmente como descrito no EXEMPLO 64 omitindo a adição de etanotiol.

Exemplo	Composto	Dados
147	Dicloridrato de 3-(6-(3-(amino)-propionil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 455 (M ⁺ +1)
148	Dicloridrato de 3-(6-(2-(amino)-2-(metil)propionil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 469 M ⁺ +1)

149	Dicloridrato de R-3-(6-(2-(amino)-3-(metoxi)propionil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 485 (M ⁺ +1)
150	Cloridrato de 3-(9-fluoro-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = (M ⁺ +1)
151	Cloridrato de 3-(9-fluoro-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = (M ⁺ +1)
152	Cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = (M ⁺ +1)

EXEMPLO 153

3-(5,6-di-hidro-1H-pirrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1-il)-4-(isoquinolin-5-il)-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-indole

Adicionar ácido trifluoroacético (250 µL) a 3-(5-(*terc*-butoxicarbonil)-5,6-di-hidro-1H-pirrolo-[3,2,1-ij]quinazolin-1-il)-4-(isoquinolin-5-il)-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-indole (0,400 g, 0,830 mmol) em diclorometano (5

mL) e agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 4 horas. Diluir a reacção com 300 mL de diclorometano e desactivar cuidadosamente com solução de bicarbonato de sódio saturada (200 mL). Separar as fases e lavar a fase orgânica sequencialmente com água (1 x 75 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (1 x 75 mL), secar sobre sulfato de magnésio anidro e concentrar a pressão reduzida para proporcionar o composto em epígrafe.

MS (ES): $m/z = 383,1$ ($M^+ + 1$)

O composto do Exemplo 154 pode ser preparado essencialmente como descrito no Exemplo 153.

Exemplo	Composto	Dados
154	3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 418$ ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 155

3-(5,6-di-hidroxi-[1,5]diazaper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole

Começando com (5,6-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolanil)-8-(*terc*-butoxi-carbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)oxoacetato metilo e 2-(benzofur-7-il)acetamida, prepara-se 3-(5,6-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolanil)-8-

tert-butoxi-carbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole essencialmente como descrito na Preparação 120. Este material é tratado com ácido trifluoroacético como descrito no EXEMPLO 117 para proporcionar o composto em epígrafe.

MS (ES): $m/z = 444$ ($M^+ + H$)

EXEMPLO 156

3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(indol-7-il)-2,5-dioxopirrole

Adicionar cloreto de alumínio (0,014 g, 0,1 mmol) a um balão contendo 3-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(indol-7-il)-2,5-dioxopirrole (0,05, 0,1 mmol) em cloreto de metileno (25 mL). Desactivar a reacção com bicarbonato de sódio aquoso saturado, extrair em acetato de etilo, lavar as camadas orgânicas combinadas com cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida. Submeter a cromatografia "flash" em gel de sílica utilizando um gradiente desde acetato de etilo simples a 10% de metanol: acetato de etilo para obter o composto em epígrafe como um sólido laranja (10 mg, 26%).

MS (ES): $m/z = 383,0$ ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 157

3-(6-metil-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]-indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole

Adicionar 3-(5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole (140 mg, 0,35 mmol), paraformaldeído (264 mg, 8,8 mmol), acetato de potássio (104 mg, 1,0 mmol), cianoboro-hidreto de sódio (220 mg, 3,5 mmol), e ácido acético glacial (1,5 mL) a 2-metoxietanol (13,5 mL). Agitar e aquecer lentamente até à temperatura de refluxo sob azoto. Após 30 minutos diluir com éter dietílico: acetato de etilo 1:1. Lavar sequencialmente com hidrogeno carbonato de sódio aquoso 0,5 molar e água destilada, e passar a fase orgânica através de uma coluna SCX Varian® BondElut™. Enxaguar a coluna com metanol absoluto. Eluir com amoníaco 2 M em metanol, concentrar a pressão reduzida, filtrar, enxaguar o sólido com metanol frio e secar a pressão reduzida para proporcionar o composto em epígrafe como um sólido laranja (115 mg, 79%).

HRMS: 412,1663 (M+H).

Os compostos dos EXEMPLOS 158-237 podem ser preparados essencialmente como descrito no EXEMPLO 157.

Exemplo	Composto	Dados
158	3-(6-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 398,1 (M ⁺ +1)
159	3-(8-metil-[1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 426,2 (M ⁺ +1)
160	Cloridrato de 3-(8-metil-[1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 426,2 (M ⁺ +1)
161	3-(6-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 398,2 (M ⁺ +1)
162	3-(6-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 416,1 (M ⁺ +1)
163	Cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-7-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 444,6 (M ⁺ +1)
164	Dicloridrato de 3-(6-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(furo[3,1-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 399,1 (M ⁺ +1)

165	3-(6-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzotien-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 414,1300 (M+H)
166	3-(6-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 402,1461 (M+H)
167	3-(6-isopropil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 444,6 (M ⁺ +1)
168	Cloridrato de 3-(6-ciclo-hexil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 484,2 (M ⁺ +1)
169	Cloridrato de 3-(6-tetra-hidropiran-4-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 468,2 (M ⁺ +1)
170	Cloridrato de 3-(6- α -metilbenzil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 488,2 (M ⁺ +1)
171	Cloridrato de 3-(6-((imidazol-2-il)metil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 464,2 (M ⁺ +1)

172	Cloridrato de 3-(6-(isopropil-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 440,2 (M ⁺ +1)
173	3-(6-(isopropil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benz[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 430,1781 (M ⁺ +H)
174	3-(6-(isopropil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 428,1986 (M ⁺ +H)
175	3-(6-(metil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 416,1610 (M ⁺ +H)
176	Cloridrato de 3-(6-(isopropil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino-[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 440,1970 (M ⁺ +H)
177	Cloridrato de 3-(6-(tetra-hidropiran-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 482,2046 (M ⁺ +H)

178	Cloridrato de 3-(6-(α -metilbenzil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 502,2138 (M ⁺ +H)
179	3-(6-(metil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino-[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 416,1595 (M ⁺ +H)
180	3-(6-(etil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 416,1600 (M ⁺ +H)
181	Cloridrato de 3-(6-(metil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino-[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 413,1 (M ⁺ +1)
182	Cloridrato de 3-(6-(isopropil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 441,2 (M ⁺ +1)
183	Cloridrato de 3-(6-(isopropil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 426,2 (M ⁺ +1)

184	Cloridrato de 3-(6-(1-fenilet-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 488,2 (M ⁺ +1)
185	Cloridrato de 3-(6-(tetra-hidropiran-2-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 468,2 (M ⁺ +1)
186	3-(6-(metil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 416,1 (M ⁺ +1)
187	Cloridrato de 3-(6-(metil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 416,2 (M ⁺ +1)
188	3-(6-(isopropil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 444,1 (M ⁺ +1)
189	Cloridrato de 3-(6-(isopropil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 416,2 (M ⁺ +1)
190	3-(6-(isopropil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 426,2 (M ⁺ +1)

191	3-(6-(2-metoxiet-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-b]pirazin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 442,9 (M ⁺ +1)
192	Cloridrato de 3-(6-(isopropil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 426,2 (M ⁺ +1)
193	Cloridrato de 3-(6-(ciclopentil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 470,2 (M ⁺ +1)
194	Cloridrato de 3-(9-fluoro-6-isopropil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 444,1 (M ⁺ +1)
195	Cloridrato de 3-(6-isopropil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 444,2 (M ⁺ +1)
196	Cloridrato de 3-(9-fluoro-6-isopropil-6,7-di-hidro-6H-[1,4-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 462,1 (M ⁺ +1)

197	Cloridrato de 3-(9-fluoro-6-iso-propil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-fluoroimidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 462,2 (M ⁺ +1)
198	Cloridrato de 3-(9-fluoro-6-iso-propil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 445,0 (M ⁺ +1)
199	3-(6-(2-metoxiet-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 460,0 (M ⁺ +1)
200	3-(6-(2-metoxieti-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 442 (M ⁺ +1)
201	3-(6-(2-(metoxietoxi)et-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 486 (M ⁺ +1)
202	3-(6-(2-(morfolin-4-il)et-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 497 (M ⁺ +1)

203	3-(6-(2-fluorobenzil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 492 (M ⁺ +1)
204	3-(6-(4-fluorobenzil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 492 (M ⁺ +1)
205	3-(6-(2,4-difluorobenzil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 510 (M ⁺ +1)
206	3-(6-(2,4,6-trifluorobenzil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 528 (M ⁺ +1)
207	3-(6-((1-ciclo-hexilimidazol-5-il)metil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 546 (M ⁺ +1)
208	3-(6-(2-metoxiet-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 456 (M ⁺ +1)

209	3-(6-(2-(pirrolidin-1-il)et-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxo-pirrole	MS (ES) : m/z = 481 (M ⁺ +1)
210	3-(6-(2-(morfolin-4-il)et-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metil-imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 511 (M ⁺ +1)
211	3-(9-fluoro-6-(2-morfolin-4-il)-et-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metilimidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 529 (M ⁺ +1)
212	3-(9-fluoro-6-(2-(morfolin-4-il)-et-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-metoxiimidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 545 (M ⁺ +1)
213	3-(6-(2-(morfolin-4-il)et-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-metoxi-imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 527 (M ⁺ +1)
214	3-(6-(2-metoxiet-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 472 (M ⁺ +1)

215	Metanossulfonato de 3-(6-(isopropil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 460,2 (M ⁺ +1)
216	Metanossulfonato de 3-(6-(isopropil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 444,2 (M ⁺ +1)
217	3-(6-(2-metoxiet-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 472,0 (M ⁺ +1)
218	3-(9-fluoro-6-(2-metoxiet-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 493,8 (M ⁺ +1)
219	3-(6-(tetra-hidropiran-4-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 468,2036
220	(-)-3-(7-metil-6-isopropil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 440,2076

221	(+)-3-(7-metil-6-isopropil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 440,2086
222	3-(6-(2-metoxiet-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 476,1494
223	3-(6-(isopropil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[2,1-b]tiazol-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 432,1495
224	3-(6-(2-metoxiet-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 472 (M ⁺ +1)
225	3-(6-(2-metoxiet-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 470 (M ⁺ +1)
226	Metanossulfonato de 3-(6-(isopropil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 427,2 (M ⁺ +1)
227	3-(6-(ciclopentil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 427,2 (M ⁺ +1)

228	3-(6-(isopropil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,2-hi]indol-1-il)-4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 460 (M ⁺ +1)
229	3-(6-(2-fluorobenzil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 493 (M ⁺ +1)
230	3-(6-((piridin-3-il)metil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 476 (M ⁺ +1)
231	3-(6-((piridi-2-il)metil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 476 (M ⁺ +1)
232	Cloridrato de 3-(6-(isopropil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = (M ⁺ +1)
233	Cloridrato de 3-(6-(metil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = (M ⁺ +1)

234	Cloridrato de 3-(6-(metil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 402,1930 (M ⁺ +1)
235	Cloridrato de 3-(6-(isopropil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo-[1,5-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 430,2243 (M ⁺ +1)
236	3-(6-(2-metoxiet-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-cloroimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 476,1489 (M ⁺ +1)

EXEMPLO 237

3-(5-metil-5,6-di-hidro-1H-pirrólo[3,2,1-ij]quinazolin-1-il)-4-(isoquinolin-5-il)-2,5-dioxopirrole

Adicionar uma solução de 3-(5,6-di-hidro-1H-pirrólo[3,2,1-ij]quinazolin-1-il)-4-(isoquinolin-5-il)-2,5-dioxopirrole (0,300 g, 0,7853 mmol) em dimetilformamida anidra (1,5 mL) a formalina (solução a 37% em água, 0,750 mL) em 2 mL de ácido acético glacial e agitar a 65°C durante 2 horas. Verter em água gelada e neutralizar com hidróxido de sódio 5,0 N. Extrair com 200 mL de acetato de etilo, lavar sequencialmente com água (1 x 75 mL) e cloreto

de sódio aquoso saturado (1 x 75 mL), secar sobre sulfato de magnésio anidro, e concentrar a pressão reduzida. Dissolver o resíduo em 150 mL de amoníaco 2,0 M em metanol, agitar à temperatura ambiente durante 2 horas, concentrar e purificar por cromatografia de coluna para dar o composto em epígrafe como um sólido laranja.

MS (ES): m/z 395,2 ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 238

3-(6-formil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole

Adicionar 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole (312 mg, 0,74 mmol) e formato de sódio (130 mg, 1,91 mmol) a formamida (12 mL) e agitar sob azoto a 140°C durante 30 minutos. Diluir com acetato de etilo: éter dietílico (1:1), lavar sequencialmente com ácido clorídrico 0,25 M, hidrogeno carbonato de sódio 0,5 M, e cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Recristalizar o resíduo a partir de metanol e secar a pressão reduzida para proporcionar o composto em epígrafe como um sólido laranja (285 mg, 93%).

HRMS: 412,1324 ($M + 1$)

EXEMPLO 239

3-(6-(fenoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole

Arrefecer uma solução de 0,17 g (0,44 mMol) de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole em 5 mL de metanol contendo 0,12 mL (0,88 mMol) de trietilamina. Adicionar 0,10 gm (0,66 mMol) de cloroformato de fenilo. Agitar a mistura reaccional durante 3 horas. Desactivar a reacção com água e extrair com acetato de etilo. Submeter a fase orgânica a cromatografia "flash" em gel de sílica, eluindo com um gradiente de hexano contendo desde 50% a 0% de acetato de etilo. Combinar as fracções que contêm o produto desejado e concentrá-las a pressão reduzida para proporcionar 0,096 gm do composto em epígrafe.

MS(ES): m/z = 504,2 ($M^+ + 1$)

Os compostos dos EXEMPLOS 240-447 podem ser preparados essencialmente como descrito no EXEMPLO 239.

Exemplo	Composto	Dados
240	3-(6-(3-trifluorometilfenoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS(ES): m/z = 572 ($M^+ + 1$)

241	3-(6-(4-metoxifenoxycarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 534 (M ⁺ +1)
242	3-(6-(fenoxycarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino-[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 518,1737 (M ⁺ +1)
243	3-(6-(metoxycarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 446,1353 (M ⁺ +1)
244	3-(6-(etoxycarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 456,2 (M ⁺ +1)
245	3-(6-(isopropoxycarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 470 (M ⁺ +1)
246	3-(8-(isopropoxycarbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 444 (M ⁺ +1)
247	3-(6-(butoxycarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 484 (M ⁺ +1)

248	3-(6-(2-metoxi)etoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 486,2 (M ⁺ +1)
249	3-(6-(2-(morfolin-4-il)etoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]-diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 555,2245 (M+H)
250	3-(6-((1-metilpiperazin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[1,3]-dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 514,2090 (M+H)
251	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 497,2 (M ⁺ +1)
252	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 497,2 (M ⁺ +1)
253	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 522,1 (M ⁺ +1)

254	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 511,1978 (M+H)
255	3-(6-((pirrolidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 497,2 (M ⁺ +1)
256	3-(6-((piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 497,2 (M ⁺ +1)
257	3-(6-(trimetilacetil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 468,2 (M ⁺ +1)
258	3-(6-(N,N-[dimetil]aminocarbonil)-[1,7]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 483,2 (M ⁺ +1)
259	3-(7-(N,N-[dimetil]aminocarbonil)-[1,6]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 483,2 (M ⁺ +1)

260	3-(8-(N,N-[dimetil]aminocarbonil)-[1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 483,2 (M ⁺ +1)
261	3-(8-(N,N-[dimetil]aminocarbonil)-[1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 487,1973 (M+H)
262	3-(6-(N,N-[dimetil]aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 455,2 (M ⁺ +1)
263	3-(6-(N,N-[dimetil]aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 473,2 (M ⁺ +1)
264	3-(6-(N,N-[dimetil]aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 455,2 (M ⁺ +1)
265	3-(6-(N,N-[dimetil]aminocarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 469,6 (M ⁺ +1)

266	3-(6-(N,N-[dimetil]aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 473,1822 (M ⁺ +H)
267	3-(6-(N,N-[dimetil]aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo-[1,3]-dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 459,1690 (M ⁺ +H)
268	3-(6-(N,N-[dimetil]aminocarbonil)-[1,7]diazaper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 483,2 (M ⁺ +1)
269	3-(7-(N,N-[dimetil]aminocarbonil)-[1,6]diazaper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 483,2 (M ⁺ +1)
270	3-(6-(N,N-[dimetil]aminocarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 469,1889 (M ⁺ +H)
271	3-(6-(N,N-[dimetil]aminocarbonil)-7-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[1,3]-dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 473,1826 (M ⁺ +H)

272	Cloridrato de 3-(6-(N,N-[dimetil]-aminocarbonil)-7-metil-6,7-dihidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 469,2000 (M ⁺ +H)
273	3-(6-(N,N-[dimetil]aminocarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 473,1841 (M ⁺ +H)
274	3-(8-propionil-[1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 470,2086 (M ⁺ +H)
275	3(6-propionil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 440,2 (M ⁺ +1)
276	Cloridrato de 3-(6-acetil-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 441,1 (M ⁺ +1)
277	3-(8-propionil-[1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 468,2 (M ⁺ +1)

278	3-(6-propionil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 440,1 (M^{+1})
279	3-(8-acetil-[1,5]diazoper-hidro-onino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 454,2 (M^{+1})
280	3-(8-propionil-[1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 468,2 (M^{+1})
281	3-(6-acetil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 426,2 (M^{+1})
282	3-(8-acetil-[1,5]diazoper-hidro-onino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 454,2 (M^{+1})
283	3-(6-acetil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 444,1 (M^{+1})
284	3-(6-butiril-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 454,2 (M^{+1})

285	3-(6-isobutiril-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 454,2 (M ⁺ +1)
286	Cloridrato de 3-(8-propionil-[1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(furo-[3,2-c]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 469,2 (M ⁺ +1)
287	Cloridrato de 3-(8-acetil-[1,5]-diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(furo-[3,2-c]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 455,1 (M ⁺ +1)
288	Cloridrato de 3-(6-propionil-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo-[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 455,2 (M ⁺ +1)
289	Cloridrato de 3-(6-propionil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 441,2 (M ⁺ +1)
290	Cloridrato de 3-(6-acetil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 427,1 (M ⁺ +1)
291	3-(6-acetil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS : 430,1422 (M+H)

292	3-(6-acetil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[b]tien-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 442,1251 (M+H)
293	3-(6-propionil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 444,1552 (M+H)
294	3-(6-acetil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 428,1599 (M+H)
295	3-(6-propionil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 442,1796 (M+H)
296	3-(6-butiril-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 456,1911 (M+H)
297	3-(8-acetil-[1,5]diazoper-hidro-onino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 456,1921 (M+H)
298	3-(8-propionil-[1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]-indol-1-il)-4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 472,1864 (M+H)

299	3-(6-isobutiril-[1,7]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 480,3 (M ⁺ +1)
300	Cloridrato de 3-(6-acetil-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 441,1 (M ⁺ +1)
301	3-(8-propionil-[1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 469,1885 (M+H)
302	3-(6-propionil-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 454,2 (M ⁺ +1)
303	Cloridrato de 3-(6-(N,N-dimetil-aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 456,2 (M ⁺ +1)
304	Cloridrato de 3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 498,1 (M ⁺ +1)

305	Dicloridrato de 3-(6-((4-metilpi-perazin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 511,2 (M ⁺ +1)
306	Cloridrato de 3-(6-((pirrolidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 482,2 (M ⁺ +1)
307	Cloridrato de 3-(6-((pirrolidin-1-il)carbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 399,1 (M ⁺ +1)
308	Cloridrato de 3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 512,2 (M ⁺ +1)
309	Dicloridrato de 3-(6-((4-metilpi-perazin-1-il)carbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 525,2 (M ⁺ +1)

310	Cloridrato de 3-(6-((metoxi)carbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 457,1 (M ⁺ +1)
311	Cloridrato de 3-(6-((etoxi)carbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,2-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 471,1 (M ⁺ +1)
312	Cloridrato de 3-(6-((N,N-dimetil-amino)carbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo-[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 470,2 (M ⁺ +1)
313	Cloridrato de 3-(6-((piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 496,2 (M ⁺ +1)
314	Cloridrato de 3-(6-((piperidin-1-il)carbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 510,2 (M ⁺ +1)
315	Cloridrato de 3-(6-(octanoil)-6,7-di-hidro-6H-8,1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 511,2 (M ⁺ +1)

316	Cloridrato de 3-(6-(octanoil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino-[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 525,2 (M ⁺ +1)
317	Dicloridrato de 3-(7-metil-6-((morfolin-4-il) carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 512,2 (M ⁺ +1)
318	3-(6-(isobutiril)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(4-(dimetilamino)furo-[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 512,2 (M ⁺ +1)
319	3-(6-(N,N-dimetilamino) carbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(4-(dimetilamino)furo-[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 513,2 (M ⁺ +1)
320	3-(6-(etoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 456 (M ⁺ +1)
321	3-(6-(isopropoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 470 (M ⁺ +1)

322	3-(6-(butiril)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 452,3 (M ⁺ +1)
323	3-(6-(2-metilpropionil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 454,2 (M ⁺ +1)
324	3-(6-(propionil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 457,9 (M ⁺ +1)
325	3-(6-(butiril)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 471,9 (M ⁺ +1)
326	3-(6-(2-metilpropionil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 471,9 (M ⁺ +1)
327	3-(6-(N-metilamino(carbonil))-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 458,8 (M ⁺ +1)

328	3-(6-(N,N-dimetilamino(carbonil))-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 473,1 (M ⁺ +1)
329	3-((6-(morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 515,1 (M ⁺ +1)
330	3-(8-(butiril)-[1,5]diazoper-hidroonino-[8,9,1-hi]-indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 482,3 (M ⁺ +1)
331	3-(8-(isobutiril)-[1,5]diazoper-hidroonino-[8,9,1-hi]-indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 482,3 (M ⁺ +1)
332	3-(6-(N-[metil]aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 441,1 (M ⁺ +1)
333	3-(6-(butiril)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 468,6 (M ⁺ +1)
334	3-((6-(piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 495,1 (M ⁺ +1)

335	3-((6-(pirrolidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxo-pirrole	MS (ES): m/z = 481,1 (M ⁺ +1)
336	3-((5-metil-6-(morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 511,1 (M ⁺ +1)
337	3-((4-metil-6-(morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 511,2 (M ⁺ +1)
338	3-((6-octanoil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 510,2 (M ⁺ +1)
339	3-((4,4-dimetil-6-(morfolin-4-il)-carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 525,0 (M ⁺ +1)
340	3-((8-fluoro-6-(morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 513,0 (M ⁺ +1)

341	3-((6-N,N-[dimetil]aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 473,1 (M ⁺ +1)
342	3-((6-isobutiril)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 472,1 (M ⁺ +1)
343	3-((6-(morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 522,1 (M ⁺ +1)
344	3-((6-piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-cianoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 520,0 (M ⁺ +1)
345	3-((6-(morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-aminoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 512,2 (M ⁺ +1)
346	3-((8-(morfolin-4-il)carbonil)-[1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 586,9 (M ⁺ +1)

347	3-((6-(morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6,8-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 523,0 (M ⁺ +1)
348	3-((6-(morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metil-8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 586,9 (M ⁺ +1)
349	3-((6-(morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 498,2 (M ⁺ +1)
350	3-((6-(piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 496,2 (M ⁺ +1)
351	3-((6-(piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 496,1 (M ⁺ +1)
352	3-((6-(isopropoxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 502,0 (M ⁺ +1)

353	3-((6-(piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metil-imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 510,1 (M ⁺ +1)
354	3-((6-(isopropil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-b]piridin-3-il)-2,5-dioxo-pirrole	MS (ES): m/z = 458,2 (M ⁺ +1)
355	Cloridrato de 3-((6-N,N-dimetil]-aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-b]piridin-3-il)-2,5-dioxo-pirrole	MS (ES): m/z = 459,2 (M ⁺ +1)
356	3-(6-((isopropoxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,2-hi]indol-1-il)-4-(6-metil-imidazo[1,2-b]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 483,9 (M ⁺ +1)
357	3-(6-((isopropoxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 484,0 (M ⁺ +1)

358	3-(6-((isopropoxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 484,0 (M^{+1})
359	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 509,0 (M^{+1})
360	3-((6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 508,9 (M^{+1})
361	3-(9-fluoro-6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 527,0 (M^{+1})
362	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[-6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 509,0 (M^{+1})
363	3-(9-fluoro-6-((isopropoxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 488,1 (M^{+1})

364	3-(6-((isopropoxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 488,2 (M ⁺ +1)
365	3-(9-fluoro-6-((piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 513,2 (M ⁺ +1)
366	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 515,1 (M ⁺ +1)
367	3-(6-((piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 513,0 (M ⁺ +1)
368	3-(6-(butiril)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 468 (M ⁺ +1)
369	3-(6-(butiril)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 484 (M ⁺ +1)

370	3-(6-(isopropoxycarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(7-metoxiimidazo-[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 500 ($M^+ + 1$)
371	3-(6-((piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-metoxiimidazo-[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 525 ($M^+ + 1$)
372	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS (ES) : m/z = 515,1849
373	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 527,2 ($M^+ + 1$)
374	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-benziloxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 603,2 ($M^+ + 1$)
375	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 530,9 ($M^+ + 1$)

376	3-(6-((piperidin-1-il)carbonil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 525,0 (M ⁺ +1)
377	3-(6-((isopropoxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 499,9 (M ⁺ +1)
378	3-(6-((piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 546,9 (M ⁺ +1)
379	(+/-)-3-(7-metil-6-isobutiril-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 468,2031
380	(-)-3-(7-metil-6-isobutiril-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 468,2006
381	(+)-3-(7-metil-6-isobutiril-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 468,2040

382	(+)-3-(7-metil-6-(N,N-[dimetil]-aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 469,1981 (M ⁺ +1)
383	Cloridrato de (+)-3-(7-metil-6-(N,N-[dimetil]aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 496,1 (M ⁺ +1)
384	(-)-3-(7-metil-6-(N,N-[dimeil]aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 496,1990
385	Cloridrato de (-)-3-(7-metil-6-(N,N-[dimetil]aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 496,1 (M ⁺ +1)
386	(+/-)-3-(7-metil-6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 511,2085
387	(+)-3-(7-metil-6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 511,1 (M ⁺ +1)

388	(-)-3-(7-metil-6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 511,1 (M ⁺ +1)
389	3-(6-((piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 529,1170
390	(+)-3-(7-metil-6-((piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 543,1915
391	(-)-3-(7-metil-6-((piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 523,2465
392	3-(6-((isopropoxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 504,1440
393	3-(6-((ciclopropil)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 452,1706

394	3-(6-(isobutiril)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[2,1-b]tiazol-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 460,1443
395	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[2,1-b]tiazol-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 503,1494
396	3-(6-((piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 502,1675
397	3-(8-((2-metoxiet-1-oxi)carbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 514 (M ⁺ +1)
398	3-(6-((isobutoxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 484 (M ⁺ +1)
399	3-(6-((propoxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 470 (M ⁺ +1)

400	3-(6-((neopentoxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 498 ($M^+ + 1$)
401	3-(6-((2-fluoroet-1-oxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 474 ($M^+ + 1$)
402	3-(6-((fenoxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 504 ($M^+ + 1$)
403	3-(6-((isopropoxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 500 ($M^+ + 1$)
404	3-(6-((piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metoxi-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 525 ($M^+ + 1$)
405	3-(6-((isobutoxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 518 ($M^+ + 1$)

406	3-(6-((piperidin-1-il) carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 529 (M ⁺ +1)
407	3-(6-((piperidin-1-il) carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 574 (M ⁺ +1)
408	3-(6-((isopropoxi) carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 498 (M ⁺ +1)
409	3-(6-((piperidin-1-il) carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-etil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 523 (M ⁺ +1)
410	3-(6-((2-metoxieti-1-oxi) carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 486 (M ⁺ +1)
411	3-(6-((piperidin-1-il) carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-isopropil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 537,4 (M ⁺ +1)

412	3-(6-((isopropoxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-isopropil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 512,4 (M ⁺ +1)
413	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 496,1 (M ⁺ +1)
414	3-(6-((piperidin-1-il)-carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 496,1 (M ⁺ +1)
415	3-(6-((isopropoxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 471,1 (M ⁺ +1)
416	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-amino-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 513 (M ⁺ +1)
417	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imida-o[1,2-c]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 498 (M ⁺ +1)

418	3-(6-((piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-amino-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 511,3 (M ⁺ +1)
419	3-(6-((piperidin-1-il)carbonil)-6,8-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-etil-imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 523 (M ⁺ +1)
420	3-(6-((dipropilamino)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 515,2756 (M ⁺ +1)
421	3-(6-((dipropilamino)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 511,2440 (M ⁺ +1)
422	3-(6-((dibutilamino)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 539,2751 (M ⁺ +1)
423	3-(6-(isobutiril)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 454,1879 (M ⁺ +1)

424	3-(6-((dimetilamino)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 455,1832 (M ⁺ +1)
425	3-(6-(isobutiril)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 458,2192 (M ⁺ +1)
426	3-(6-((dimetilamino)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 459,2145 (M ⁺ +1)
427	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 501,2250 (M ⁺ +1)
428	3-(6-((dipropilamino)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 511,2458 (M ⁺ +1)
429	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 497,1937 (M ⁺ +1)

430	3-(6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 501,2250 (M ⁺ +1)
431	3-(6-((dipropilamino)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 515,2771 (M ⁺ +1)
432	3-(9-cloro-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 418,1071 (M ⁺ +1)
433	3-(9-cloro-6-((morfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 531,1548 (M ⁺ +1)
434	3-(9-cloro-6-((dipropilamino)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 545,2068 (M ⁺ +1)
435	3-(6-((dietilamino)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 483,2145 (M ⁺ +1)

436	3-(6-((4-fenilpirazin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 572,2410 (M ⁺ +1)
437	3-(6-((<i>cis</i> -2,6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 525,2250 (M ⁺ +1)
438	3-(6-((4,4-dimetilpiperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 523,2458 (M ⁺ +1)
439	3-(6-((imidazol-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 478,1628 (M ⁺ +1)
440	3-(6-((<i>cis</i> -2,6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 529,3 (M ⁺ +1)

441	3-(6-((<i>cis</i> -2,6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 525,2250 (M ⁺ +1)
442	3-(6-((<i>cis</i> -2,6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 529,2563 (M ⁺ +1)
443	3-(6-((4-metilpiperazin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 510,2254 (M ⁺ +1)
444	3-(9-cloro-6-((piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 529,1775 (M ⁺ +1)
445	3-(6-(butiril)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 488,1489 (M ⁺ +1)

446	3-(6-((piperidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 529,1775 (M ⁺ +1)
447	3-(6-((isopropoxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 504,1339 (M ⁺ +1)

EXEMPLO 448

Trifluoroacetato de 3-(6-glicil-[1,7]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole

Combinar trifluoroacetato de 3-([1,7]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole (90 mg, 0,22 mmol), *N*-[ter-butoxicarbonil]-glicina (40 mg, 0,22 mmol) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (63 mg, 0,33 mmol) em diclorometano (5 mL) e agitar até à temperatura ambiente de um dia para o outro. Carregar a mistura reaccional directamente num coluna Varian SCX™ de 10 gram, lavar sequencialmente com metanol e amoníaco 2,0 M em metanol. Combinar as fracções e concentrar a pressão reduzida. Suspender o resíduo em diclorometano (5 mL), adicionar

ácido trifluoroacético (1 mL) e agitar durante 1 hora. Concentrar a pressão reduzida, tratar o resíduo com éter dietílico e filtrar a suspensão para proporcionar o composto em epígrafe como um sólido amarelo.

HRMS: 469,1891.

Os compostos dos EXEMPLOS 449-482 podem ser preparados essencialmente como descrito no EXEMPLO 448.

Exemplo	Composto	Dados
449	3-(6-(propionil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 454,5 ($M^+ + 1$)
450	3-(6-(butiril)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino-[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 468,6 ($M^+ + 1$)
451	3-(6-(isobutiril)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 468,6 ($M^+ + 1$)
452	Cloridrato de 3-(6-(isobutiril)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 469,2 ($M^+ + 1$)

453	3-(6-(metoxietoxiacetil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino-[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 514,2$ ($M^+ + 1$)
454	3-(6-(metoxietoxiacetil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino-[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo-[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 518,2$ ($M^+ + 1$)
455	3-(6-((1-(terc-butoxicarbonil)-piperidin-4-il)carbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino-[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 610,2$ ($M^+ + 1$)
456	3-(6-(pirazin-2-ilcarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: $m/z = 504,1678$ ($M^+ + H$)
457	3-(6-(propionil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxin-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: $m/z = 458,1729$ ($M^+ + H$)
458	3-(6-(metoxietoxiacetil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 500$ ($M^+ + 1$)
459	3-(6-(N,N-dimetilglicil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 469$ ($M^+ + 1$)

460	3-(6-((piridin-3-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 489 (M ⁺ +1)
461	3-(6-(pirazin-2-ilcarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 490,2 (M ⁺ +1)
462	3-(8-(isobutiril)-[1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]-indol-1-il)-4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 486,2029 (M ⁺ +H)
463	3-(8-(N,N-dimetilglicil)-[1,5]diazoper-hidroonino-[8,9,1-hi]-indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 497 (M ⁺ +1)
464	3-(8-((pirazin-2-il)carbonil)-[1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]-indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 518 (M ⁺ +1)
465	3-(6-(oxoacetil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 456,2 (M ⁺ +1)
466	3-(6-((piridin-3-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4] diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metilimida-zo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxo-pirrole	MS (ES): m/z = 503,0 (M ⁺ +1)

467	Cloridrato de 3-(9-fluoro-6-(3-(morfolin-4-il)propionil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 543,0 (M ⁺ +1)
468	3-(6-(2,2-difluoroacetil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 462,1 (M ⁺ +1)
469	3-(6-((3-(morfolin-4-il)propionil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-fluoro-imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 543,2 (M ⁺ +1)
470	3-(6-((3-morfolin-4-il)propionil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(8-benziloxi-imidazo[1, 2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 631,2 (M ⁺ +1)
471	3-(6-((tetra-hidropiran-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 496,1975
472	3-(6-((piridin-3-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 489 (M ⁺ +1)

473	3-(6-((6-metilpiridin-3-il)carbo- nil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepi- no[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imida- zo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxo- pirrole	MS (ES): m/z = 503 (M^+ +1)
474	3-(6-((piridin-2-il)carbonil)-6,7- di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1- hi]indol-1-il)-4-(6-cloro- imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5- dioxopirrole	MS (ES): m/z = 523 (M^+ +1)
475	3-6-((piridin-3-il-N-óxido)carbo- nil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepi- no[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imi- dazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5- dioxopirrole	MS (ES): m/z = 505 (M^+ +1)
476	3-(6-((2-trifluorometilpiridin-4- il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H- [1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1- il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3- il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 557 (M^+ +1)
477	3-(6-((6-(2-(pirrolidin-1-il)et-1- il)piridin-3-il)carbonil)-6,7-di- hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1- hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2- a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 586 (M^+ +1)
478	3-(6-((5-(metoxicarbonil)piridin-2- il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H- [1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1- il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3- il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 547 (M^+ +1)

479	3-(6-((4-(carboxi)piridin-2-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 533 ($M^+ + 1$)
480	3-(6-((pirazin-2-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 490 ($M^+ + 1$)
481	3-(6-((piridin-2-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 489 ($M^+ + 1$)
482	3-(6-((pirimidin-5-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 490 ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 483

R-3-(6-((1-metilpirrolidin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Combinar cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole (175 mg, 0,38 mmol), N-[metil]-L-

prolina (242 mg, 1,92 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (259 mg, 1,92 mmol), N,N-diisopropiletilamina (496 mg, 3,84 mmol) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (386 mg, 1,92 mmol) em dimetilformamida (7 mL) e agitar à temperatura ambiente durante 3 horas. Verter a mistura reaccional em bicarbonato de sódio aquoso saturado (110 mL) e extrair com diclorometano (3 x 100 mL). Secar os extractos orgânicos com sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano contendo 2-15% de metanol para proporcionar o composto em epígrafe.

MS (ES): $m/z = 495 (M^+ + 1)$

Os compostos dos EXEMPLOS 484-493 podem ser preparados essencialmente como descrito no EXEMPLO 483.

Exemplo	Composto	Dados
484	3-(6-(3-(imidazo-4-il)propionil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo-[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxo-pirrole	MS (ES): $m/z = 506 (M^+ + 1)$
485	3-(6-(1-metilpiperidin-4-il)carbo-nil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepi-no[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imida-zo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxo-pirrole	MS (ES): $m/z = 509 (M^+ + 1)$

486	3-(6-(3-(morfolin-4-il)propionil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 525 (M ⁺ +1)
487	3-(6-(imidazol-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 478 (M ⁺ +1)
488	3-(6-(2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)acetil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 559 (M ⁺ +1)
489	3-(6-(imidazol-2-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 478 (M ⁺ +1)
490	3-(6-(3-(4-nitroimidazol-1-il)propionil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 551 (M ⁺ +1)
491	3-(6-(3-metil-6,7-di-hidropirrolo-[1,2-a]imidazol-6-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 532 (M ⁺ +1)

492	3-(6-(4-(4-nitroimidazol-1-il)butiril)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 565 ($M^+ + 1$)
493	3-(6-((azetidín-3-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 491,1502 ($M^+ + H$)

EXEMPLO 494

3-(6-((2-morfolín-4-il)et-1-il)oxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Combinar 4-(2-hidroxietil)morfolina (79 mg, 0,60 mmol), carbonato de di-hidroxisuccinimid-ilo (228 mg, 0,90 mmol) e trietilamina (182 mg, 1,80 mmol) em acetonitrilo (4 mL) e agitar à temperatura ambiente sob azoto durante 40 minutos. Adicionar trietilamina (1 mL) e 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole (274 mg, 0,60 mmol) e agitar durante 30 minutos. Verter em bicarbonato de sódio aquoso saturado (110 mL) e extrair com diclorometano (3 x 100 mL). Combinar as fases orgânicas e lavar com cloreto de sódio aquoso saturado (250 mL), secar sobre sulfato de

magnésio, e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano contendo 1-10% de metanol para proporcionar o composto em epígrafe.

MS (ES): $m/z = 541$ ($M^+ + 1$)

O composto da tabela seguinte pode ser preparado essencialmente como descrito no EXEMPLO 494.

Exemplo	Composto	Dados
495	3-(6-((2-(pirrolidin-2-on-1-il)et-1-il)oxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 540$ ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 496

3-(6-((piperazin-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Adicionar iodeto de 1-metil-3-((4-(*terc*-butoxi-carbonil)piperazin-1-il)carbonil)imidazol-1-ium (0,925 g, 0,218 mmol) a dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole (0,50 g, 1,09 mmol) e trietilamina (0,66 g, 6,58 mmol) em N,N-dimetilformamida. Agitar a 20°C

durante 6 horas. Adicionar amoníaco 2 M em metanol (50 mL) e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com acetato de etilo para proporcionar um sólido laranja. Dissolver o sólido em acetato de etilo (20 mL) e adicionar etanotiol (0,5 mL) seguido por cloreto de hidrogénio 4 M em p-dioxano (20 mL). Agitar durante 1 hora a 20°C. Concentrar a pressão reduzida e submeter o resíduo a cromatografia líquida de alta pressão de fase inversa (Kromasil KR100-10C18-250P2), eluindo com 5-65% de acetonitrilo em 0,03% de ácido clorídrico para proporcionar o composto em epígrafe como um sólido laranja.

HRMS: $m/z = 496,2097$ ($M^+ + H$)

Os compostos dos EXEMPLOS 497-501 podem ser preparados essencialmente como descrito no EXEMPLO 496.

Exemplo	Composto	Dados
497	3-(6-((N,N-[di-(2-metoxiet-1-il)-amino)carbonil]-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: $m/z = 543,2353$ ($M^+ + 1$)
498	3-(6-((N,N-[di-(isobutiril)]amino)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: $m/z = 539,2768$ ($M^+ + 1$)

499	3-(6-([1,4]oxazepin-4-il)carbonil)-6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 511,2103 (M ⁺ +1)
500	3-(6-(N,N-[di-(isopropil)]amino)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 511,2458 (M ⁺ +1)
501	3-(6-(piperidin-3-on-1-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 509,1937 (M ⁺ +1)

EXEMPLO 502

3-(6-(aminossulfonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole

Adicionar cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepin[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole (300 mg, 0,714 mmol) e sulfamida (1,0 g, 10,4 mmol) a piridina (20 mL). Aquecer à temperatura de refluxo e agitar sob azoto durante 20 minutos, concentrar a pressão reduzida. Diluir o resíduo com acetato de etilo, lavar sequencialmente com ácido clorídrico 0,25 M e cloreto de sódio aquoso saturado. Secar a fase orgânica sobre sulfato

de magnésio anidro, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Precipitar o resíduo a partir de acetato de etilo para obter o composto em epígrafe como um sólido cor de laranja (125 mg, 37%).

MS (ES): $m/z = 463,1$ ($M+1$).

Os compostos dos EXEMPLOS 503-506 podem ser preparados essencialmente como descrito no EXEMPLO 502.

Exemplo	Composto	Dados
503	Cloridrato de 3-(6-(aminossulfo- nil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]- diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4- (furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5- dioxopirrole	MS (ES): $m/z =$ 478,1 (M^++1)
504	Cloridrato de 3-(6-(aminossulfo- nil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepi- no-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(furo- [3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxo- pirrole	MS (ES): $m/z =$ 464,0 (M^++1)
505	3-(6-(aminossulfonil)-6,7-di-hi- dro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]- indol-1-il)-4-(5-fluorobenofur-7- il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z =$ 481,0 (M^++1)
506	3-(6-(aminossulfonil)-6,7-di-hi- dro-6H-[1,4]diazepino-[1,7,1-hi]- indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piri- din-3-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: $m/z =$ 463,1165

EXEMPLO 507

3-(6-((1-metilimidazol-4-il)sulfonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Combinar dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole (300 mg, 0,714 mmol), trietilamina (263 mg, 2,63 mmol) e cloreto de (1-metilimidazol-4-il)sulfonilo em metanol (15 mL). Agitar num reactor selado à temperatura ambiente durante 2 horas. Filtrar a mistura reaccional, lavar o sólido recuperado com metanol e secar a pressão reduzida para proporcionar o composto em epígrafe (242 mg, 70%) como um sólido cor de laranja.

MS (ES): $m/z = 528$ (M+1).

EXEMPLO 508

3-(6-(N,N-[dimetil]amino)sulfonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Adicionar cloreto de dimetilaminossulfonilo (0,181 g, 1,26 mmol) a dicloridrato 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole (0,577 g, 1,26 mmol) e trietil-

amina (0,8 mL) em N,N-dimetilformamida (5 mL) e diclorometano (10 mL). Agitar a 20°C durante 18 horas. Concentrar a pressão reduzida e submeter o resíduo a cromatografia preparativa de elevada resolução de fase inversa (Kromasil KR100-10C18-250P2), eluindo com 5-70% de acetoni-trilo em 0,03% de ácido clorídrico seguido por cromato-grafia numa coluna SCX Varian® BondElut™, eluindo com amoníaco 2 M em metanol para proporcionar o composto em epígrafe (370 mg, 59%) como um sólido cor de laranja.

HRMS: $m/z = 491,1502$ ($M^+ + H$)

EXEMPLO 509

Cloridrato de 3-(6-(N-[metil]aminocarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo [3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole

Adicionar 1,3-dimetilureia (3 g) a dicloridrato de 3-(5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole (50 mg, 0,1 mmol) e aquecer a 140°C durante 20 minutos. Remover para aquecer e diluir com água (10 mL) e HCl 1 N (2 mL). Submeter o resíduo a cromatografia de alta resolução de fase inversa e liofilizar fracções para proporcionar o composto em epígrafe como um sólido cor de laranja (31 mg, 63%).

MS (ES): $m/z = 455,48$ ($M^+ + 1$)

Os compostos dos EXEMPLOS 510-520 podem ser preparados essencialmente como descrito no EXEMPLO 509.

Exemplo	Composto	Dados
510	Cloridrato de 3-(8-(N-[metil]aminocarbonil)-[1,5]-diazoper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(furo-[3,2-c]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 470,2 ($M^+ + 1$)
511	3-(6-(aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 427,1405 (M+H)
512	3-(6-(N-[metil]aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[1,3]-dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 445,1523 (M+H)
513	3-(8-(aminocarbonil)-[1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 457,1903 (M+H)
514	3-(6-(aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(2,3-di-hidrobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 429,1563 (M+H)
515	3-(6-(aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzo[1,3]dioxol-4-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 431,1346 (M+H)

516	Cloridrato de 3-(6-(N-[metil]aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(furo[3,2-c]piridin-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 399,1 (M^{+1})
517	3-(6-(N-[metil]aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 441,1 (M^{+1})
518	3-(6-(N-[metil]aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 498,3 (M^{+1})
519	3-(8-(N-[metil]aminocarbonil)-[1,5]diazoper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 469,2 (M^{+1})
520	Cloridrato de 3-(6-(aminocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 427,1 (M^{+1})

EXEMPLO 521

3-(6-(2-(metoxi)etoxicarbonil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole

Agitar 3-(5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino-[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole (150 mgs, 0,38 mmol) e trietilamina (250 mgs, 2,4 mmol) em metanol absoluto (20 mL). Adicionar uma solução de cloroformato de 2-bromoetilo (141 mgs, 0,75 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) lentamente gota a gota, em seguida agitar a 20°C durante 1 hora. Adicionar morfolina (2 mL, 22,9 mmol), aquecer a temperatura de refluxo sob azoto durante 2 horas e concentrar a pressão reduzida. Purificar o produto por cromatografia preparativa de alto desempenho de fase inversa, seguida por cromatografia numa coluna SCX Varian® BondElut™, eluindo com amoníaco em metanol para obter 115 mg (55%) do composto em epígrafe como um sólido cor de laranja.

HRMS: $m/z = 555,2245$ (M+H)

EXEMPLO 522

Cloridrato de 3-(6-(2-(morfolin-4-il)acetil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole

Adicionar uma solução de cloreto de bromoacetilo (0,185 gm, 1,17 mMol) em tetra-hidrofurano (10 mL) lentamente a uma solução de 3-(5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole (0,15 gm, 0,38 mmol) e trietilamina (0,23 gm, 2,27

mMol) em metanol absoluto (25 mL). Agitar a mistura resultante durante 1 hora à temperatura ambiente e em seguida adicionar morfolina (2 mL, 22,9 mMol). Aquecer a temperatura de refluxo durante 2 horas, concentrar a pressão reduzida e submeter a cromatografia em coluna SCX Varian® BondElut™, eluindo com amoníaco em metanol. Dissolver o produto desejado em ácido clorídrico 1 M e submeter a HPLC preparativa para proporcionar o composto em epígrafe como um sólido cor de laranja (0,13 gm, 61%).

HRMS: 525,2113 (M+H)

O composto do exemplo seguinte pode ser preparado essencialmente como descrito no EXEMPLO 522.

Exemplo	Composto	Dados
523	3-(6-(2-(piperidin-1-il)acetil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 509 (M ⁺ +1)

EXEMPLO 524

3-(8-(cianometil)-[1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Adicionar bromoacetonitrilo (0,1 g, 0,96 mmol) a uma solução de dicloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidro-

onino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole (0,2 g, 0,48 mol) em metanol (15 mL) e trietilamina (0,49 g, 4,8 mmol). Agitar a 60°C de um dia para o outro. Diluir a mistura reaccional com bicarbonato de sódio aquoso saturado, extrair em acetato de etilo, e concentrar a pressão reduzida. Purificar por cromatografia preparatória de fase inversa, eluindo com acetonitrilo e água, e liofilizar as fracções puras para proporcionar o composto em epígrafe como um sólido vermelho (0,050 g, 23%).

MS (ES): $m/z = 451,2$ ($M^+ + 1$)

Os compostos dos EXEMPLOS 525-541 podem ser preparados essencialmente como no EXEMPLO 524.

Exemplo	Composto	Dados
525	3-(6-((cianometil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 423,2$ ($M^+ + 1$)
526	Cloridrato de 3-(6-((carboximetil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 442,2$ ($M^+ + 1$)
527	3-(6-((morfolin-4-il)carbonilmetil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): $m/z = 511,2$ ($M^+ + 1$)

528	3-(6-((morfolin-4-il)carbonilmetil)-5,6,7,8-tetra-hidro-6H-[1,4]-diazocino[7,8,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: m/z = 525,2130 (M+H)
529	3-(8-((morfolin-4-il)carbonilmetil)-[1,5]diazoper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 539 (M ⁺ +1)
530	3-(6-(carboxamidometil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 457,2 (M ⁺ -1)
531	3-(6-(carboximetil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-fluorobenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 460,2 (M ⁺ +1)
532	Cloridrato de 3-(6-(carboximetil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 442,2 (M ⁺ +1)
533	3-(6-(cianometil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 423,2 (M ⁺ +1)

534	3-(6-((morfolin-4-il)carbonilmetil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 511,1 (M ⁺ +1)
535	Metanossulfonato de 3-(6-((piridin-3-il)metil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 475,2 (M ⁺ +1)
536	3-(6-((piridin-4-il)metil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 475,2 (M ⁺ +1)
537	Metanossulfonato de 3-(6-((piridin-2-il)metil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 492,8 (M ⁺ +1)
538	3-(6-((piridin-2-il)metil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 498,0 (M ⁺ +1)
539	Cloridrato de 3-(6-((metoxicarbonil)metil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES) : m/z = 456,1 (M ⁺ +1)

540	Cloridrato de 3-(6-((isopropoxi-carbonil)metil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 484,2 (M ⁺ +1)
541	Cloridrato de 3-(6-((dietilamino-carbonil)metil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 497,2 (M ⁺ +1)

EXEMPLO 542

3-(6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Combinar dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole (300 mg, 0,714 mmol), tri-fluoroacetato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo (462 mg, 1,64 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (508 mg, 3,94 mmol). Aquecer num reactor selado a 85°C durante 16 horas. Diluir com diclorometano e lavar com água. Extrair a fase aquosa com diclorometano. Combinar as fases orgânicas, lavar com cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano contendo 0-10% de metanol para proporcionar o com-

posto em epígrafe (96 mg, 28%) como um sólido cor de laranja.

MS (ES): $m/z = 516 (M+1)$.

EXEMPLO 543

Cloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(5-hidroxibenzofur-7-il)-2,5- dioxopirrole

Misturar cloridrato de piridina (5,4 g, 46,7 mmol) e 3-(8-*terc*-butoxicarbonil)-[1,5]diazoper-hidro-onino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(5-metoxibenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole (325 mg, 0,60 mmol). Aquecer e agitar a mistura a 190-200°C sob azoto durante 40 minutos. Arrefecer até 25°C, dissolver em água destilada, e ajustar para pH = 7,0 utilizando carbonato de sódio aquoso 3 molar. Extrair a mistura com acetato de etilo. Combinar as camadas orgânicas, lavar com cloreto de sódio aquoso saturado, secar sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e concentrar a pressão reduzida. Cromatografar numa coluna preparativa de fase inversa de alto desempenho, eluindo com acetonitrilo contendo 0,01% de ácido clorídrico para obter o composto em epígrafe como um sólido cor de laranja (185 mg, 66%).

HRMS: 428,1610 (M+H)

Os compostos dos EXEMPLOS 544-548 podem ser preparados essencialmente como descrito no EXEMPLO 543.

Exemplo	Composto	Dados
544	Cloridrato de 3-([1,5]diazoper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(4-hidroxibenzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 428,0 (M ⁺ +1)
545	Cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(4-hidroxi-benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 400,1317 (M+H)
546	Cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(5-hidroxi-benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 400,1315 (M+H)
547	3-(5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]-quinolin-1-il)-4-(4-hidroxi-benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 385,1201 (M+H)
548	3-(5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]-quinolin-1-il)-4-(5-hidroxi-benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	HRMS: 385,1203 (M+H)

EXEMPLO 549

3-(5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-4-(4-(3-(dietilamino)propoxi)benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole

3-(5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-il)-4-(4-(3-(bromo)propoxi)benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole

Dissolver 3-(5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]-

quinolin-1-il)-4-(4-(3-(hidroxi)propoxi)benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole (0,1 g, 0,232 mmol) em 10 mL de diclorometano. Adicionar tetrabrometo de carbono (0,077 g) e trifenilfosfina (0,061 g). Agitar durante 10 minutos em seguida diluir com diclorometano e lavar com água seguida de cloreto de sódio aquoso saturado. Secar sobre sulfato de magnésio e em seguida filtrar e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com 2% de metanol em diclorometano para proporcionar o composto desejado (0,116 g).

MS(ES): $m/z = 506,2$ (M+1)

Aminação

Dissolver 3-(5,6-di-hidro-4H-pirrolo[3,2,1-ij]-quinolin-1-il)-4-(4-(3-(bromo)propoxi)benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole (0,058 g, 0,118 mmol) em 1,5 mL de 1-metil-2-pirrolidinona e adicionar dietilamina (2 M em tetra-hidrofurano, 0,3 mL) e aquecer até 60°C durante 16 horas. Partilhar entre acetato de etilo e água e concentrar a camada orgânica. Dissolver o resíduo numa quantidade mínima de metanol e carregar numa coluna SCX™ Varian (pré-tratada com uma solução de 5% de ácido acético: metanol). Lavar a coluna com metanol e acetato de etilo, e eluir com amoníaco 2 M em metanol para proporcionar o composto em epígrafe.

MS(ES): $498,2$ (M+1)

O composto do exemplo seguinte pode ser preparado essencialmente como descrito no EXEMPLO 549.

Exemplo	Composto	Dados
550	3-(6-(<i>terc</i> -butoxicarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(4-(3-(dietilamino)propoxi)benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole	MS (ES): m/z = 613,3 (M+1)

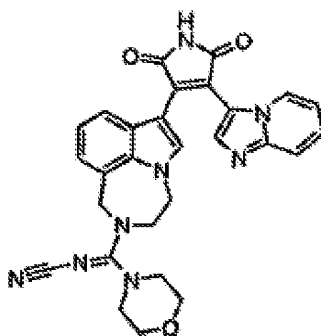
EXEMPLO 551

Cloridrato de 3-(6-(2-(morfolin-4-il)acetil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole

Adicionar cloreto de bromoacetilo (0,084 g, 0,54 mmol) a uma mistura de cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole (0,15 g, 0,36 mmol) e trietilamina (0,18 g, 1,78 mmol) em metanol (15 mL). Agitar durante 3 horas, adicionar morfolina (1 mL) e aquecer a 50°C durante 1 hora. Diluir com acetato de etilo e lavar com bicarbonato de sódio aquoso saturado seguido por cloreto de sódio aquoso saturado. Concentrar a pressão reduzida e submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica. Adicionar HCl 2 M em éter dietílico à mistura reaccional e concentrar a pressão reduzida para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (100 mg, 51%).

MS (ES): m/z = 545,2 (M-1)

EXEMPLO 552



[1-(4-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-6-il]-[morfolin-4-il]metilenocianamida

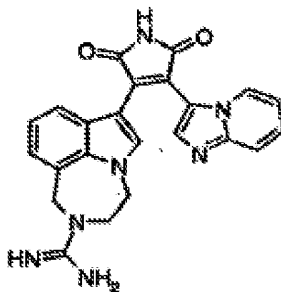
Adicionar cianocarbonimidato de difenilo (0,26 g, 1,09 mmol) a uma solução de dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo-[1,2-a]piridin-3-il)pirrole-2,5-diona e trietilamina (0,28 g, 2,79 mmol) em isopropanol (20 mL). Aquecer a temperatura de refluxo durante 30 minutos para proporcionar [1-(4-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-6-il]-[fenoxi]metileno-cianamida. Adicionar morfolina (0,142 g, 1,64 mmol) e aquecer a temperatura de refluxo durante 6 horas. Arrefecer até à temperatura ambiente e diluir com bicarbonato de sódio aquoso saturado. Extrair com acetato de etilo, lavar a fase orgânica combinada com cloreto de sódio aquoso saturado e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia preparativa de fase inversa para proporcionar o composto em epígrafe como um sólido cor de laranja.

MS (ES): $m/z = 528,1 (M^+ + 1)$.

O composto do exemplo seguinte pode ser preparado essencialmente como descrito no EXEMPLO 552.

Exemplo	Composto	Dados
553	[1-(4-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-6-il]-[piperidin-1-il]metilenocianamida	MS (ES): $m/z = 519,1 (M^+ + 1)$

EXEMPLO 554



Cloridrato de 1-(4-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il)-3,4-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indolo-6-carboxamidina

Éster *terc*-butílico do ácido {*terc*-Butoxicarbonil-imino-[7-(4-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-2,5-dioxopirrol-3-il)-6,7-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il]metil}carbâmico

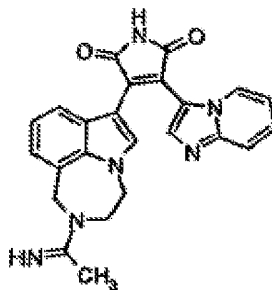
Adicionar éster *terc*-butílico do ácido *terc*-butoxicarboniliminopirazol-1-ilmetil)carbâmico (0,25 g, 0,81 mmol) a 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]-indol-6-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole (0,26 g, 0,67 mmol) em dimetilformamida seca (6,7 mL) e agitar à temperatura ambiente durante 3 dias. Partilhar entre acetato de etilo (500 mL) e água (250 mL). Lavar a fase orgânica com cloreto de sódio aquoso saturado (250 mL), secar sobre sulfato de sódio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia líquida preparativa de alta resolução (gel de sílica pré-empacotado), eluindo com CH₂Cl₂/MeOH 9:1 para dar o composto desejado como um óleo vermelho e espesso.

Desprotecção

Adicionar 5,86% de HCl/dioxano (50 mL) a éster *terc*-butílico do ácido {*terc*-Butoxicarbonilimino-[7-(4-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-2,5-dioxopirrol-3-il)-6,7-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il]metil}carbâmico (0,26 g, 0,42 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) e agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Concentrar a pressão reduzida. Adicionar éter dietílico e concentrar a pressão reduzida. Adicionar éter dietílico (25 mL) e agitar durante 1 hora. Filtrar a suspensão e lavar o bolo de filtração com éter dietílico (25 mL) para proporcionar o composto em epígrafe (0,16 g, 73%) como um sólido laranja-avermelhado.

HRMS: m/z = 426,1712 (M+1).

EXEMPLO 555

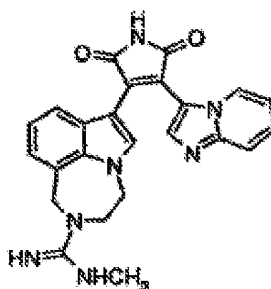


Cloridrato de 3-(6-(1-iminoet-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-6-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Adicionar cloridrato de acetimidato de metilo (0,072 g, 0,66 mmol) e carbonato de potássio (0,18 g, 1,3 mmol) a 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-6-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole (0,25 g, 0,66 mmol) em didimetilformamida (6,6 mL) arrefecida num banho de gelo. Agitar a 0°C durante 25 minutos e em seguida à temperatura ambiente durante 3 dias. Adicionar cloridrato de acetimidato de metilo (0,072 g, 0,66 mmol) e carbonato de potássio (0,18 g, 1,3 mmol). Aquecer a 50°C de um dia para o outro. Arrefecer até à temperatura ambiente e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia (coluna SCX Varian Mega Bond Elut), eluindo com um gradiente: MeOH- 2M NH₃/MeOH). Submeter a HPLC de fase inversa e preparar o sal HCl para proporcionar o composto em epígrafe (0,042 g, 14%).

HRMS: m/z = 425,1722 (M⁺+1).

EXEMPLO 556



Dicloridrato de N-[metil]-1-(4-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il)-3,4-di-hidro-1H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indolo-6-carboxamidina

Adicionar hidreto de sódio (137,7 mg, 3,44 mmol, 60% de dispersão em óleo mineral) a 1,3-bis-*terc*-butoxi-carbonil)-2-tiopseudoureia (1,0 g, 3,44 mmol) em dimetil-formamida e agitar durante 1 hora. Adicionar iodometano (0,235 mL, 3,78 mmol) e agitar à temperatura ambiente durante 18 horas. Verter sobre gelo e partilhar entre acetato de etilo (200 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (100 mL). Secar sobre sulfato de sódio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia, eluindo com Hexanos/acetato de etilo (8:2) para proporcionar 1,0 g de um óleo amarelo. Adicionar 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-6-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole (300 mg, 0,78 mmol) ao óleo amarelo (238 mg, 0,78 mmol) em dimetilformamida (8,0 mL) e agitar durante 4 dias à temperatura ambiente. Aquecer

a 100°C durante 2 horas, arrefecer e partilhar entre acetato de etilo (100 mL) e água (100 mL). Secar sobre sulfato de sódio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia, eluindo com diclorometano/metanol (9:1) para proporcionar 130 g 130 mg (26%) do intermediário BOC-protégido como um óleo cor de laranja claro. Adicionar HCl 4 M/dioxano (20 mL) ao intermediário BOC-protégido (120 mg, 0,187 mmol) em p-dioxano (20 mL) e agitar à temperatura ambiente durante 18 horas. Adicionar éter dietílico (50 mL) e filtrar para proporcionar o composto em epígrafe (95 mg, 99%) como um sólido cor de laranja.

MS (ES): $m/z = 513,8$ ($M^+ + 1$).

EXEMPLO 557

3-(6-(5-amino-1,2,4-triazol-3-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirrolo-2,5-diona

Adicionar hidrato de hidrazina a uma solução de [1-(4-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-6-il][fenoxi]metileno-cianamida e trietilamina (0,28 g, 2,79 mmol) em metanol (15 mL). Agitar durante 20 minutos. Diluir com bicarbonato de sódio aquoso saturado e extrair com acetato de etilo: n-butanol 4: 1 (4 x 50 mL). Concentrar as fases orgânicas combinadas a pressão reduzida e

submeter o resíduo a cromatografia preparativa de fase inversa para proporcionar o composto em epígrafe (0,075 g) como um sólido castanho.

MS (ES): $m/z = 466,1 (M^+ + 1)$.

EXEMPLO 558

3-(6-(piridin-2-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirrolo-2,5-diona

Aquecer uma mistura de dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirrolo-2,5-diona (0,10 g, 0,22 mmol), trietilamina (0,1 mL, 0,73 mmol), e 2-fluoropiridina (1 mL, 10,29 mmol) num reactor microondas a 160°C durante 5 minutos a 300 Watts. Diluir com acetato de etilo, lavar com bicarbonato de sódio aquoso saturado e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica para proporcionar o composto em epígrafe (0,025 g, 24%) como um sólido vermelho.

MS (ES): $m/z = 461,2 (M^+ + 1)$.

O composto do exemplo seguinte pode ser preparado essencialmente como descrito no EXEMPLO 558.

Exemplo	Composto	Dados
559	3-(6-(piridin-2-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirrolo-2,5-diona	MS(ES): m/z = 474,8 (M ⁺ +1)

EXEMPLO 560

3-(6-(pirimidin-2-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirrolo-2,5-diona

Adicionar 2-cloropirimidina (0,24 g, 2,07 mmol) a uma solução de dicloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]-diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)pirrolo-2,5-diona (0,90 g, 1,97 mmol) e trietilamina (1,0 ml) em n-butanol (50 mL). Aquecer a temperatura de refluxo durante 30 horas e destilar o solvente para cerca de 15-20 mL de volume. Filtrar a suspensão resultante e lavar o sólido com quantidades grandes de metanol para dar o composto em epígrafe (0,58 g, 1,26 mmol).

MS(ES): m/z = 462,2 (M⁺+1).

Os compostos dos EXEMPLOS 561-563 podem ser preparados essencialmente como descrito no EXEMPLO 560.

Exemplo	Composto	Dados
561	3-(6-(benzotiazol-2-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-pirrolo-2,5-diona	MS (ES) : m/z = 517,1 (M^{+1})
562	3-(9-fluoro-6-(pirimidin-2-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(7-cloro-imidazo-[1,2-a]piridin-3-il)pirrolo-2,5-diona	MS (ES) : m/z = 513,9 (M^{+1})
563	3-(6-(pirimidin-2-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]-indol-1-il)-4-(6-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)pirrolo-2,5-diona	MS (ES) : m/z = 476,0 (M^{+1})

EXEMPLO 564

Resolução de 3-(7-metil-6-oxa-4,5-di-hidro-3-azabenz[cd]azulen-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Submeter 3-(7-metil-6-oxa-4,5-di-hidro-3-azabenz[cd]azulen-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole racémico a cromatografia quiral num coluna to ChiralPak® AD, 8 cm x 30 cm, eluindo com 3A etanol a um caudal de 350 mL/min.

O primeiro isómero a eluir é (+)-3-(7-metil-6-oxa-4,5-di-hidro-3-azabenz[cd]azulen-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

$[\alpha]_{589}$ (DMSO, $c = 10$ mg/mL) = $+34,8^\circ$

HRMS: $m/z = 399,1466$ (M+H)

O segundo isómero a eluir é (-)-3-(7-metil-6-oxa-4,5-di-hidro-3-azabenz[cd]azulen-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

$[\alpha]_{589}$ (DMSO, $c = 10$ mg/mL) = $-28,1^\circ$

HRMS: $m/z = 399,1437$ (M+H)

EXEMPLO 565

(+)- e (-)-3-(5-hidroxi-[1,5]diazaper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole

5-hidroxi-8-(terc-butoxicarbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino[8,9,1-hi]indole

Dissolver 5,6-desidro-8-terc-butoxicarbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino[8,9,1-hi]indole (5,7 g, 19 mmol) em tetra-hidrofurano (100 mL) a -78°C . Adicionar BH_3^*THF (1,0 M, 200 mL). Agitar e aquecer a mistura até à temperatura ambiente. Após 1,5 horas, desactivar com água gota a gota a 0°C . Adicionar peróxido de hidrogénio (2,2 mL, 30%) e hidróxido de sódio 0,1 N aquoso (2,2 mL). Agitar

durante 16 horas. Diluir com acetato de etilo (100 mL). Lavar a camada orgânica com hidrogeno sulfito de sódio e submeter a cromatografia "flash" em gel de sílica (hexano/EtOAc; 3:1 a 0:1) para dar o composto desejado (3,5 g) como um sólido.

5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8-(*terc*-butoxicarbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino[8,9,1-*hi*]indole

Agitar 5-hidroxi-8-*terc*-butoxicarbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino[8,9,1-*hi*]indole (3,5 g, 11 mmol), cloreto de *terc*-butildimetilsililo (3,3 g, 22 mmol), e imidazole (1,9 g, 28 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) à temperatura ambiente durante 2 horas. Diluir com acetato de etilo (100 mL). Lavar com água, secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida para proporcionar o composto desejado (4,9 g).

2-(5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8-(*terc*-butoxicarbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino-[8,9,1-*hi*]indol-1-*il*)-oxoacetato de metilo

Começando com 5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8-(*terc*-butoxicarbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino[8,9,1-*hi*]indole, o composto desejado foi preparado essencialmente como descrito na Preparação 22 (1,3 g).

MS (ES): $m/z = 518$ ($M^+ + H$).

3-(2-(5-(*terc*-butildimetilsiloxi)-8-(*terc*-butoxi-carbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole e 3-(2-(5-(hidroxi)-8-(*terc*-butoxicarbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5- dioxopirrole

Começando com 2-(5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-8-(*terc*-butoxicarbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino-[8,9,1-hi]indol-1-il)oxoacetato de metilo e 2-(benzifur-7-il)acetamida, os compostos desejados são preparados essencialmente como descrito na Preparação 120:

3-(2-(5-*terc*-butildimetilsililoxi)-8-*terc*-butoxicarbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole (180 mg)

MS (ES): $m/z = 642$ ($M^+ + H$); e

3-(2-(5-(hidroxi)-8-*terc*-butoxicarbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino-[8,9,1-hi]-indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole (280 mg)

MS (ES): $m/z = 528$ ($M^+ + H$).

Desprotecção

Agitar 3-(2-(5-*terc*-butildimetilsililoxi)-8-*terc*-butoxicarbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole (180 mg, 0,28 mmol)

e ácido trifluoroacético (3 mL) em diclorometano (3 mL) à temperatura ambiente durante 1 hora. Concentrar a pressão reduzida e submeter o resíduo a cromatografia quiral (coluna Chiralpak AD eluindo com 60% de etanol/40% de heptano/0,2% de dimetiletilamina) para proporcionar os isômeros do composto em epígrafe.

MS (ES): $m/z = 428$ ($M^+ + H$).

EXEMPLO 566

3-(5-oxo-[1,5]diazaper-hidroonino[8,9,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopinole

Adicionar periodinano de Dess-Martin (110 mg, 0,25 mmol) a 3-(2-(5-(hidroxi)-8-*terc*-butoxicarbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino-[8,9,1-hi]-indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole (90 mg, 0,2 mmol) em diclorometano (10 mL) e agitar durante 2 horas à temperatura ambiente. Lavar com hidróxido de sódio 0,1 N. Secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com hexano/EtOAc; 1:1 a 0:1 para proporcionar 3-(2-(5-oxo-8-(*terc*-butoxicarbonil)-[1,5]diazaper-hidroonino-[8,9,1-hi]-indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole (70 mg, 80%). Tratar com ácido trifluoroacético (2 mL) em diclorometano (2 mL) à temperatura ambiente durante 1 hora para proporcionar o composto em epígrafe.

MS (ES): $m/z = 426$ ($M^+ + H$).

EXEMPLO 567

3-(6-((metoxi)tiocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Agitar 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole (0,2 g, 0,44 mmol), 1,1-tiocarbonildiimidazole (95 mg, 0,48 mmol), e trietilamina (0,2 mL) em metanol (10 mL) à temperatura ambiente durante 2 horas. Diluir com acetato de etilo e lavar com água. Secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com hexano/EtOAc; 1:1 a 0:1 para proporcionar o composto em epígrafe.

MS (ES): $m/z = 458$ ($M^+ + H$).

EXEMPLO 568

3-(6-((morfolin-4-il)tiocarbonil)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Agitar 1,1-tiocarbonildiimidazole (100 mg, 0,50 mmol) com morfolina (50 mg, 0,56 mmol) em tetra-hidrofurano à temperatura ambiente durante 10 minutos. Adicionar 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imida-

zo[1,2-a]-piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole (0,10 g, 0,22 mmol) e trietilamina em metanol (10 mL). Aquecer e agitar a 80°C durante 4 horas. Arrefecer, diluir com diclorometano e lavar com água. Secar sobre sulfato de magnésio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com hexano/EtOAc; 1:1 a 0:1 para proporcionar o composto em epígrafe (40 mg).

MS (ES): $m/z = 513$ ($M^+ + H$).

EXEMPLO 569

3-(6-(piridin-4-il)-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole

Adicionar cloridrato de 4-cloropiridina (0,036 g, 0,24 mmol) e trietilamina (0,049 g, 0,48 mmol) a cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(benzofur-7-il)-2,5-dioxopirrole (0,05 g, 0,12 mmol) em 2 mL de dimetilformamida. Aquecer a 100°C durante 60 horas. Arrefecer até à temperatura ambiente, diluir com água (30 mL) e extrair com acetato de etilo (3 x 15 mL). Combinar as fases orgânicas, secar sobre sulfato de sódio e concentrar a pressão reduzida. Submeter o resíduo a cromatografia em gel de sílica, eluindo com diclorometano contendo 5% de metanol e amoníaco 2 N para proporcionar o composto em epígrafe (10 mg).

MS (ES): $m/z = 461$ ($M^+ + H$).

EXEMPLO 570

Cloridrato de 3-(7-oxo-6-metil-6,7-di-hidro-6H-[1,4]diazepino-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

O composto em epígrafe pode ser preparado essencialmente como descrito no EXEMPLO 1.

HRMS: $m/z = 412,1421$ ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 571

Cloridrato de 3-(6-(3-(ciclopentil)propion-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Começando com cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole, o composto em epígrafe foi preparado essencialmente como descrito no EXEMPLO 239.

MS (ES): $m/z = 494,1$ ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 572

3-(6-(2-(morfolin-4-il)acetil)-6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Começando com cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole, o composto em epígrafe foi preparado essencialmente como descrito no EXEMPLO 522.

MS(ES): $m/z = 511$ ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 573

3-(6-(2-(tiomorfolin-4-il)acetil)-6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Começando com cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole, o composto em epígrafe foi preparado essencialmente como descrito no EXEMPLO 522.

MS(ES): $m/z = 527$ ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 574

Dicloridrato de 3-(6-((2,3,4,5-tetra-hidrotiazol-4-il)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Começando com cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-

dioxopirrole, o composto em epígrafe foi preparado essencialmente como descrito no EXEMPLO 64.

MS(ES): $m/z = 499$ ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 575

3-(6-(3,3,3-trifluoroprop-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Começando com cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole, o composto em epígrafe foi preparado essencialmente como descrito no EXEMPLO 157.

MS(ES): $m/z = 480$ ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 576

3-(6-(3,3,3-trifluoroprop-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Começando com cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole, o composto em epígrafe foi preparado essencialmente como descrito no EXEMPLO 157.

MS (ES): $m/z = 494$ ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 577

3-(6-((1-metilimidazol-5-il)metil)-6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Começando com cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole, o composto em epígrafe foi preparado essencialmente como descrito no EXEMPLO 157.

MS (ES): $m/z = 478$ ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 578

3-(6-(2-(piperidin-1-il)et-1-il)-6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Começando com cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole, o composto em epígrafe foi preparado essencialmente como descrito no EXEMPLO 524.

MS (ES): $m/z = 495$ ($M^+ + 1$)

EXEMPLO 579

3-(6-(((2-(piperidin-1-il)et-1-il)oxi)carbonil)-6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole

Começando com cloridrato de 3-(6,7-di-hidro-6H-[6,7,1-hi]indol-1-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-2,5-dioxopirrole, o composto em epígrafe foi preparado essencialmente como descrito no EXEMPLO 494.

MS(ES): m/z = 539 (M⁺+1)

Ensaio de inibição de quinase

A aptidão dos compostos da presente invenção para inibir a actividade da enzima GSK-3 β é medida de acordo com um protocolo corrente (FIOL, Carol J., et al., *A Secondary Phosphorylation of CREB³⁴¹ at Ser¹²⁹ is Required for the cAMP-Mediated Control of Gene Expression: A Role for Glycogen Synthase Kinase-3 in the Control of Gene Expression*, J. Biol. Chem., **269**, 32187-32193 (1994)). Em resumo, a catálise da reacção:

KRREILSRRP (pS) YR+AT³³P-KRREIL(³³pS)RRP (pS) YR [medido]+ADP

por GSK-3b é medida numa mistura reaccional composta pelos seguintes elementos: 50 mM de MOPS (ácido 4-morfolinopropanossulfónico) pH 7,0; 50 μ M de péptido

fosfoCREB; 50 μ M de ATP; 0,5 μ Ci de ATP[γ - 33 P]; 12,5 mM de MgCl_2 ; 0,03% de Triton-X; 4% de DMSO; e 1 nM de GSK-3b recombinante humana. A reacção é iniciada pela adição da enzima. O volume final é 100 μ L. Deixa-se a reacção prosseguir durante 60 minutos à temperatura ambiente e a reacção é parada pela a adição de 75 μ L de 10% de ácido fosfórico. Para capturar KRREIL(33 pS)RRP(pS)YR formado na reacção e para remover AT 33 P não reagido, 160 μ L da mistura reaccional parada é transferida para uma placa de microfiltração de fosfocelulose pré-molhada (0,75% de ácido fosfórico) [Millipore Cat.# MAPH NOB 50] e após 90 minutos de incubação na placa, a mistura reaccional parada é passada através do filtro utilizando um Extractor Titertek Map. O filtro contendo KRREIL(33 pS)RRP(pS)YR trapado é lavado com 220 μ L de 0,75% de ácido fosfórico. As placas de filtração são transferidas para remover gotículas da parte de baixo do filtro. A parte de baixo é removida do filtro e o filtro é colocado num revestimento de placa transparente (Wallac, Inc.). Adiciona-se a cada poço 100 μ L de Microscint 20 (Packard).

Após repousar pelo menos seis horas (preferencialmente de um dia para o outro), as placas são contadas num contador de cintilações Trilux (Wallac, Inc.). A aptidão de um composto para inibir GSK-3 β é determinada pela inclusão de várias concentrações do composto na mistura reaccional e comparação do sinal produzido numa mistura reaccional com composto com o de uma mistura reaccional sem composto.

O ensaio rende a concentração molar do composto de teste que produz uma inibição de 50% da actividade da enzima GSK-3 β (IC₅₀). Quanto menor for o valor neste ensaio, mais activo é o composto de teste. Os compostos exemplificados apresentam uma IC₅₀ $\leq$ 0,2 μ M.

Na presente invenção, os inibidores que apresentam concentrações 50% eficazes (IC₅₀) de cerca de 200 nM ou inferiores são preferidos. Além disso, também são preferidos aqueles que apresentam 50% de concentrações eficazes de 50 nM ou inferiores, mais preferencialmente aqueles que apresentam 50% de concentrações eficazes de 20 nM ou inferiores, e mais preferencialmente aqueles que apresentam 50% de concentrações eficazes de 10 nM ou inferiores. Também é preferido, na prática da presente invenção, que o inibidor GSK-3 β consiga exposições de plasma > 1000 ng *hr/mL. Adicionalmente, os inibidores de GSK-3 β que apresentam um valor de IC₅₀ baixo, como inferior a 10 nm, e exposições de plasma <1000 ng*hr/mL representam outra forma de realização preferida da presente invenção.

Ensaio de síntese de glicogénio

O ensaio de síntese de glicogénio mede o aumento da produção de glicogénio tanto na ausência como na presença de insulina nas células. Este ensaio é realizado de acordo com protocolos correntes. (Berger, J. e Haies, N.S., *Anal. Biochem.*, **261**, 159-163 (1998)). Em resumo,

colocam-se 3T3-L1 adipócitos e diferenciam-se numa placa de 96 poços com 25000 células por poço. A placa fica deficitária em soro de um dia para o outro. O meio deficitário em soro é removido imediatamente antes do ensaio, e a placa é lavada com tampão de Krebs-Ringer-Hepes (KRBH) 100 µl/poço. O KRBH é removido e 50 µL do composto (o dobro da quantidade da concentração final) é adicionado à placa de ensaio. Em seguida, 50 µL de glucose ¹⁴C-marcada é adicionada à placa de ensaio a 0,1 µCi por poço. A placa é então incubada a 37°C durante 2 horas.

A placa é lavada com 100 µL/poço de PBS, e as células são lisadas com 75 µL/poço de NaOH 1 N. A placa é aquecida a 70°C durante 20 minutos. Um alíquota (50 µL) do sobrenadante é transferido da placa de ensaio para uma placa de filtração Millipore FC contendo 120 µL/poço de etanol gelado. A placa é deixada em repouso durante 2 horas a 4°C para facilitar a precipitação. O etanol é removido da placa de filtração através de um colectador de vácuo, e a placa é lavada com 100 µL/poço de 70% de etanol gelado. A placa foi deixada secar de um dia para o outro, e adicionou-se 75 µL/poço de Microscint-20 à placa de filtração. A placa foi então contada num Packard Topcount. O composto do Exemplo 121 foi testado neste ensaio e aumentou a síntese de glicogénio 3,7 vezes em 0,1 µM na ausência de insulina, e aumentou a síntese de glicogénio 6,4 vezes em 0,1 µM na presença de insulina.

Ensaio de redução de glucose

O ensaio de redução de glucose é um ensaio *in vivo* que mede o efeito do composto de teste na glucose no sangue e triglicéridos em relação à insulina. (ELDAR-FINKLEMAN, H., *et al.*, *Expression and Characterization of Glycogen Synthase Kinase-3 Mutants and Their Effect on Glycogen Synthase Activity in Intact Cells*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **93**, 10228-10233 (1996)). Em resumo, ratos ZDF (Charles River, Inc.) com seis semanas de idade são alojados individualmente com acesso livre a alimento e água. Administra-se o fármaco aos ratos uma vez por dia por gavagem oral, com o composto preparado como uma suspensão em 1% de carboximetilcelsolve/0,25% de Tween 80 (CMC-Tween). Os controlos com veículos recebem apenas CMC-Tween. A duração do estudo variou consoante com o protocolo utilizado, com estudos de dosagem agudos durando um dia e estudos de escala durando sete dias. As medições dos pesos corporais e consumo de alimento são também realizados uma vez por semana para os estudos de sete dias. Para a medição de glucose no sangue e triglicéridos, recolhem-se amostras de sangue de 600 µL pelo método de corte da cauda. (O corte da cauda para amostra é como se segue: 1-2 mm da cauda é cortada com uma lâmina afiada. Após a recolha de sangue, forma-se uma crosta no local da ferida. Esta crosta é removida e a cauda é massajada suavemente para outras hemorragias subsequentes). As determinações de glucose e triglicéridos são realizadas num analisador metabólico Hitachi 912, com um "kit" utilizando o método Trinder. No

final do estudo, tecidos específicos (e.g., coração, pâncreas, tecidos adiposos e fígado) são excisados para avaliar o efeito destes fármacos nas suas funções metabólicas. O composto do Exemplo 121 foi testado neste ensaio e reduziu a glucose em 56% numa dose de 10 mg/kg.

Ensaio Cerebral Ex Vivo.

O ensaio cerebral ex vivo avalia a actividade de GSK-3 β quinase do composto de teste no tecido do córtex cerebral de acordo com protocolos correntes (Wang, et al., *Anal. Biochem*, **220**, 397-402 (1994)).

A actividade de GSK-3 β quinase ex vivo de um composto é testada após administração oral a murganhos PDAPP ou CD-1 com 2 a 3 meses de idade. Após uma dose de 20 mg/kg, de 24 horas, seguida por mais uma dose de três horas, o tecido do córtex cerebral é dissecado e homogeneizado em tampão de lise preparado de fresco (10 mM de K₂HPO₄ pH 7,2, 1 mM de EDTA, 5 mM de EGTA, 10 mM de MgCl₂, 50 de β -Glicerofosfato, 1 mM de Na₃VO₄, 2 mM de DTT, 1 μ M de Microcistina, comprimido COMPLETE inibidor de protease, sem detergente). Após trinta minutos de incubação em gelo, as amostras homogeneizadas de córtex são centrifugadas (100,000 G) durante 30 minutos a 4°C (Ahmed, N. N., et al., *Oncogene*, **8**, 1957 (1983)). A concentração total de proteína do homogeneizado é determinada utilizando o método BCA (Pierce). A actividade de GSK-3 β em homogeneizado citosólico dos murganhos tratados com veículo

e murganhos tratados com composto é então testada. A reacção de quinase ocorre num volume total de 50 μL contendo 20 mM de MOPS pH 7,4, 25 mM de β -glicerol fosfato, 5 mM de EGTA, 1 mM de Na_3VO_4 , 1 mM de DTT, 15 mM de MgCl_2 , 100 μM de ATP frio, 200 μM de péptido CREB, 10 μL de homogeneizado do córtex cerebral citosólico, e 5 μCi γ - ^{33}P -ATP. As reacções são incubadas durante trinta minutos utilizando uma placa de polipropileno redonda de 96 poços Costar. As reacções são então paradas com a adição de 10% de H_3PO_4 e transferidas para uma placa de fosfocelulose Millipore MAPH-NOB com 96 poços. Em seguida a reacção é incubada à temperatura ambiente durante 1,4 horas, filtrada e lavada com 320 μL de 0,75% de H_3PO_4 , filtrada e lavada com 160 μL de H_3PO_4 à mesma concentração utilizando um colector de vácuo. A placa é então colocada num suporte de placas e adiciona-se 100 μL de Microscint a cada poço. A placa é selada com fita selante e incubada de um dia para o outro à temperatura ambiente. No dia seguinte, a placa é lida em relação a ^{33}P num Contador Top Count (Packard). Por fim, CPM é normalizado para CPM por μg de proteína total. O composto do Exemplo 121 foi testado neste ensaio e inibiu a actividade de quinase em 30% a uma dose de 20 mg/kg.

Ensaio de protecção de Beta-Catenina

O ensaio de beta-catenina é às vezes de indução sobre beta-catenina basal e é realizado de acordo com protocolos correntes (Hedgepeth, C. M., *Dev. Biol.*, **185**,

82-91 (1997); Chen, G., et al., *J. Neurochem.*, **72**, 1327-1330 (1999); Hong, M., et al., *J. Biol. Chem.*, **272**, 25326-25332 (1997)).

A linha celular linfoblástica presenilin-1 AG04160C de doença de Alzheimer familiar humana (FAD) (Coriell Cell Repository, Camden, NJ) é mantida como uma cultura de suspensão em RPMI 1640 (com L-Glutamina) suplementada com 10% de soro fetal de bovino e 1% de penicilina-strepomicina numa atmosfera de 37°C e 5% de CO₂. As células linfoblásticas FAD AG04160C são cultivadas em balões T-25cm² a 2,5 a 5,0 x 10⁵ células/mL num volume total de 10 mL. Após 16-18 horas de crescimento, as células são tratadas com composto a concentrações de 0,1 µM, 1,0 µM e 10 µM, e são incubadas durante mais 24 horas. No final das 24 horas de incubação, as células são recolhidas, lavadas com PBS, e lisadas em tampão de lise preparado de fresco (10 mM de K₂HPO₄ pH 7,2, 1 mM de EDTA, 5 mM de EGTA, 10 mM de MgCl₂, 50 mM de β-Glicerofosfato, 1 mM de Na₃VO₄, 2 mM de DTT, 1 µM de Microcistina, 1 mM de PMSF, 10 µg/ml leupeptina, 1 (KRBH). µg/mL pepstatina, 1 µg/mL de aprotinina, 1% de Triton X-100). Após trinta minutos de incubação em gelo, as células são centrifugadas (14,000 rpm) durante 30 minutos a 4°C e os sobrenadantes resultantes são utilizados como lisados de célula inteira. A concentração total de proteína nas amostras dos lisados de célula inteira é determinada utilizando o método BCA (Piercce). Em seguida, 15 µg da amostra é carregada em 10% Bis-Tris NuPage gel e transferida para membrana de

nitrocelulose pura seguida por análise de imunotransferência de β -catenina utilizando um anticorpo específico de β -catenina (Transduction Labs). A acumulação/estabilidade de β -catenina é então quantificada após análise de densitometria das bandas de proteína (Kodak Digital Science). Os resultados finais são relatados como as vezes de indução sobre β -catenina basal. O composto do Exemplo 121 foi testado neste ensaio e induziu uma indução de 9,8 vezes de β -catenina a 0,1 μ M.

Deposição óssea

O veículo ou o composto de ensaio em veículo (1% de Carboximetilcelulose de sódio, 0,25% de Polissorbato 80, e 0,05% de Dow Coming Antifoam 1510-US em água purificada) é administrado oralmente por gavagem a ratos Fishcer fêmeas diariamente durante 4 dias com três ratos em cada grupo de dosagem. Os ratos são necropsiados e secções de osso embutidos com parafina fixados com formalina são examinados microscopicamente para avaliar a proliferação de osteoblastos e deposição osteóide.

Os compostos nas tabelas seguintes foram testados essencialmente como descrito acima e a hipertrofia e proliferação de osteoblastos ao longo das superfícies de trabécula medular e perióstio cortical acompanhada por produção de osteóide foram observadas.

Composto (Exemplo #)	10 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg	200 mg/kg
264	Não testado	+	Não testado	Não testado
252	Não testado	+	Não testado	Não testado
321	Não testado	+	Não testado	Não testado
334	Não testado	+	Não testado	Não testado
365	-	+	Não testado	Não testado
351	Não testado	+	Não testado	Não testado
427	Não testado	+	Não testado	Não testado
560	Não testado	+	+	Não testado
472	Não testado	-	Não testado	+

"+" = hipertrofia e proliferação de osteoblastos com produção de osteóide foi observada

"-" = hipertrofia e proliferação de osteoblastos com produção de osteóide não foi observada com esta dosagem

"Não testado" = o composto não foi testado com esta dosagem

O composto do Exemplo 365 foi testado novamente essencialmente como descrito acima a 0, 3, 10 e 30 mg/kg com quatro ratos a cada nível de dosagem durante 21 dias. As vértebras e o fémur foram submetidos a análise de densidade mineral óssea (BMD), conteúdo mineral ósseo (BMC) e área trans-seccional após 21 dias de administração diária do composto do Exemplo 365. Os resultados desta análise indicam um aumento significativo de BMD e BMC em relação ao controlo ($p < 0,05$) sem uma alteração significativa na área trans-sectional tanto nas vértebras como no fémur. A

proliferação de osteoblastos ocorreu precocemente seguida pela deposição de osso novo no Dia 21, mas a proliferação osteoblástica e hipertrofia trabecular foram confinadas a ratos a quem foi administrado 30 mg/kg do composto do Exemplo 365 deste estudo.

Estes dados ilustram que a exposição de curta duração a inibidores de GSK-3 estimula a deposição de osso novo e funcional.

Ensaio de ratos ovariectomizados

Ratos Sprague-Dawley virgens com seis meses são mantidos num ciclo de 12 horas de luz, 12 horas de escuridão a 22°C com acesso *ad libitum* a alimento (TD89222 com 0,5% de cálcio e 0,4% de fosfato, Teklad, Madison, WI) e água. Realizam-se ovariectomias bilaterais ou simuladas nos ratos e deixa-se perder osso durante 1 mês. Quando os ratos têm 7 meses de idade, controlos de ratos com ovariectomias simuladas e os ratos ovariectomizados (Ovx) (7 animais por grupos) recebem administração oral de veículo (1% de carboximetil celulose/0,25% de Tween 80) e um segundo grupo de 7 animais Ovx recebe a administração oral do composto de teste em veículo. A administração é realizada uma vez por dia durante 2 meses. No fim de dois meses, os ratos são eutanizados utilizando anestesia com CO₂ e o fémur esquerdo e vértebras são removidos, limpos de tecido mole e armazenados em 50% de etanol/soro fisiológico. Os ossos são analisados por QCT como anteriormente

descrito (Sato M., *Comparative x-ray densitometry of bones from ovariectomized rats. Bone* **17**:157S-162S (1995); Sato M., Kim J., Short L. L., Slemenda C. W, Briant H. U., *Longitudinal and cross-sectional analysis of raloxifene effects on tibiae from ovariectomized aged rats., J Pharmacol Exp Ther* **272**: 1252-1259 (1995)).

A ovariectomia reduziu a densidade mineral óssea das vértebras (BMD) em 18% e a diáfise femoral BMF em 5,1%. A administração oral do composto do Exemplo 252 a 3 mg/kg aumentou a diáfise vertebral BMD e femoral BMD para os níveis do controlo simulado ($P < 0,05$ em relação ao controlo Ovx). Assim, o composto do Exemplo 252 foi activo a restaurar perda óssea tanto em sítios trabeculares como corticais.

A administração oral dos compostos da presente invenção é preferida. No entanto, a administração oral não é a única via ou nem sequer é a única via preferida. Por exemplo, a administração transdérmica pode ser muito desejável para doentes que são esquecidos ou não gostam de tomar remédios orais, e a via intravenosa pode ser preferida por uma questão de conveniência ou para evitar potenciais complicações relacionadas com a administração oral. Os compostos de Fórmula I podem também ser administrados pela via percutânea, intramuscular, intranasal ou intrarectal em circunstâncias particulares. A via de administração pode ser diferente, limitada pelas propriedades físicas dos fármacos, da conveniência do doente e do

prestador de cuidados e outras circunstâncias relevantes (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)).

As composições farmacêuticas são preparadas de uma forma bem conhecida na técnica farmacêutica. O veículo ou excipiente pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido que pode servir com um veículo ou meio para o agente activo. Os veículos ou excipientes aceitáveis são bem conhecidos na técnica. A composição farmacêutica pode ser adaptada para utilização oral, inalação, parentérica, ou tópica e pode ser administrada ao doente na forma de comprimidos, cápsulas, aerossóis, inalantes, supositórios, soluções, suspensões ou outras semelhantes.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou cápsulas ou podem ser comprimidos em comprimidos. Para o propósito de administração terapêutica oral, os compostos podem ser incorporados com excipientes e utilizados na forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, hóstias, pastilhas de mascar e outras semelhantes. Estas preparações devem conter pelo menos 4% do composto da presente invenção, o agente activo, mas podem variar dependendo da forma específica e podem convenientemente estar entre 4% até cerca de 70% em peso da unidade. A quantidade do composto presente nas composições é de forma a obter-se uma dosagem adequada. As composições e preparações preferidas da presente invenção podem ser

determinadas por métodos bem conhecidos pelo especialista na técnica.

Os comprimidos, pílulas, cápsulas, trociscos e outros semelhantes podem também conter um ou mais dos adjuvantes seguintes: ligantes como povidona, hidroxipropil celulose, celulose microcristalina, ou gelatina; excipientes ou diluentes como: amido, lactose, celulose microcristalina ou fosfato dicálcico; agentes desintegrantes como: croscarmellose, crospovidona, glicolato de amido sódico, amido de milho e outros semelhantes; lubrificantes como: estearato de magnésio, ácido esteárico, talco, ou óleo vegetal hidrogenado; deslizantes como dióxido de silicone coloidal; agentes molhante como: laurilsulfato de sódio e polissorbato 80; e agentes edulcorantes como: sacarose, aspartame ou sacarina podem ser adicionados ou um agente aromatizante como: hortelã, salicilato de metilo ou aroma de laranja. Quando a forma de dosagem unitária é uma cápsula pode conter, além dos materiais do tipo acima referido, um veículo líquido como polietileno glicol ou um óleo gordo. Outras formas de dosagem unitária podem conter vários outros materiais que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, como revestimentos. Assim, os comprimidos ou pílulas podem estar revestidos com açúcar, hidroxipropil metilcelulose, polimetacrilatos ou outros agentes de revestimento. Os xaropes podem conter, além dos presentes compostos, sacarose como um agente edulcorante e determinados conservantes, corantes e aromatizantes. Os materiais utilizados na preparação destas

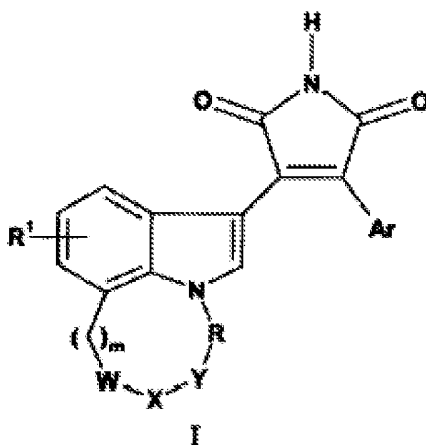
várias composições devem ser farmacêuticamente puros e não tóxicos nas quantidades utilizadas.

Os compostos de Fórmula I são geralmente eficazes numa vasta gama de dosagem. Por exemplo, as dosagens diárias estão normalmente dentro da gama de cerca de 0,0001 até cerca de 30 mg/kg em peso corporal. Em algumas instâncias os níveis de dosagem abaixo do limite mais baixo da gama referida podem ser mais do que adequados, enquanto que em outros casos poderão ser utilizadas doses ainda maiores sem causar quaisquer efeitos secundários nocivos e por isso a gama de dosagem acima referida não pretende de algum modo limitar o âmbito da invenção. Deverá ser compreendido que a quantidade do composto efectivamente administrado será determinada por um médico, à luz das circunstâncias relevantes, incluindo a patologia a ser tratada, a via de administração escolhida, o composto ou compostos efectivamente utilizados, a idade, peso e resposta do doente específico, e a gravidade dos sintomas do doente.

Lisboa, 19 de Dezembro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I:



em que:

R^1 é hidrogéneo, halogeno, ou C_1 - C_4 alquilo;

m é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R é $-(CH_2)_n-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-Q^1-CH_2-$, ou $-CH(OH)-CH(OH)-CH_2-$;

Q^1 é $CH(OH)$ ou carbonilo;

n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

$W-X-Y$ é $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(R^{3'})-N(R^2)-CH(R^3)-$, $-N(R^4)-C(O)-CH_2-$, $-C(O)-Q^2-CH_2-$, $-CH(R^{3'})-O-CH_2-$, ou $-CH(R^{3'})-N(R^4)-C(O)-$;

Q^2 é $-N(R^4)-$ ou $-CH_2-$;

R^2 é hidrogénio, $-(C_1-C_4 \text{ alquilen})-R^5$, C_5-C_7 cicloalquilo, tetra-hidropiran-4-ilo, piridinilo, pirimidinilo, triazolilo opcionalmente substituído com amino, benzo-tiazol-2-ilo, $-C(S)-(morfolin-4-ilo \text{ ou } C_1-C_4 \text{ alcoxi})$, $-C(NR^{16})R^{17}$, $-C(O)R^6$, $-CO_2R^7$, $-CO(NR^8R^9)$, $-SO_2(NR^8R^9)$, $-SO_2(C_1-C_4 \text{ alquilo})$, ou um resíduo aminoácido;

R^3 e $R^{3'}$ são seleccionados independentemente do grupo que consiste em hidrogénio e C_1-C_4 alquilo desde que um de R^3 e $R^{3'}$ possa ser C_1-C_4 alquilo;

R^4 é hidrogénio ou C_1-C_4 alquilo;

R^5 é hidrogénio, penta-haloetilo ou tri-halometilo, ciano, hidroxilo, C_1-C_4 alcoxi opcionalmente substituído com C_1-C_4 alcoxi, C_3-C_6 cicloalquilo, fenilo opcionalmente substituído com até três substituintes seleccionados independentemente do grupo que consiste em halogeno e C_1-C_4 alcoxi, piridinilo, imidazolilo substituído opcionalmente por um átomo de azoto com C_3-C_6 cicloalquilo, morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, $-CO_2H$, $-CO(C_1-C_4 \text{ alcoxi})$, $-CO(NR^8R^9)$, $-NR^8R^9$ ou $-(morfolin-4-il) \text{ carbonilo}$;

R^6 é hidrogénio, C_1-C_{10} alquilo opcionalmente substituído com até três substituintes halogeno, 1-amino-2-metoxiet-1-ilo, C_3-C_6 cicloalquilo, piridinilo opcional-

mente substituído com C₁-C₄ alquilo, trifluorometilo, carboxilo, ou (C₁-C₄ alcoxi)carbonilo, piridinil-N-óxido, pirazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, morfolin-4-ilo opcionalmente substituído com até dois grupos C₁-C₄ alquilo, [1,4]oxazepin-4-ilo, azetidin-4-ilo, tetra-hidropiran-4-ilo, 3-metil-6,7-di-hidropirrólo[1,2-a]imidazol-6-ilo, piperazin-4-ilo opcionalmente substituído na quarta posição com fenilo ou C₁-C₄ alquilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo opcionalmente substituído na quarta posição com oxo ou dimetilo geminal, piperidin-4-ilo opcionalmente substituído na primeira posição com (C₁-C₄ alcoxi)carbonilo ou C₁-C₄ alquilo, ou -(C₁-C₄ alquileno)-R¹⁰;

R⁷ é C₁-C₆ alquilo opcionalmente substituído com halogeno, 2-metoxiet-1-ilo, -(C₁-C₂ alquileno)-(morfolin-4-ilo ou pirrolidin-2-on-1-ilo), ou fenilo opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados independentemente do grupo que consiste em halogeno, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi e trifluorometilo;

R⁸ é hidrogénio ou C₁-C₆ alquilo opcionalmente substituído com C₁-C₄ alcoxi;

R⁹ é hidrogénio ou C₁-C₆ alquilo opcionalmente substituído com C₁-C₄ alcoxi;

R¹⁰ é -OCH₂CH₂OCH₃, -NR¹⁴R¹⁵, C₃-C₆ cicloalquilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo opcionalmente substituído

na primeira posição com C₁-C₄ alquilo, ou imidazolilo opcionalmente substituído com nitro;

Ar é benzofur-4-ilo, benzofur-7-ilo, benzotien-4-ilo, benzotien-7-ilo, 1-(R¹¹)benzimidazol-4-ilo, 1-(R¹¹)indol-4-ilo, indol-7-ilo, isoquinolin-5-ilo, 2,3-di-hidrobencofur-4-ilo, 2,3-di-hidrobenzofur-7-ilo, 1,3-di-hidroisobenzofur-4-ilo, 1,3-di-hidroisobenzofur-5-ilo, benzo[1,3]dioxol-4-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2',2'-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-ilo, ou 2',2'-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo cada um opcionalmente substituído no anel fenilo com substituintes R¹² e R¹³, ou Ar é um grupo seleccionado de imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados independentemente do grupo que consiste em halogeno, amino, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alcoxi, benziloxi, ciano, e trifluorometilo, 5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2- α]piridin-3-ilo, imidazo[1,2- α]piridin-5-ilo, imidazo[1,2- α]pirimidin-3-ilo opcionalmente substituído com amino, imidazo[1,2-c]pirimidin-3-ilo, imidazo[1,2- α]pirazin-3-ilo, imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilo, imidazo[2,1-b]tiazol-3-ilo, tiazolo[3,2-b][1,2,4]-triazol-6-ilo, furo[3,2-c]piridin-7-ilo opcionalmente substituído com halogeno ou -NR¹⁴R¹⁵, tieno[3,2-b]piridin-7-il, pirazolo[2,3- α]piridin-3-ilo, pirazolo[1,5- α]piridin-3-ilo, ou 4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5- α]piridin-3-ilo;

R¹¹ é hidrogénio, C₁-C₄ alquilo, ou -(CH₂)_p-G;

R^{12} é halogeno, hidroxilo, amino, C_1 - C_4 alcoxi, $-NHC(O)(C_1-C_4 \text{ alquilo})$, ou $-O-(CH_2)_p-G$;

R^{13} é halogeno;

p é 2, 3, 4 ou 5;

G é hidroxilo ou $NR^{14}R^{15}$;

R^{14} e R^{15} são seleccionados independentemente do grupo que consiste em hidrogénio e C_1 - C_5 alquilo;

R^{16} é hidrogénio ou ciano,

R^{17} é $-NR^8R^9$, C_1 - C_4 alquilo, morfolin-4-ilo, ou piperidin-1-ilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, desde que quando n é 0, $W-X-I$ não seja $-CH(R^{3'})-N(R^2)C(O)-$.

2. Composto da reivindicação 1, em que Ar é benzofur-4-ilo, benzofur-7-ilo, ou 2,3-di-hidrobenzofur-7-ilo substituído opcionalmente no anel fenilo com substituintes R^{12} e R^{13} .

3. Composto da reivindicação 1, em que Ar é imidazo[1,2- α]piridin-3-ilo opcionalmente substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de halogeno, C_1 - C_4 alquilo ou C_1 - C_4 alcoxi.

4. Composto de qualquer das reivindicações 1, 2 ou 3, em que $W-X-Y$ é $-CH(R^{3'})-N(R^2)-CH(R^3)-$.

5. Composto da reivindicação 4, em que R^2 é $-C(O)R^6$.

6. Formulação farmacêutica que compreende um composto de qualquer das reivindicações 1-5 em associação com um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

7. Utilização de um composto de qualquer das reivindicações 1-5 para o fabrico de um medicamento para o tratamento de diabetes.

8. Utilização de um composto de qualquer das reivindicações 1-5 para o fabrico de um medicamento para o tratamento de doença de Alzheimer.

9. Utilização de um composto de qualquer das reivindicações 1-5 para o fabrico de um medicamento para a inibição de glicogénio sintase quinase-3.

10. Utilização de um composto de qualquer das reivindicações 1-5 para o fabrico de um medicamento para estimular deposição óssea.