

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

(21) **PI0617364-0 A2**

(22) Data de Depósito: 11/10/2006
(43) Data da Publicação: 26/07/2011
(RPI 2116)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 209/88 2006.01
C07D 495/04 2006.01
C07D 403/12 2006.01
C07D 417/12 2006.01
C07D 405/14 2006.01
C07D 409/12 2006.01
C07D 401/12 2006.01
A61K 31/403 2006.01
A61P 35/00 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS COMO INIBIDORES DE PSTAT3/IL-6**

(30) Prioridade Unionista: 13/10/2005 IN 1471/CHE/2005

(73) Titular(es): Orchid Research Laboratories Limited

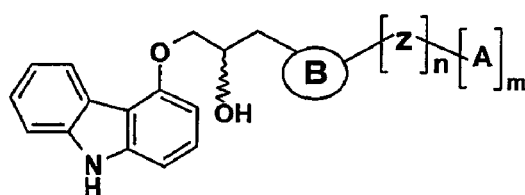
(72) Inventor(es): Akella Satya Surya Visweswara Srinivas, Duddu Savaraiah Sharada, Gaddam Om Reddy, Lakshmanan Manikandan, Rajagopalan Nirmala, Ramachandran Balaji, Shikha Rani, Siripragada Mahender Rao, Sriram Rajagopal, Uma Ramachandran, Velaiah Sivasudar

(74) Procurador(es): ORLANDO DE SOUZA

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006002829 de 11/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/042912 de 19/04/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS COMO INIBIDORES DE PSTAT3/IL-6 A invenção atual relaciona-se aos compostos heterocíclicos da novela da fórmula geral (i), como os inibidores IL-6, seus derivados, seus análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisômeros, seus polimórfos, seus hidratos, seus solvatos, suas sais e composições farmacêuticamente aceitáveis, seus metabólitos e profármacos disso. A invenção atual fornece mais particularmente compostos heterocíclicos da novela da fórmula geral (i). É incluído também um método para o tratamento do câncer, da caquexia do câncer e de doenças inflamatórias incluindo as doenças imunológicas, particularmente aquelas mediadas por citocinas tais como IL-6, com a inibição pSTAT3, em um mamífero que compreende administrando uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (1) como descrita acima.

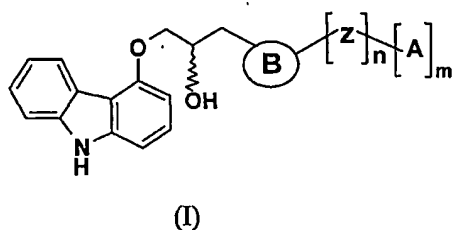


(I)

NOVOS COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS COMO INIBIDORES DA pSTAT3/IL-6.

Campo da invenção

A presente invenção se refere a novos compostos heterocíclicos de fórmula geral (I), como inibidores da pSTAT/IL-6, seus derivados, análogos, formas tautoméricas, estereoisômeros, polimorfos, hidratos, solvatos, sais e composições farmacêuticamente aceitáveis, metabólitos e promedicamentos seus.



15 A presente invenção também proporciona um processo para a preparação dos referidos novos compostos heterocíclicos acima de fórmula (I), seus derivados, análogos, formas tautoméricas, estereoisômeros, polimorfos, hidratos, solvatos, sais e composições farmacêuticamente
20 aceitáveis, metabólitos e promedicamentos seus. Essa invenção também se refere aos intermediários úteis no preparo de tais compostos.

A presente invenção se refere, de um modo geral, aos novos compostos heterocíclicos e às composições
25 farmacêuticas e, mais particularmente, aos inibidores da Pstat3/IL-6, ao seu uso como moduladores do sistema imune e como agentes anticancerígenos.

Antecedentes da invenção

O câncer pode afetar pessoas em todas as idades, porém
30 o risco tende a aumentar com a idade, devido ao fato de que

o dano ao DNA se torna mais aparente no envelhecimento do DNA. Isso é uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos, mais de 11 milhões de pessoas são diagnosticadas com câncer a cada ano, e é estimado que haja 5 16 milhões de novos casos todo ano por volta de 2020. O câncer causa 7 milhões de morte por ano ou 12,5% das mortes por todo o mundo. Câncer é uma causa principal de morte mundialmente, particularmente afetando a maior porção de pessoas no mundo industrializado do que no mundo não- 10 industrializado. De um total de 58 milhões de mortes no mundo em 2005, o câncer contabiliza por 7,6 milhões (ou 13%) de todas as mortes. Os principais tipos de câncer que levam à mortalidade de câncer total são os de pulmão (1,3 milhões de mortes/ano), de estômago (quase 1 milhão de 15 mortes/ano), de fígado (662.000 mortes/ano), de cólon (655.000 mortes/ano) e de mama (502.000 mortes/ano). É projetado que as mortes de câncer pelo mundo continuem aumentando, com uma estimativa de 9 milhões de pessoas morrendo de câncer em 2015 e 11,4 milhões morrendo em 2030 20 (Parkin D et al, 2002).

Cada célula constantemente enfrenta decisões. Deveria eu me dividir? Ou eu deveria me diferenciar? Ou eu deveria morrer (apoptose)? O desenvolvimento próprio e a homeostase tecidual se baseiam no balanço correto entre a divisão e a 25 apoptose. Muita apoptose leva à atrofia tecidual, tal como na doença de Alzheimer. Muita proliferação ou muito pouco apoptose leva ao câncer. O câncer é uma doença de origem multifatorial caracterizada pela divisão não-controlada das células; quando o câncer enfrenta restrições espaciais, 30 devido à proliferação descontrolada num órgão do corpo, a

capacidade de uma célula invadir outros tecidos distintos ocorre por um processo definido como "metástase", o estágio no qual as células cancerígenas são transportadas através da corrente sanguínea ou do sistema linfático.

5 O tratamento mais comum para o câncer facilmente acessível é a remoção cirúrgica dos tecidos doentes e radiação. A escolha de tratamento para tumores internos-acessíveis é a quimioterapia. Também é dada a quimioterapia como o seguro adicional para a maioria dos cânceres, uma
10 vez que é difícil de avaliar a extensão da metástase.

Os fármacos anticâncer mais clinicamente relevantes atualmente usados na clínica interferem com a divisão celular e, dessa forma, não são altamente seletivos às células cancerígenas e existem chances em potencial de que
15 a quimioterapia possa levar a cânceres secundários devido ao curso do tempo. Também a qualidade de vida é dificultada nos pacientes na quimioterapia, dessa forma, existe uma necessidade médica não-atendida para tratar pacientes com câncer sem afetar a qualidade de vida (Hill R P et al.,
20 2005 & Kleinsmith, L J, 2006).

A desregulação do ciclo celular e a base molecular do crescimento das células cancerígenas têm sido completamente exploradas nos últimos anos. A inibição da transdução do sinal se tornou uma avenida viável e atrativa na pesquisa
25 do câncer biomédico baseando-se na descoberta de um grande número de mutações somáticas em muitos tipos diferentes de câncer que levam à transdução de sinal de crescimento desregulada e ao subsequente crescimento aberrante, invasão, angiogênese derivada de tumor e metástase. A
30 maioria dos fármacos não-citotóxicos que foram recentemente

desenvolvidos inclui inibidores da proteína quinase tais como Gleevec, Iressa e Tarceva, inibidores da tirosina quinase como leflunimida. Glivec™ (STI571) é um inibidor da bcr-abl quinase e CML. PKI166, por outro lado, é um inibidor dual do receptor EGF (HER 1) assim como o erBB (HER2). O receptor EGF e PTK787, potentes inibidores do receptor 2 de VEGF (KDR) são capazes de suprimir o crescimento tumoral através da supressão da angiogênese tumoral, e também esses agentes entraram em testes clínicos em pacientes com tumor (Alex Matter, M. D., 2002). Esses tipos de compostos oralmente ativos e relativamente bem tolerados podem ser usados nas clínicas; seja como agentes individuais ou em combinação com outros agentes citotóxicos bem estabelecidos.

Citocinas desempenham um papel importante na comunicação entre as células dos organismos multicelulares. Estudos recentes indicaram que a linhagem de células B tende a secretar IL6 em resposta aos mecanismos de defesa imune do hospedeiro, porém nas décadas recentes estudos indicaram níveis elevados de IL6 em vários fenótipos de câncer. IL6 promove a sobrevivência e proliferação de certas linhagens de células cancerosas através da fosforilação da STAT3 (Bharti et al., Verma et al., Kerr et al). Inibidores da via Jak/Stat provavelmente representam um alvo terapêutico potencial para o câncer (Catlett Falcone et al., 1999; Alas e Bonavida, 2003; Burdelya et al., 2002).

Foi descoberto que a IL6 é um fator de crescimento para células de mieloma múltiplas; anticorpos anti IL6 foram demonstrados como bloqueadores da proliferação

celular de mieloma em pacientes leucêmicos (Lkein et al., Blood, 78, (5), pp 1198-1204, 1991 e Lu et al., Eur. J. Immunol., 22. 2819 -24, 1992). Existe uma necessidade por um composto que bloqueie a ativação da Stat3 mediada pela IL6 em baixa concentração e suprima a expressão de c-myc tipo proto-oncogene, a qual é superexpressa, rearranjada ou modificada em muitas malignidades (Hallek et al., 1998; Selvanayagam et al., 1988; Jernberg-Wiklund et al., 1992; Kuehl et al., 1997).

A elevação dos níveis de citocinas inflamatórias, particularmente da IL-6 e do TNF- α , também aparenta estar associada com a caquexia relacionada com o câncer, uma síndrome envolvendo a perda de tecido adiposo e de músculo esquelético, e uma que não é responsiva à ingestão calórica aumentada. Caquexia pode também estar relacionada com o papel das proteínas de fase aguda. A resposta de fase aguda e a produção de proteínas de fase aguda (por exemplo, proteína reativa C [CRP]) são mediadas pela IL-6. Estudos correlacionam níveis elevados de proteínas de fase aguda elevadas de IL-6 os quais, interessantemente, também são associados com a perda de peso aumentada e com a sobrevivência diminuída. Dessa forma, com níveis de IL-6 elevados, o metabolismo do aminoácido é direcionado para longe dos tecidos periféricos para o fígado para a produção de proteínas de fase aguda. Isso, por sua vez, leva à perda muscular, a qual é um componente da caquexia. Concordantemente, a resposta de fase aguda induzida por citocina pode ser um componente primário da caquexia relacionada com o câncer. Além disso, a redução do bloqueio da atividade da IL6 em modelos animais atenua a caquexia,

demonstrando ainda o papel essencial que a IL-6 desempenha no desenvolvimento dessa síndrome.

AG490 é um inibidor da quinase que inibe a sinalização de Jak2/Stat3. A inibição alvejada da via Jak/Stat com
5 AG490 inibe o crescimento celular tumoral e aumenta a sensibilidade a um estímulo apoptótico. AG490 tem atividade limitada em estudos animais e deve ser usada em elevadas concentrações (~50 a 100 μ M) para demonstrar a inibição da sinalização Jak/Stat3 e a atividade antitumoral (Burdelya
10 et al., 2002; Meydan et al., 1996; Constantin et al., 1998). Dessa forma, tendo uma atividade inibitória IL6, o composto pode ser útil para várias doenças inflamatórias, sepsia, mieloma múltiplo, leucemia plasmacitóide, osteoporose, caquexia, psoríase, nefrite, sarcoma de
15 Kaposi, doença da artrite reumatóide auto-imune, endometriose e câncer sólido (PCT: WO02/074298 A1).

Transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs):

Proteínas STAT conduzem sinais de citocinas ativadas e receptores do fator de crescimento para genes alvo pela
20 translocação do citoplasma para o núcleo. STAT3 regula genes envolvidos na progressão do ciclo celular e da sobrevivência celular, e é comumente hiperativada em tumores humanos, sugerindo que a STAT3 é um alvo de câncer promissor validado e atrativo.

25 Transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs) são uma família de sete proteínas (STATs 1, 2, 3, 4, 5a, 5b e 6) únicas quanto à sua capacidade tanto para transduzir os sinais extracelulares quanto para regular a transcrição diretamente. STATs transduzem sinais
30 extracelulares das citocinas, tais como interleucina-6 e

interferons ou fatores de crescimento, tal como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento epidermal (EGF). Na ativação desses receptores, STATs são recrutadas para a membrana plasmática onde elas
5 se tornam ativadas através da fosforilação de resíduos de tirosina conservados também diretamente pelos receptores das tirosina quinases.

Em células normais, proteínas STAT foram identificadas como reguladores importantes de diversas funções
10 fisiológicas, tais como resposta imune, inflamação, proliferação, diferenciação, desenvolvimento, sobrevivência celular e apoptose (Ihle e Kerr, 1995; Schindler e Darnell, 1995; Horvath e Darnell, 1997; Stark et al., 1998). A sinalização STAT é firmemente regulada em células normais,
15 seja através da inibição das proteínas de sinalização à montante (por exemplo, internalização dos receptores) ou dos reguladores negativos das proteínas Src e JAK, tais como as proteínas SOCS, e a família Src e as fosfatases JAK (por exemplo, CD45 e SHP-2) (Irie-Sasaki et al., 2001;
20 Myers et al., 2001; Lefebvre et al., 2003; Lehmann et al., 2003). Entretanto, em células e tecidos tumorais, a desregulação e a ativação constitutiva das STATs, especialmente da STAT3 e da STAT5, foram demonstradas como sendo importantes para a proliferação e atividade anti-
25 apoptótica das células tumorais (Bowman e Jove, 1999; Turkson e Jove, 2000).

STATs também demonstraram desempenhar papéis ativos em todos os níveis de tumorigênese. STATs são responsáveis por gerar sinais pro-proliferativos (por exemplo, Ciclina D1,
30 survivina; Sinibaldi et al., 2000; Aoki et al., 2003) e

foram demonstradas por supra-regular as proteínas antiapoptóticas (por exemplo, Bcl-XL, Bcl-2; Catlett-Falcone et al., 1999).

Além disso, STAT3 foi demonstrada por supra-regular a
5 expressão de VEGF, a qual é necessária para a angiogênese e a manutenção da vasculatura tumoral (Niu et al., 2002). A maioria dos tumores não pode sustentar seus crescimentos, a não ser que eles sejam supridos com oxigênio e nutrientes de vasos sanguíneos recentemente formados. Um dos sinais
10 indutores de angiogênese mais potentes é o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Esse é geralmente produzido pelas células cancerígenas em elevados níveis e o VEGF se liga a um receptor de tirosina quinase transmembranar nas células endoteliais, ativa a migração
15 das células endoteliais e a proliferação para formar novos vasos sanguíneos. Essa STAT3 foi demonstrada como sendo um fator de transcrição direto do gene do VEGF. O bloqueio da sinalização de STAT3 foi demonstrado como inibidor da supra-regulação do VEGF induzido por SRC e IL6 e devem,
20 dessa forma, também anular a indução do VEGF por outras vias da tirosina quinase que repousam à montante (Niu et al., Oncogene, 21: 2000-2008, 2002 e Wei, D et al., Oncogene 22: 319-329, 2003). Finalmente, a STAT3 foi implicada na inibição das respostas imunes para o
25 crescimento tumoral pelo bloqueio da expressão de fatores pró-inflamatórios (Wang et al., 2004).

A ativação não-regulada da STAT3 e da STAT5 foi demonstrada numa variedade de tipos tumorais, incluindo carcinoma de mama, câncer de próstata, melanoma, mieloma
30 múltiplo e leucemia, dentre outros (Shuai et al., 1996;

Garcia et al., 1997, 2001; Catlett-Falcone et al., 1999; Mora et al., 2002; Niu et al., 2002a). A ativação constitutiva da Stat3 é freqüentemente detectada nas linhagens celulares de carcinoma de mama, porém não em
5 células epiteliais de mama normais (Gracia et al., Cell Growth. Differ. 8: 1267 (1997); Bowman et al., Oncogene 19:2474, 2000). Foi reportado que aproximadamente 60- por cento dos tumores de mama contêm STAT 3 persistentemente ativada (Dechow et al., Proc. Natl. Acad.Sci USA 101:
10 10602, 2004).

A sinalização da STAT3 ativada contribui diretamente para a progressão maligna do câncer. A função oncogênica STAT3 age através das proteínas pró-sobrevivência tais como Mcl-1, Bcl-2 e Bcl-XL e resulta na prevenção da apoptose
15 (Real et al., Oncogene 21: 7611 (2002); Aoki et al., Blood 101: 1535(2003); Epling-Burnette et al., J. Clin. Invest. 107: 351 (2001); Neilsen et al., Leukemia 13: 735, 1999). STAT3, como um alvo molecular, foi depois elucidada usando uma abordagem anti-sentido (WO 2006/012625 A2) e como um
20 candidato a vacina (WO 2004/080394 A2).

Composições contendo oligonucleotídeos Decoy de STAT3 são úteis no tratamento de cânceres nos quais STAT3 é ativada, tal como em carcinomas de célula escamosa incluindo carcinoma de célula escamosa da cabeça e pescoço
25 (WO 2006/012625 A2).

Antagonistas STAT3 e seus usos como vacinas contra o câncer: métodos imunoterapêuticos ex vivo para tratar e prevenir o câncer compreendem o decréscimo da expressão de STAT3 e/ou da função em células tumorais e a administração
30 de tais células a um indivíduo necessitado de tratamento

e/ou prevenção. Esse método também compreende a ativação das células T pelo co-cultivo das células T com as células tumorais com expressão ou função STAT3 diminuída. Ele ainda engloba métodos compreendendo o decréscimo da expressão de
5 STAT3 ou da função em células apresentadoras de antígeno e a co-administração de células tumorais e das células apresentadoras de antígeno com função STAT3 reduzida a um paciente (WO 2004/080394 A2).

Atiprimod (N,N-dietil-8,8-dipropil-2-
10 azaspiro[4,5]decano-2-propanamina) é um composto anfifílico catiônico oralmente biodisponível o qual inibe significativamente a produção de interleucina (IL)-6 e a inflamação em artrite de rato e em modelos de animais auto-
15 imunes. O efeito do atiprimod em células de mieloma múltiplo humano (MM) foi caracterizado. Atiprimod inibiu significativamente o crescimento e induziu a apoptose mediada pela caspase em linhagens celulares MM sensíveis a fármacos e resistentes a fármacos, assim como em células MM de paciente. Atiprimod inibe a fosforilação disparada pela
20 IL-6 de STAT3 e Akt, porém não a de ERK1/2. Ele também inibe a fosforilação de NFkB p65 mediada pelo fator de necrose tumoral (TNF- α). De um modo importante, atiprimod inibe tanto a IL-6 quanto a secreção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) em BMSCs disparada
25 pela ligação à célula MM, e também inibe a angiogênese em células da veia umbilical humana (HUVEC). finalmente, atiprimod demonstra uma atividade antitumoral *in vivo* contra o crescimento de células MM humanas em camundongos SCID. (Makoto Hamasaki et al, Blood Primeira Edição

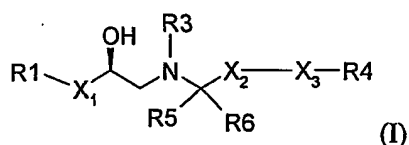
"Online", 10 de fevereiro de 2005; DOI 10.1182/sangue-2004-09-3794).

Curcumina (quimicamente diferuloilmetano) um composto natural foi demonstrado como um agente farmacologicamente seguro em humanos, inibiu a fosforilação da STAT3 induzida por IL6 e a conseqüente translocação da STAT3, e dessa forma desempenha um papel na supressão ou proliferação da MM. A fosforilação constitutiva da STAT3 encontrada em certas células de mieloma múltiplo também foi ajudada pelo tratamento da curcumina. Essa inibição também foi reversível (US 2005/0049299 A1).

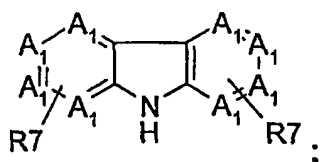
Tentativas têm sido feitas para inibir reguladores à montante de STAT3 tais como quinases Janus, especialmente Jak2 (Blaskovich et al., Cancer Res. 63:1270 (2000)). Existe uma necessidade em desenvolver um inibidor de molécula pequeno da STAT3 baseado na estrutura de STAT3 com elevada permeabilidade celular e estabilidade que bloqueie diretamente a ativação da STAT3.

Poucas referências da técnica anterior, as quais revelam os compostos mais próximos, são dadas aqui:

i) WO 98/09625 revela compostos de fórmula (I) como agonistas adrenérgicos $\beta 3$ seletivos

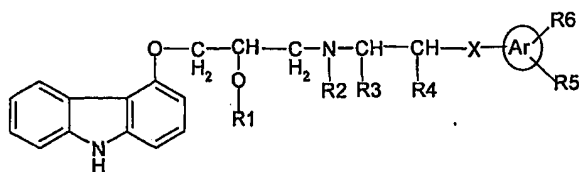


em que X_1 é $-\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$ ou uma ligação; X_2 é uma ligação, ou um alquilenos linear ou ramificado com de 1 a 5 carbonos; X_3 é O, S ou uma ligação; R_1 é um heterociclo fundido de fórmula



R_3 é Hidrogênio ou alquil C_1-C_4 ; R_4 é um heterociclo
 opcionalmente substituído ou uma porção selecionada do
 grupo consistindo de estruturas citadas nesse ponto; R_5 é
 hidrogênio ou alquil C_1-C_4 ; R_6 representa hidrogênio,
 5 alquil, etc.

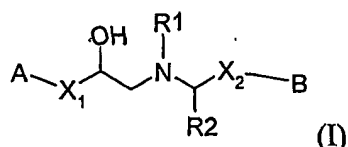
ii) US 4.503.067 revela compostos carbazolil-(4)-
 oxipropanolamina de fórmula (I)



10

em que R_1 é hidrogênio, aroil ou alcanoil inferior; R_2 é
 hidrogênio, arilalquil ou alquil inferior; R_3 é hidrogênio
 ou alquil inferior; R_4 é hidrogênio ou alquil inferior, ou
 quando X é oxigênio, R_4 juntamente com R_5 pode representar
 15 --CH₂ ~O~; X é uma ligação de valência, -CH₂-, oxigênio ou
 enxofre; Ar é piridil ou aril mono- ou bicíclico; R_5 e R_6
 são individualmente selecionados de hidrogênio, halogênio,
 hidroxila, alquil inferior, aminocarbonil, alcóxi inferior,
 aralquilóxi, alquiltio inferior, alquilsulfinil inferior ou
 20 alquilsulfonil inferior; R_5 e R_6 juntos podem representar
 metilenodióxi; e os seus sais com ácidos fisiologicamente
 aceitáveis são prominentemente eficazes no tratamento e
 profilaxia de doenças cardíacas e circulatórias, por
 exemplo, hipertensão e angina pectoris.

25 iii) WO 01/62705 revela compostos de fórmula (I), como
 derivados de aminoálcool úteis e seus sais, os quais têm
 atividades simpaticomimética seletiva ao intestino, anti-
 úlcera, anti-pancreatite, lipolítica, anti-incontinência
 urinária e anti-poliaquiúria



em que X_1 é uma ligação ou $-O(CH_2)_m-$ (m é um número
 5 inteiro de 1, 2 ou 3), X_2 é uma ligação, $-(CH_2)_n-$ ou $-CH_2O-$ (n é um número inteiro de 1, 2 ou 3), R_1 é
 hidrogênio ou um grupo aminoprotetor; R_2 é hidrogênio,
 alquil (inferior) ou alcóxi (inferior) ou alquil
 (inferior); A é fenil, piridil, indolil ou carbazolil, cada
 10 um dos quais podendo ser substituído com um ou dois
 substituintes selecionados do grupo consistindo de
 halogênio, hidroxila, nitro, etc.; e um sal
 farmaceuticamente aceitável seu, o qual é útil como um
 medicamento.

15 Objetivo da invenção

Devido às necessidades médicas não-atendidas e também
 como todos de nós sabemos, câncer é uma das causas
 principais de morte na presente sociedade, nós focamos a
 nossa atenção para identificar novos agentes anti-câncer de
 20 moléculas pequenas, particularmente focando nos inibidores
 da IL-6 e pSTAT3. Nossos esforços sustentados resultaram em
 novos agentes anti-câncer de fórmula (I). A ativação de
 STAT é dependente da fosforilação da tirosina, a qual induz
 a dimerização através de fosfoirosina recíproca (pTyh)-SH2
 25 entre dois monômeros STAT e é um requerimento para a
 ligação a elementos de resposta de DNA específicos.

Por exemplo, algumas das moléculas como AG-490, NSC-
 521777, JSI-124, ISS-221, ISS-637, ISS-610 e ISS-593 foram
 reportados na literatura como inibidores STAT e todos estão
 30 em estágio pré-clínico. Devido a uma variedade de cânceres

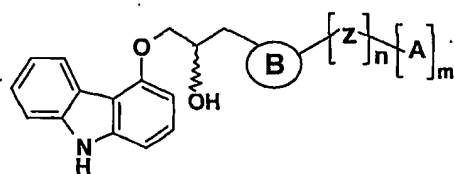
humanos estarem associados com pSTAT3 constitutivamente ativo, a pSTAT3 representa um alvo atrativo para a terapia do câncer. A maioria dos agentes anti-câncer induzem resistência através da ativação de genes antiapoptóticos no tratamento com fármacos citotóxicos. Muitos dos alvos de genes antiapoptóticos estão sob o controle da fosfo-STAT3, por isso um inibidor de molécula pequena da pSTAT3 irá agir sinergisticamente com agentes anti-câncer citotóxicos clinicamente relevantes. Baseando-se nessas referências de literatura e no nosso desejo de desenvolver um inibidor de molécula pequena, nós escolhemos pSTAT3 como um alvo molecular para esse projeto.

Outro objetivo da presente invenção é para proporcionar novos compostos heterocíclicos de fórmula (I), e seus sais farmaceuticamente aceitáveis e composições com atividade melhorada, sem efeito tóxico ou com efeito tóxico reduzido.

Ainda outro objetivo da presente invenção é proporcionar um processo para a preparação de novos compostos heterocíclicos de fórmula (I), e seus sais e composições farmaceuticamente aceitáveis.

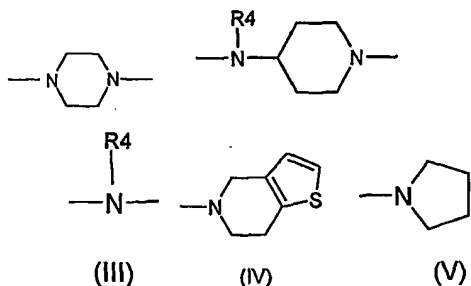
Sumário da invenção

A presente invenção se refere a novos compostos heterocíclicos de fórmula (I), como inibidores da pSTAT3/IL-6,

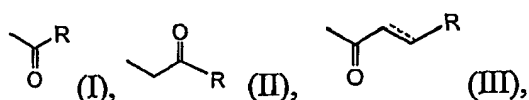


(I)

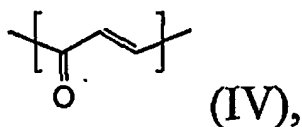
seus derivados, análogos, formas tautoméricas, estereoisômeros, polimorfos, hidratos, solvatos e sais e composições farmacologicamente aceitáveis, em que B representa grupos substituídos ou não-substituídos selecionados de



e R4 representa hidrogênio, alquil e benzil; em que Z representa $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}-\text{CH}_3$,



em que - representa uma ligação opcional,

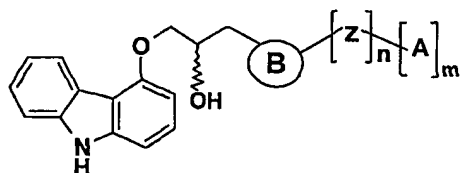


e R representa CH_2 , alquil, e NR_5 , em que R5 representa hidrogênio e alquil; em que n é um número inteiro selecionado de 0 a 2; em que o anel A representa hidrogênio, alcóxi, grupos substituídos ou não-substituídos selecionados de aril, aralquil, arilóxi, heteroaril, heterociclil e cicloalquil; em que m é um número inteiro selecionado de 0 a 1.

O precedente simplesmente resume certos aspectos da invenção e não é tencionado, nem deve ser construído como limitante da invenção sob qualquer aspecto. Todas as patentes e outras publicações aqui citadas são, por meio disto, incorporadas por referência na sua totalidade.

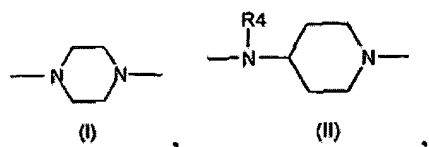
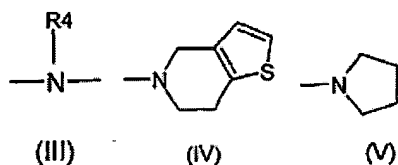
Descrição detalhada da invenção

A presente invenção se refere a novos compostos heterocíclicos de fórmula (I), como inibidores da pSTAT3/IL-6,



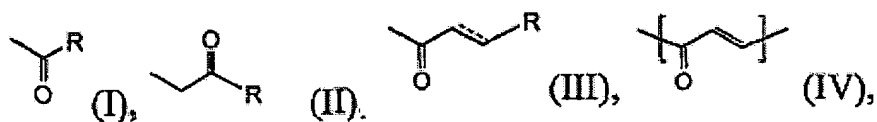
(I)

10 seus derivados, análogos, formas tautoméricas, estereoisômeros, polimorfos, hidratos, solvatos, sais e composições farmacêuticamente aceitáveis, em que B representa grupos substituídos ou não-substituídos selecionados de



e R_4 representa hidrogênio, alquil e benzil.

Em que Z representa $-CH_2$, $-CH-CH_3$, $C=O$,



em que - representa uma ligação opcional, e R representa CH_2 , alquil, e NR_5 , em que R_5 representa hidrogênio e alquil.

Em que n é um número inteiro selecionado de 0 a 2.

Em que A representa hidrogênio, grupos alcóxi tais como grupos alcóxi (C1-C4) lineares ou ramificados tais como metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi e semelhantes; grupos substituídos ou não-substituídos selecionados de 5 grupos aril tais como fenil, naftil, benzil e semelhantes; grupos aralquil tais como benzil e semelhantes, os quais podem ser substituídos; grupos arilóxi tais como fenóxi, naftóxi e semelhantes, os quais podem ser substituídos; grupos heteroaril tais como piridil, tienil, furil, 10 pirrolil, oxazolil, tiazolil, tiadiazolil, imidazolil, oxadiazolil, triazolil, tetrazolil, pirimidinil, pirazinil, pirazolil, indolil, indolinil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzimidazolil, benzodioxolil, benzopirazinil e semelhantes, os quais podem ser 15 substituídos; grupos heterocíclicos tais como pirrolidinil, N-metilpirrolidinil, tiazolidinil, oxazolidinil, morfolinil, tiomorfolinil, piperidinil, piperazinil e semelhantes, os quais podem ser substituídos; grupos cicloalquil tais como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil 20 e semelhantes, os quais podem ser substituídos; grupos heterociclílicos tais como pirrolidinil, tiazolidinil, oxazolidinil, morfolinil, tiomorfolinil, piperidinil, piperazinil e semelhantes, os quais podem ser substituídos.

Em que m é um número inteiro selecionado de 0 a 1.

25 Além disso A, o qual é um anel cíclico, representa sistemas de anéis de 5 a 10 membros substituídos ou não-substituídos, e também os anéis podem ser monocíclicos ou bicíclicos, saturados ou parcialmente saturados ou aromáticos contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de 30 O, S e N e semelhantes.

O anel A quando substituído, o termo substituído significa que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte incluindo, porém não limitado, a halogênios (tais como flúor, cloro, bromo, iodo), hidroxila, nitro, ciano, azido, nitroso, amino, amidino, hidrazina, formil, grupos alquil, tal como metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil e semelhantes; aril, cicloalquil, grupos alcóxi, tais como metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi e semelhantes; grupos arilóxi tais como fenóxi, naftóxi e semelhantes; aralquil (por exemplo, benzil), aralcóxi (por exemplo, benzilóxi), acil, aciloxiacil, carboalcóxi (por exemplo, acilóxi), carboxialquil (por exemplo, ésteres), carboxamido, aminocarbonil, carbonil, alquilenodióxi, heterociclíl, grupos heteroaril tais como piridil, tienil, furil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, tiadiazolil, imidazolil, oxadiazolil, triazolil, tetrazolil, pirimidinil, pirazinil, pirazolil, indolil, indolinil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzimidazolil, benzodioxolil, benzopirazinil e semelhantes; heteroaralquil, heteroarilóxi, heteroaralcóxi, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alcóxicarbonil, ariloxycarbonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, alquilsulfinil, arilsulfinil, alquiltio, ariltio, sulfanil, sulfinil, sulfonil, sulfamoil, tiol, grupos alcóxialquil, ácidos carboxílicos e seus derivados. Além disso, os substituintes podem ser ainda substituídos por grupos tais como nitro, halogênios.

O termo análogo inclui um composto, o qual difere da estrutura de origem por um ou mais átomos de C, N, O ou S. Desse modo, um composto no qual um dos átomos N na

estrutura de origem é substituído por um átomo de S é um análogo do primeiro.

O termo estereoisômero inclui isômeros que diferem um do outro na forma na qual os átomos estão dispostos no espaço, porém cujas fórmulas químicas e estruturas são, de outro modo, idênticas. Estereoisômeros incluem enantiômeros e diastereoisômeros.

O termo tautômeros inclui formas isoméricas prontamente interconvertíveis de um composto em equilíbrio. O tautomerismo ceto-enólico é um exemplo.

O termo polimorfos inclui formas cristalograficamente distintas dos compostos com estruturas quimicamente idênticas.

O termo solvatos farmaceuticamente aceitáveis inclui combinações de moléculas de solvente com moléculas ou íons do composto soluto.

O termo derivado se refere a um composto obtido a partir de um composto de acordo com a fórmula (I), um análogo, uma forma tautomérica, estereoisômero, polimorfo, hidrato, sal farmaceuticamente aceitável ou solvato farmaceuticamente aceitável seu, por um processo químico simples convertendo um ou mais grupos funcionais, tal como por oxidação, hidrogenação, alquilação, esterificação, halogenação e semelhantes.

Sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção incluem sais de metais alcalinos tipo sais de Li, Na e K, sais de metais alcalino-terrosos tais como sais de Ca e Mg, sais de bases orgânicas tais como dietanolamina, α -feniletilamina, benzilamina, piperidina, morfolino, piridina, hidroxietilpirrolidina, hidroxietilpiperidina,

guanidina, colina e semelhantes, amônia ou sais de amônio substituídos, sais de alumínio. Sais também incluem sais de aminoácidos tais como glicina, alanina, cisteína, lisina, arginina, fenilalanina, etc. Sais podem incluir sulfatos, 5 nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidroaleto, acetatos, tartaratos, maleatos, citratos, succinatos, oxalatos, palmoatos, metanossulfonatos, tosilatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, benzenossulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos, 10 cetoglutaratos e semelhantes. Solvatos farmacêuticamente aceitáveis podem ser hidratos ou compreendendo de outros solventes de cristalização, tais como alcoóis.

Compostos particularmente úteis de acordo com a invenção incluem:

- 15 1. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[(2,4-dimetoxibenzil)-amino]propan-2-ol;
2. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{[2-(4-metilfenóxi)etil]amino}propan-2-ol;
3. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-piperazin-1-ilpropan-2-ol;
- 20 4. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-(6,7-diidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)propan-2-ol;
5. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[benzil(metil)amino]propan-2-ol;
6. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-pirrolidin-1-ilpropan-2-ol;
- 25 7. 3-[(4-benzilpiperazin-1-il)]-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol;
8. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ol;
9. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{[(1R)-1-feniletil]amino}propan-2-ol;
- 30

10. 1-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-(9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol;
11. 4-[2-hidróxi-3-(9H-carbazol-4-ilóxi)propil]piperazino-1-carboxilato de t-butila;
- 5 12. 3-[(1-benzilpiperidin-4-il)amino]-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol;
13. 2-[(3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-2-hidroxipropil)amino]-4-nitrofenol;
14. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-(ciclopropilamino)propan-2-ol;
- 10 15. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino]propan-2-ol;
16. ácido 4-{[(3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-2-hidroxipropil)amino]metil}benzóico;
- 15 17. 1-[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]-3-(9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol;
18. 1-[benzil-2,4-(dimetoxibenzil)amino]-3-(9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol;
19. 1-(1H-benzimidazol-2-ilamino)-3-(9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol;
- 20 20. 3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-1-[(5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino]propan-2-ol;
21. 3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-1-{[5-(2-furil)-1H-pirazol-3-il]amino}propan-2-ol;
- 25 22. 3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-1-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)propan-2-ol;
23. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-benzilaminopropan-2-ol;
24. (2R)-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[(2,4-dimetoxibenzil)amino]propan-2-ol;

25. (2S)-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[(2,4-dimetóxi-benzil)amino]propan-2-ol;
26. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{4-[(5-nitro-2-furil)metil]piperazin-1-il}propan-2-ol;
- 5 27. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{4-[(5-nitro-2-tienil)metil]piperazin-1-il}propan-2-ol;
28. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{4-[(tiazol-2-il)metil]piperazin-1-il}propan-2-ol;
29. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-
- 10 (ciclopropilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol;
30. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(3,5-dimetoxibenzil)piperazin-1-il]propan-2-ol;
31. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(3,4-difluorobenzil)piperazin-1-il]propan-2-ol;
- 15 32. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(4-bromo-2-fluorobenzil)piperazin-1-il]propan-2-ol;
33. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(4-metiltiobenzil)piperazin-1-il]propan-2-ol;
34. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(2,4,6-
- 20 trimetoxibenzil)piperazin-1-il]propan-2-ol;
35. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{4-(5-nitro-2-furoil)piperazin-1-il}propan-2-ol;
36. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(5-nitro-1H-pirazol-3-carbonil)piperazin-1-il]propan-2-ol;
- 25 37. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(2-furoil)piperazin-1-il]propan-2-ol;
38. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(1H-indol-2-carbonil)piperazin-1-il]propan-2-ol;
39. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(tiofeno-2-
- 30 carbonil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

40. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{4-[5-(4-nitrofenil)-2-furoil]piperazin-1-il}propan-2-ol;
41. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(pirazino-2-carbonil)piperazin-1-il]propan-2-ol;
- 5 42. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(3,4-dimetoxibenzoil)piperazin-1-il]propan-2-ol;
43. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{4-[(4-metoxifenil)acetil]piperazin-1-il}propan-2-ol;
44. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(pentafluorofenil)acetilpiperazin-1-il]propan-2-ol;
- 10 45. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{4-[(2E)-3-(1,3-benzodioxol-5-il)acriloil]piperazin-1-il}propan-2-ol;
46. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(quinoxalino-2-carbonil)piperazin-1-il]propan-2-ol;
- 15 47. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(6-cianonicotino-3-carbonil)piperazin-1-il]propan-2-ol;
48. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(piridin-3-ilacetil)piperazin-1-il]propan-2-ol;
49. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(tiofen-3-ilacetil)piperazin-1-il]propan-2-ol;
- 20 50. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)piperazin-1-il]propan-2-ol;
51. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{4-[3-(1H-indol-2-carbonil)propanoil]piperazin-1-il}propan-2-ol;
- 25 52. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(4-flúor-1H-indol-2-carbonil)piperazin-1-il]propan-2-ol;
53. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(3-flúor-4-hidroxifenil)acetilpiperazin-1-il]propan-2-ol;
54. 3-[4-(1-benzofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il]-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-propan-2-ol;
- 30

55. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(4-fluorfenil)acetilpiperazin-1-il]propan-2-ol;
56. 3-[4-(5-bromotiofeno-2-carbonil)piperazin-1-il]-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol;
- 5 57. 3-[4-(3-aminopropanoil)piperazin-1-il]-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol;
58. 2-{4-[3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-2-hidroxipropil]-piperazin-1-il}-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida;
59. 2-{4-[3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-2-hidroxipropil]-piperazin-1-il}-N-(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 10 60. 2-{4-[3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-2-hidroxipropil]-piperazin-1-il}-N-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida;
61. 2-{4-[3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-2-hidroxipropil]-piperazin-1-il}-N-(4-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 15 62. 2-{4-[3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-2-hidroxipropil]-piperazin-1-il}-N-fenilacetamida;
63. 2-{4-[3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-2-hidroxipropil]-piperazin-1-il}-N-(2,4-dimetoxibenzil)acetamida;
64. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{[1-(5-nitro-2-furoil)piperidin-4-il]amino}propan-2-ol;
- 20 65. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{[1-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)piperidin-4-il]amino}propan-2-ol;
66. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{[1-(4-fluorofenil)acetil)piperidin-4-il]amino}propan-2-ol;
- 25 67. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{[1-(3,4-dimetoxibenzoil)piperidin-4-il]amino}propan-2-ol;
68. 3-{[1-(1,3-Benzodioxol-5-ilcarbonil)piperidin-4-il]amino}-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol;
69. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{[1-(pentafluorofenil)acetilpiperidin-4-il]amino}propan-2-ol;
- 30

70. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{[1-(6-cianonicotino-3-carbonil)piperidin-4-il] amino}propan-2-ol;

71. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{[1-(4-metoxifenilacetil)piperidin-4-il] amino}propan-2-ol;

5 72. N-[3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-2-hidroxiopropil]-3,4-dimetóxi-N-metillbenzamida;

73. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[3,5-dimetoxibenzil(metil) amino]propan-2-ol;

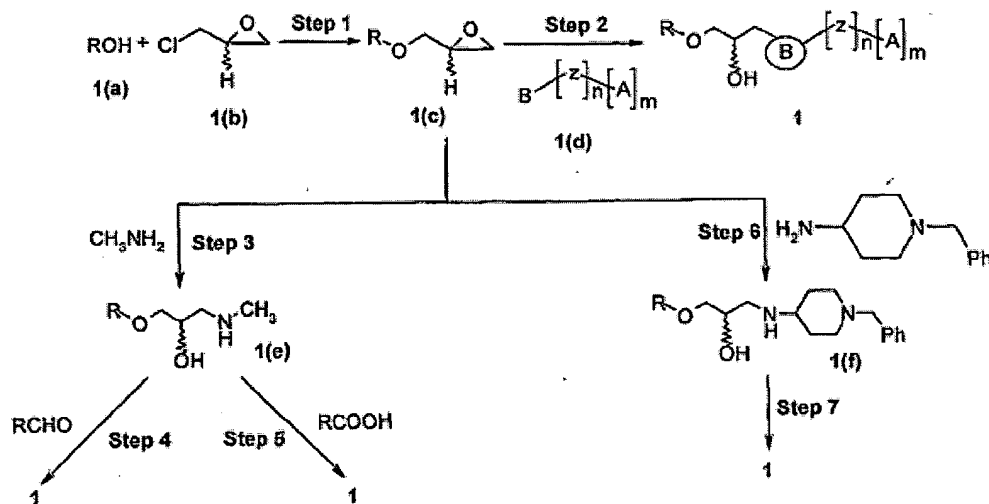
74. 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(3-trifluorometilfenilsulfonil)piperazin-1-il]propan-2-ol e

75. 3-[4-(4-acetilfenilsulfonil)piperazin-1-il]-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol.

Sais preferidos para a lista dos compostos acima são cloridrato, citrato, fosfonato, mesilato, besilato, 15 tosilato e oxalato.

De acordo com outra característica da presente invenção, é fornecido um processo conforme mostrado nos seguintes esquemas, para o preparo de novos compostos heterocíclicos de fórmula gral (I), em que todos os grupos 20 são conforme definido anteriormente.

Esquema 1:



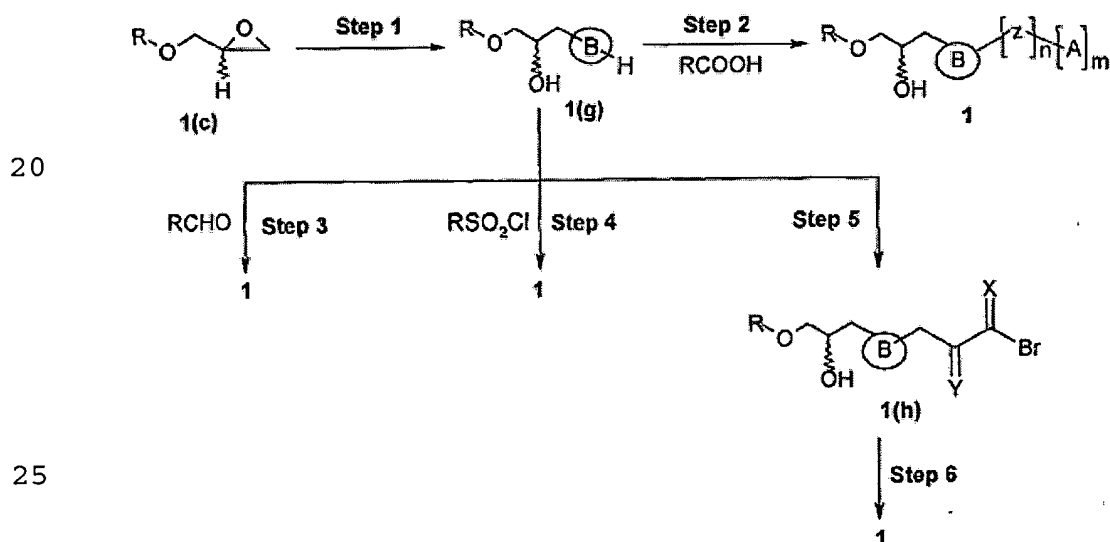
A condensação do composto de fórmula 1(a) com o composto de fórmula 1(b) usando uma base adequada tal como piridina, trietilamina, DIPEA, carbonato de potássio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidreto de sódio num solvente adequado tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, clorofórmio, diclorometano, acetato de etila, DMSO, acetonitrila produziu um composto de fórmula 1(c), o qual depois reagiu com uma amina de fórmula 1(d) na presença de uma base adequada tal como piridina, trietilamina, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, num solvente adequado tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, clorofórmio, diclorometano, acetato de etila, THF, acetona para produzir um composto de fórmula 1.

O composto de fórmula 1(c) na reação com metilamina na presença de uma base adequada tal como piridina, trietilamina, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio num solvente adequado tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, clorofórmio, diclorometano, acetato de etila, THF, acetona produziu o composto de fórmula 1(e), sem a reação posterior com ácidos na presença de EDCI, HOBt, DIPEA e na presença de solventes como THF, DMF, acetato de etila produziu o composto de fórmula 1.

Alternativamente, o composto de fórmula 1(e) na reação com aldeídos na presença de triacetoxiboroidreto de sódio, trietilamina, ácido acético num solvente adequado como THF, DCM, metanol, etanol produziu um composto de fórmula 1.

O composto de fórmula 1(c) ainda reagiu com 4-amino-1-benzilpiperidina na presença de uma base adequada como piridina, trietilamina, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio num
 5 solvente adequado como metanol, etanol, propanol, isopropanol, clorofórmio, diclorometano, acetato de etila, THF, acetona para produzir um composto de fórmula 1(f). A desbenzilação do composto de fórmula 1(f) usando Pd/C sob pressão de H₂ na presença de um solvente adequado tal como
 10 metanol, etanol, isopropanol ou reação com cloroformato de 1-cloroetila na presença de solventes como metanol, etanol, propanol, isopropanol, clorofórmio, diclorometano, acetato de etila, THF, acetona, seguido pelo acoplamento com ácidos na presença de EDCI, HOBT, DIPEA e na presença de solventes
 15 como THF, DMF, acetato de etila produziu o composto de fórmula 1.

Esquema 2:



O composto de fórmula 1(c) reagiu com $\text{H}-\text{B}-\text{H}$ na presença de uma base adequada como piridina, trietilamina, carbonato de sódio, carbonato de potássio,
 30

hidróxido de sódio, hidróxido de potássio num solvente adequado tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, clorofórmio, diclorometano, acetato de etila, para produzir um composto de fórmula 1(g), o qual na reação adicional com ácidos na presença de EDCI, HOBT, DIPEA e na presença de solventes como THF, DMF, acetato de etila produziu um composto de fórmula 1.

Alternativamente, o composto de fórmula 1(g) na reação com aldeídos na presença de triacetoxiboroidreto de sódio, trietilamina, ácido acético num solvente adequado tal como THF, DCM, metanol e etanol produziu um composto de fórmula 1.

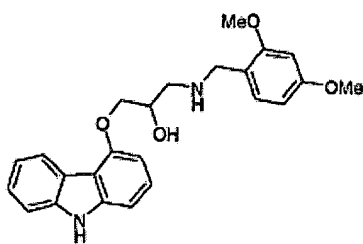
A reação do composto de fórmula 1(g) com RSO_2Cl na presença de uma base adequada como piridina, trietilamina, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de potássio num solvente adequado como metanol, etanol, propanol, isopropanol, clorofórmio, diclorometano e acetato de etila produziu o composto de fórmula 1.

O composto de fórmula 1(g), na reação com brometo de bromoacetila na presença de uma base adequada como piridina, trietilamina, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de potássio num solvente adequado como metanol, etanol, propanol, isopropanol, clorofórmio, diclorometano e acetato de etila produziu o composto de fórmula 1(h), o qual foi depois condensado com aminas na presença de uma base adequada como piridina, trietilamina, carbonato de sódio, hidróxido de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de potássio num solvente adequado como metanol, etanol, propanol,

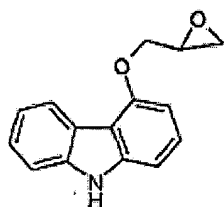
isopropanol, clorofórmio, diclorometano e acetato de etila para produzir um composto de fórmula 1.

Exemplo 1: Síntese de 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[(2,4-dimetoxibenzil)-amino]propan-2-ol

5



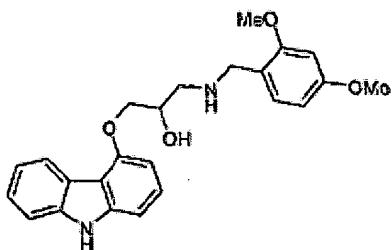
10 Passo 1: Preparação de 4-(oxiran-2-ilmetóxi)-9H-carbazol.



15 IPA (70 mL) foi adicionado numa mistura de 4-hidroxycarbazol (0,05458 mols, 10 g) e epicloridrina (0,10916 mols, 8,5 mL). Carbonato de potássio (0,13645 mols, 18,85 g) foi adicionado na mistura reacional acima e agitado. Subseqüentemente, a mistura reacional foi aquecida
20 até 75 a 85 °C. Depois de 6 horas, quando a reação foi completada, a mistura reacional foi lentamente esfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi reduzido até 80% de seu volume, e agitado em temperatura ambiente, quando um sólido foi formado o qual foi filtrado para
25 produzir o produto.

Passo 2: Preparação de 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[(2,4-dimetoxibenzil)-amino]propan-2-ol

30



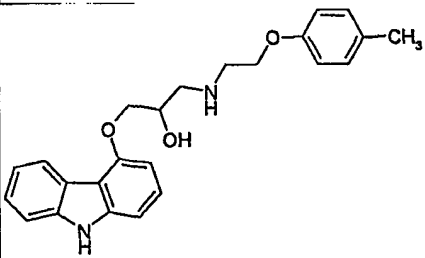
Numa solução agitada de epoxycarbazol (5 mg, 0,0209 mol) em IPA (20 mL), 2,4-dimetoxibenzilamina (9,42 mL, 0,06276 mols) foi adicionada, e a mistura reacional foi aquecida até o refluxo por 3 horas. Subseqüentemente, a

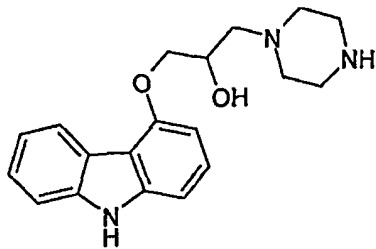
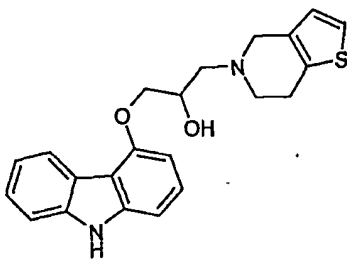
 5 mistura reacional foi esfriada e IPA foi removido. Ao resíduo semi-sólido obtido, acetato de etila (50 mL) foi adicionado e ele foi submetido a refluxo por 1,5 hora, até tudo se dissolver. Uma solução límpida colorida de amarelo claro foi finalmente obtida, a qual foi agitada em

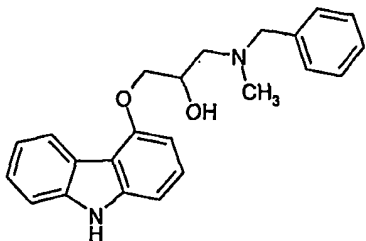
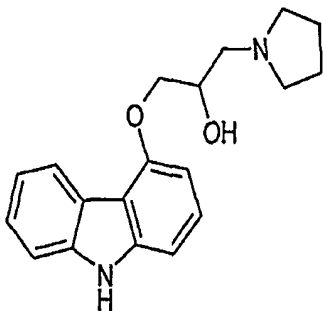
 10 temperatura ambiente por 5 horas quando ele foi removido completamente por cristalização como um sólido branco (8 g, 94,2%). p. f. 152 a 154 °C, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,89(m, 1H), 2,99(d, 1H), 3,74(s, 3H), 3,78(s, 3H), 3,81(d, 2H), 4,27 (m, 3H), 6,42 (m, 2H), 6,65(d, 1H), 7,08 (d,

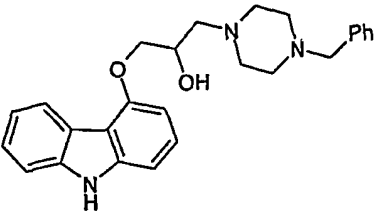
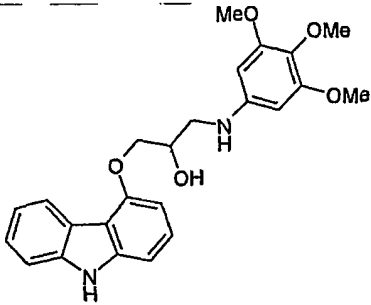
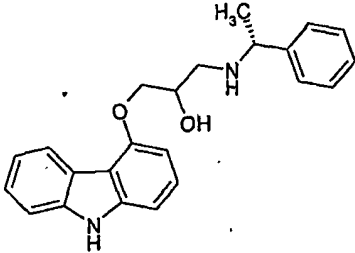
 15 1H), 7,14 (m, 2H), 7,29(m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 9,42 (s, 1H); m/zM+1 406.

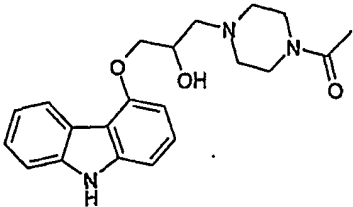
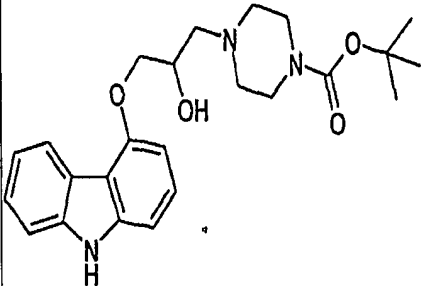
Os seguintes compostos foram preparados seguindo o procedimento dado no exemplo: 1

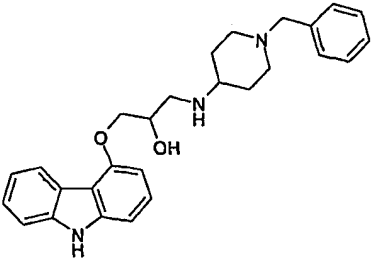
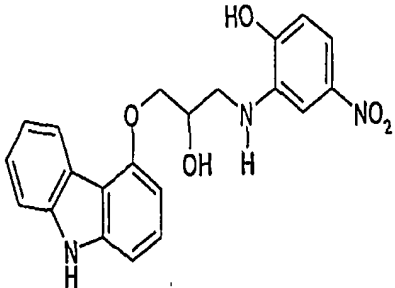
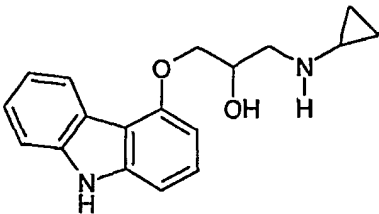
Exemplo	Estrutura	Dados analíticos
2		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2.28 (s, 2H), 3.01-3.13 (m, 4H), 4.06-4.08 (m, 2H), 4.24-4.32 (m, 3H), 6.68 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.80 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.05-7.07 (m, 3H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 8.09 (s, 1H), 8.26 (d,

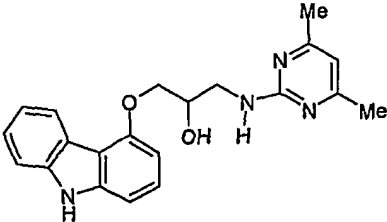
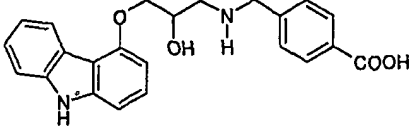
		1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 392.9 (M+2).
3		RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2.25-2.50 (m, 2H), 2.52-2.65 (m, 4H), 2.70-2.85 (m, 4H), 4.20-4.35 (m, 3H), 6.67 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.15-7.25 , (m, 1H), 7.28-7.40 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 9.39 (s, 1H). EM m/z: 326.1 (M+1)
4		RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2.80-2.98 (m, 5H), 3.00-3.10 (m, 1H), 4.25-4.30 (m, 1H), 4.30-4.42 9m, 2H), 5.29 (s, 1H), 6.69 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.06 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.25-7.52 (rn, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 379.1

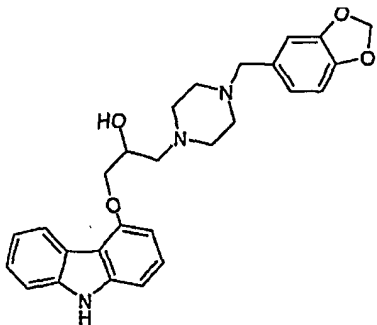
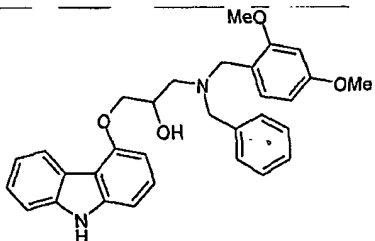
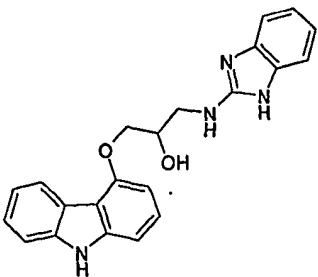
		(M+1)
5		RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.35 (s, 3H), 2.70-2.82 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.72-3.76 (m, 1H), 4.20-4.22 (m, 1H), 4.27-4.35 (m, 2H), 6.66 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.20-7.35 (m, 6H), 7.36-7.40 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 361.0 (M+1)
6		RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.90-2.04 (m, 4H), 2.65-2.69 (m, 2H), 2.80-2.84 (m, 3H), 2.97-3.05 (m, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.30-4.35 (m, 2H), 6.68 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.20-7.45 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 311.1 (M+1)
7		RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.40-

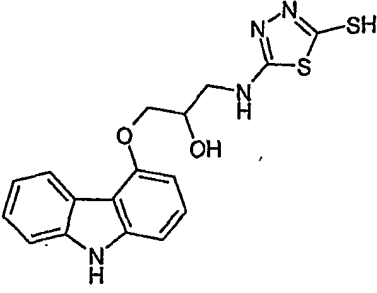
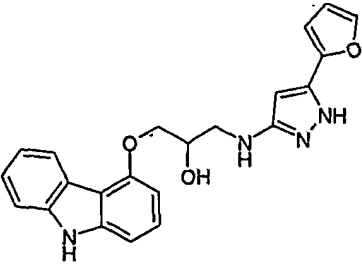
		2.60 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 4.09-4.15 (m, 2H), 4.17-4.25 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 6.67 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.50 (m, 8H), 8.10 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz). EM m/z: 416.2 (M+1)
8		RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.65 (s, 1H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.76 (s, 9H), 4.36-4.38 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.69 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.09 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.45 (m, 4H), 8.15 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz). EM m/z: 423.1 (M+1)
9		RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.35-1.44 (m, 3H), 1.75-2.10 (m, 1H), 2.85 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz), 4.08-4.20 (m, 3H), 6.62 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz).

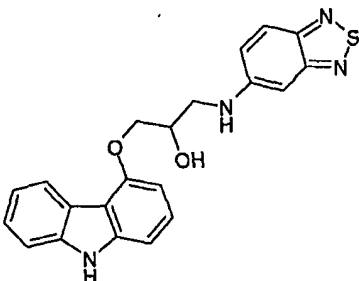
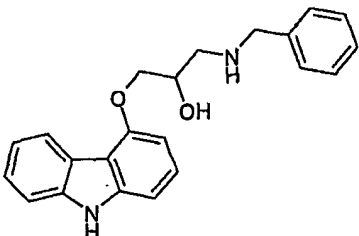
		Hz), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.22-7.38 (m, 10H), 8.13-8.25 (m, 2H). EM m/z: 361.1 (M+1)
10		RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.04-2.15 (m, 4H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 368.1 (M+1)
11		RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.23-1.28 (m, 1H), 1.47 (s, 1H), 2.45-2.52 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.45-3.75 (m, 4H), 4.25-4.32 (m, 3H), 6.67 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.06 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.21-7.45 (m, 4H), 8.17 (s, 1H),

		8.25 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz). EM m/z : 426.2 (M+1)
12		RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.60- 2.25 (m, 9H), 3.50-3.58 (m, 4H), 4.20-4.55 (m, 3H), 6.62-6.67 (m, 1H), 7.03-7.39 (m, 1H), 8.18-8.25 (m, 2H). EM m/z : 430.2 (M+1)
13		RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 3.20-3.40 (m, 2H), 4.00-4.40 (m, 3H), 6.60-7.00 (m, 2H), 7.05-7.30 (m, 2H), 7.35-7.60 (m, 5H), 8.26 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 11.24 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz). EM m/z : 393.9 (M+1)
14		RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 1.10-1.40 (m, 2H), 1.80-2.05 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.98 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.00-4.20 (m, 3H), 5.00-5.10 (m, 2H), 6.67 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.00-7.20 (m, 2H), 7.25-7.40 (m, 2H), 7.44 (d,

		1H, J = 8.0 Hz), 7.70-7.80 (m, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 11.24 (s, 1H). EM m/z: 297.4 (M+1)
15		RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 3.10-3.70 (m, 9R), 3.90-4.40 (m, 3R), 6.29 (s, 1H), 6.69 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.05-7.13 (m, 2R), 7.25-7.36 (m, 2H), 7.45 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.34-8.37 (m, 1H), 11.36-11.39 (m, 1H). EM m/z: 364.1 (M+2)
16		RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.50-2.70 (m, 2H), 3.17 (d, 2, J = 4.8 Hz), 4.10-4.40 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.10-7.25 (m, 4H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.90-8.40 (m, 3H), 11.30-11.40 (m, 1H). EM m/z: 392.2 (M+2)
17		RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm): 2.40-2.70 (m, 6H), 2.75-2.90 (m,

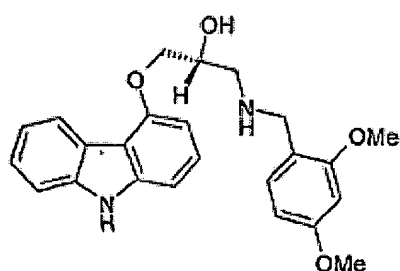
		4H), 3.45 (s, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.30-4.50 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.67 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.75 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.25-7.50 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J=8.0 Hz). EM m/z: 460.0 (M+1)
18		RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.75-2.90 (m, 2H), 3.50-3.75 (m, 2H), 3.80-4.05 (m, 8H), 4.25-4.30 (m, 3H), 6.40-6.60 (m, 2R), 6.58 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.20-7.30 (m, 8H), 7.40-7.50 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 497.2 (M+1)
19		RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 4.10-4.50 (m, 5H), 5.74 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.47 (s, 2H), 6.65 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.83

		(d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.94 (s, 1H), 7.00-7.50 (m, 6H), 7.46 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 11.28 (s, 1H). EM m/z: 373,0 (M + 1)
20	 <chem>OCC(O)COc1ccc2c(c1)c3ccccc3[nH]2Nc4nn(s4)S</chem>	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 3.25-3.39 (rn, 1H), 3.50-3.75 (m, 1H), 4.10-4.40 (m, 3H), 5.68 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.44 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 11.25 (s, 1H). EM m/z: 373.0 (M+1)
21	 <chem>OCC(O)COc1ccc2c(c1)c3ccccc3[nH]2Nc4c[nH]c5ccoc54</chem>	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 4.05-4.25 (m, 5H), 5.28 (s, 1H), 5.50-5.80 (m, 2H), 6.40-6.58 (m, 2H), 6.64 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.00-7.15 (m, 2H), 7.20-7.40 (m, 3H), 7.46 (d, 1H, J = 8.0 Hz)

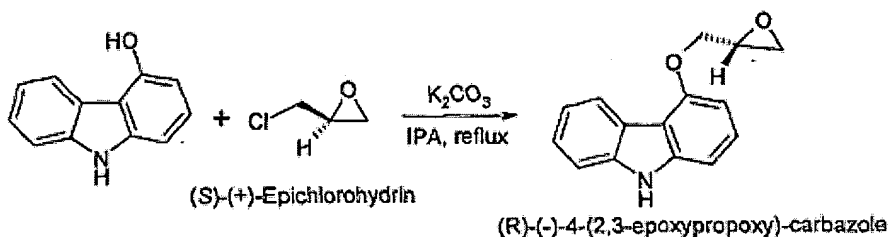
		Hz), 7.60 (s, 1H), 8.29 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 11.25 (s, 1H). EM m/z: 389.1 (M+1)
22		RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.60-3.75 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.35-4.49 (m, 2H), 4.60-4.75 (m, 1H), 6.51 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.10 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.25-7.40 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 391.1 (M+1)
23		RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.94-2.99 (m, 1H), 3.05-3.09 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 2H), 4.23-4.32 (m, 3H), 6.67 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.28-7.40 (m, 8H), 8.09 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 347.2 (M+1).

A mistura racêmica do exemplo 1 consistiu de dois isômeros na proporção de 49,67:50,33 conforme observado por HPLC. Nós também sintetizamos, conforme visto abaixo, os isômeros individuais partindo da epicloridrina opticamente

Exemplo 24: Síntese de (2R)-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[(2,4-dimetoxibenzil)amino]propan-2-ol



Passo 1: Preparação de (R)-(-)-4-(2,3-epoxipropóxi)carbazol



Numa solução de 4-hidroxycarbazol (10,98 g, 0,06 mol) em IPA (60 mL) foi adicionado K_2CO_3 (20,73 g, 0,15 mol) seguido por (S)-(+)-epicloridrina (7 mL, 0,09 mol) e a mistura reacional foi lentamente aquecida até 80 a 90 °C e, a seguir, submetida a refluxo por 5 horas. Subseqüentemente, a mistura reacional foi esfriada até a temperatura ambiente e filtrada para remover o K_2CO_3 sólido, o filtrado foi diluído com EtOAc (100 mL) e lavado com água. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 anidro, concentrada e seca sob vácuo para produzir um sólido de cor marrom. O sólido foi dissolvido em EtOAc (150 mL) e hexano foi adicionado para produzir um precipitado de cor marrom,

o filtrado foi decantado e o precipitado marrom foi novamente dissolvido em EtOAc e precipitado com hexano. Finalmente, o precipitado foi filtrado e o filtrado combinado foi evaporado para produzir um sólido de cor marrom claro, o qual foi depois purificado por cristalização a partir de EtOAc. Os cristais de cor marrom claro foram coletados; o filtrado foi evaporado e, a seguir, cristalizado a partir de EtOAc para produzir cristais de cor marrom claro. Esse processo de cristalização repetido produziu o composto requerido como um sólido de cor marrom claro (7,1 g, 50%).

Pureza quiral: 99,3%

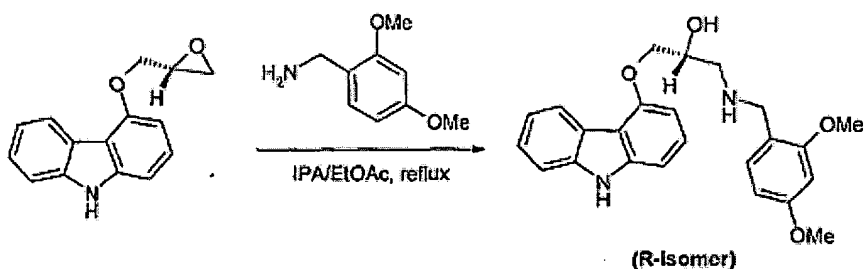
SOR: -54,4 (piridina)

SOR reportado: -63,4 (c = 1 piridina) (ref: patente americana 4824963)

Passo 2:

Preparação de (2R)-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[(2,4-dimetoxibenzil)amino]propan-2-ol

20



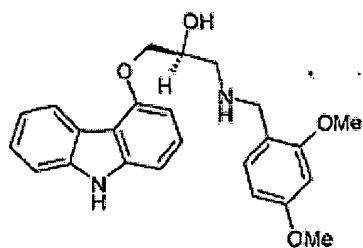
25

Numa solução de (R)-(-)-4-(2,3-epoxipropóxi)-carbazol (7 g, 0,029 mol) em EtOAc/IPA (40/80 mL) foi adicionada 2,4-dimetoxibenzilamina (8,7 mL, 0,058 mol) e a mistura racional foi lentamente aquecida até 80-90 °C e, a seguir, submetida a refluxo por 5 horas. Subseqüentemente, a mistura reacional foi concentrada até metade de seu volume, e esfriada até a temperatura ambiente para produzir um

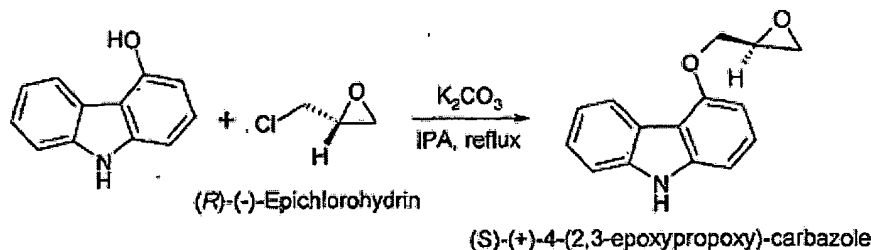
30

sólido incolor. O sólido foi filtrado, redissolvido em EtOAc (60 mL) por refluxo, concentrado até 40 mL e o precipitado incolor formado no esfriamento até a temperatura ambiente foi filtrado e seco. A recristalização do resíduo obtido do filtrado foi repetida até ser recuperada a quantidade máxima de sólido. O sólido combinado foi triturado com éter dietílico pela agitação por 6 horas, seguido por filtração para produzir 5,5 g (46% de rendimento) do composto desejado como um sólido incolor com p. f. de 152 a 153 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,17 (s, 1H), 2,86-2,92 (m, 1H), 2,99-3,02 (m, 1H), 3,74-3,86 (m, 8H), 4,18-4,32 (m, 3H), 6,38-6,44 (m, 2H), 6,67 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,18-7,41 (m, 4H), 8,09 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), EM m/z: 407,1 (M+1). Pureza quirál: 99,99%.

Exemplo 25: Síntese de (2S)-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[(2,4-dimetoxibenzil)amino]propan-2-ol



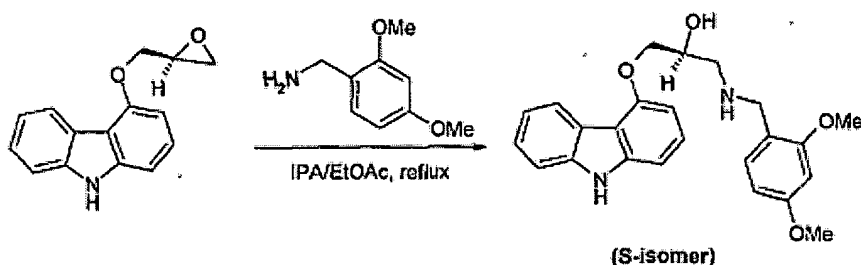
Passo 1: Preparação de (S)-(-)-4-(2,3-epoxipropóxi)carbazol



Numa solução de 4-hidroxycarbazol (10,98 g, 0,06 mol) dissolvido em IPA (60 mL) foi adicionado K₂CO₃ (20,73 g, 0,15 mol), seguido por (R)-(-)-epicloridrina (7 mL, 0,09

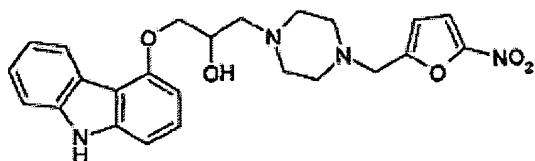
mol) e a mistura reacional foi lentamente aquecida até 80 a 90 °C e, a seguir, submetida a refluxo por 5 horas. Subseqüentemente, a mistura reacional foi esfriada até a temperatura ambiente, desenvolvida e purificada seguindo um procedimento similar àquele descrito no passo 1 para a síntese do exemplo 23, para produzir o composto desejado como um sólido de cor marrom claro (7,56 g, 53%).

Passo 2: Preparação de (2S)-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[(2,4-dimetoxibenzil)amino]propan-2-ol

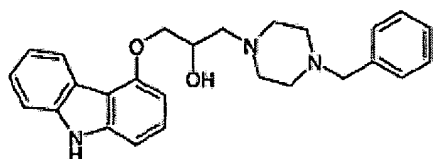


Numa solução de (S)-(+)-4-(2,3-epoxipropóxi)-carbazol (7,56 g, 0,031 mol) em EtOAc/IPA (40/80 mL) foi adicionado 2,4-dimetoxibenzilamina (9,48 mL, 0,063 mol) e a mistura reacional foi lentamente aquecida até 80-90 °C e, a seguir, submetida a refluxo por 5 horas. Subseqüentemente, a mistura reacional foi esfriada até a temperatura ambiente e purificada seguindo o procedimento similar àquele descrito no passo II para a síntese do exemplo 23, para produzir o composto desejado como um sólido incolor (6 g, 48%) com p. f.: 152 a 154 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,17 (s 1H), 2,88-2,92 (m, 1H), 2,98-3,00 (m, 1H), 3,74-3,87 (m, 8H), 4,18-4,32 (m, 3H), 6,38-6,45 (m, 2H), 6,67 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,18-7,40 (m, 4H), 8,08 (s, 1H), 8,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz), EM m/z: 407,1 (M+1), Pureza quiral: 99,96 %.

Exemplo 26: Síntese de 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{4-[(5-nitro-2-furil)metil]piperazin-1-il}propan-2-ol

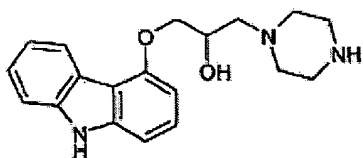


Passo 1: Preparação de 3-[(4-benzilpiperazin-1-il)]-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol



Numa solução de 4-(2,3-epoxipropóxi)-carbazol (5 g, 21 mmol) em THF (25 mL) em temperatura ambiente foi adicionado N-benzilpiperazina (5,5 g, 31,3 mmol) e a mistura reacional foi agitada sob refluxo. Depois de 12 horas, a massa reacional foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (200 mL), lavada com água e solução de salmoura. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada para produzir o composto bruto como uma pasta de cor marrom clara. Éter diisopropílico (100 mL) foi adicionado ao composto bruto, o qual foi agitado em temperatura ambiente, e a seguir filtrado para produzir um sólido branco sujo, o qual foi a seguir lavado com éter isopropílico (3 x 50 mL) a 40 °C para produzir 8,0 g (92% de rendimento) do composto desejado como um sólido incolor.

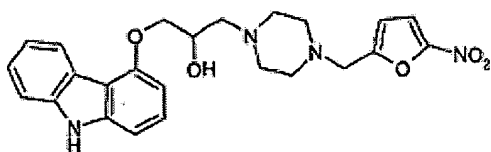
Passo 2: Preparação de 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-piperazin-1-ilpropan-2-ol



Numa solução de 3-[(4-benzilpiperazin-1-il)]-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol (preparada seguindo o procedimento descrito no passo I, exemplo 26, 8,0 g, 19,3 mmol) em metanol (100 mL) foi adicionado Pd/C a 10% (1,6 g) num frasco agitador Parr de 500 mL. O frasco foi evacuado e uma pressão de 40 psi de H₂ foi aplicada e agitado por 8 horas. A mistura reacional foi filtrada num leito de Celite (2,0 g) e a solução resultante foi concentrada para produzir o composto bruto como uma pasta incolor. O composto bruto foi agitado com hexano (100 mL) em temperatura ambiente, decantado e similarmente triturado com álcool isopropílico (3 x 50 mL), seguido por éter dietílico (2 x 50 mL) para produzir 5,5 g (88% de rendimento) do composto título como um sólido incolor.

Passo 3:

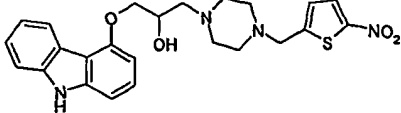
Preparação de 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{4-[(5-nitro-2-furil)metil]piperazin-1-il}propan-2-ol

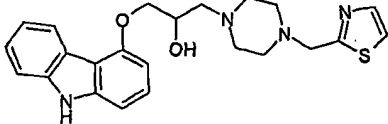
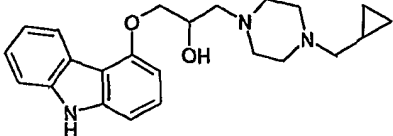


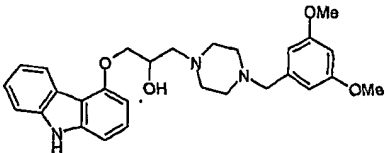
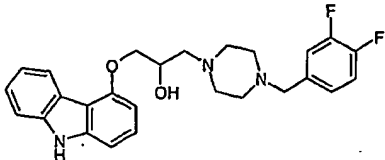
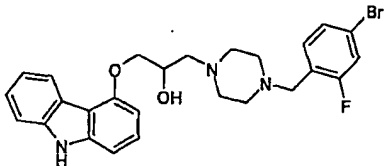
Numa mistura de 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-piperazin-1-ilpropan-2-ol (0,5 g 1,54 mmol) em THF (10 mL), foram adicionadas de 2 a 3 gotas de ácido acético glacial, seguido por 5-nitrofurfural (0,325 g, 2,3 mmol). À solução acima Na(OAc)₃BH (0,98 g, 4,6 mmol) foi adicionado cuidadosamente em temperatura ambiente e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 6 horas. Subseqüentemente, a mistura reacional foi diluída com diclorometano (50 mL), lavada com água e solução se salmoura. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro,

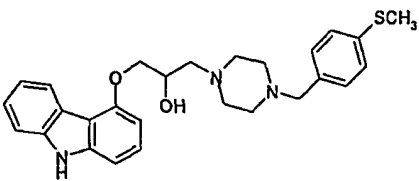
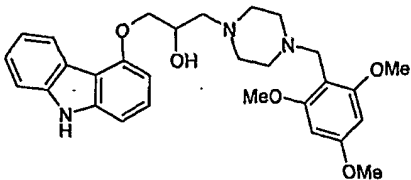
concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel usando diclorometano/MeOH (9:1) para produzir o composto título como um sólido de coloração amarela (0,2 g, 29% de rendimento) com p.f. de 54 a 59 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,40-2,65 (m, 6H), 2,70-2,80 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 4,20-4,25 (m, 1H), 4,27-4,34 (m, 2H) 6,49 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,20-7,50 (m, 5H), 8,27 (s, 1H) e 8,30 (d, 1H, J = 8 Hz). EM m/z: 451 (M+1).

Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o procedimento dado no exemplo 26.

27	p.f.: 70 a 75 °C 	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.20-2.50 (m, 6H), 2.52-2.82 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 4.20-4.36 (m, 3H), 6.67 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.87 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.20-7.41 (rn, 4H), 7.80 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 8.10 (s, 1H) e 8.26 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 466.9 (M+).
28	p.f.: 57 a 62 °C	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.60-3.00 (m, 10H), 3.92 (s, 2H), 4.20-4.24 (m, 1H), 4.32-4.36 (m, 3H), 6.68

		(d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.44 (m, 5H), 7.73 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 8.12 (s, 1H), e 8.24 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz). EM m/z: 422.8 M^+).
29	p.f. = 51 a 56 °C 	RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.15-0.35 (m, 2H), 0.60 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 1.43 (s, 1H), 2.05 (s, 2H), 2.47 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 2.51-3.30 (m, 8H), 4.22 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 4.29 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz), 4.37 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.67 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.50 (m, 4H), 8.16 (s, 1H) e 8.24 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz). EM m/z: 380.1 (M^+).
30	p.f.: 64 a 69 °C	RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 2.40-3.10 (m, 10H), 3.70-3.73 (m, 6H), 3.81 (s, 2H), 4.00-4.30 (m,

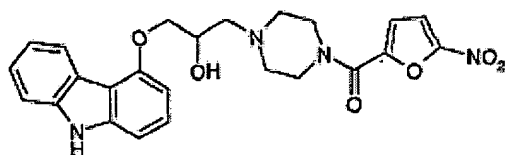
		3H), 6.20-6.60 (m, 2H), 6.68 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.83 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.90-7.20 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.23 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 9.92 (s, 1H) e 11.29 (s, 1H). EM m/z: 476,4 (M+1)
31	p.f.: 50 a 55 °C 	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.05 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 2.40-2.80 (m, 4H), 2.80-3.30 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 5.20-5.75 (m, 3H), 6.62 (d, 2H, $J = 2.0$ Hz), 6.90-7.50 (m, 7H), 8.18 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.30 (s, 1H) e 9.92 (s, 1H). EM m/z: 452.0 (M+1).
32	P.f.: 68 a 70 °C 	RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 1.20-1,40 (m, 2H), 2,25-2,75 (m, 6H), 3,20 - 3,70 (m, 6H), 4,00 - 4,25 (m, 3H), 4,50 (s, 1H), 6.67 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.21 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz),

		11.25 (s, 1H). EM m/z: 513.1 (M+1).
33	P.f.: 69 a 71 °C 	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 1.00-1.25 (m, 2H), 2.25-2.90 (m, 7H), 3.30-3.75 (m, 6H), 4.10-4.30 (m, 3H), 5.00 (s, 1H), 6.67 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.10-7.25 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 6H), 7.44 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 11.25 (s, 1H). EM m/z: 462.2 (M+1).
34	P.f: 119 a 122 °C 	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 2.50-3.20 (m, 8H), 3.30-3.60 (m, 2H), 3.83 (s, 9H), 4.10-4.40 (m, 5H), 6.13 (s, 2H), 6.62 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.20-7.60 (m, 3H), 8.18 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.32 (s, 1H), 11.20 (s, 1H). EM m/z: 506.2 (M+1).

Exemplo 35:

Síntese de 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{4-(5-nitro-2-furoil)piperazin-1-il}propan-2-ol

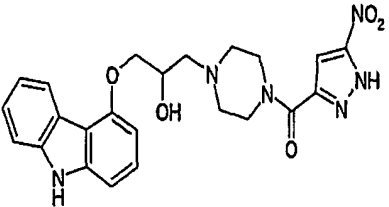
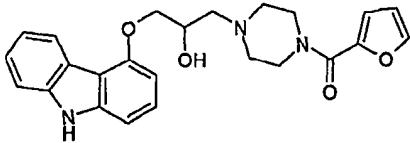
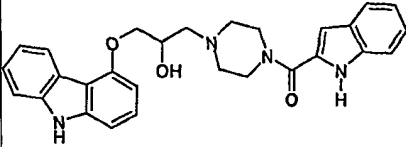
5

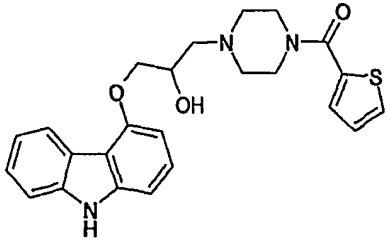


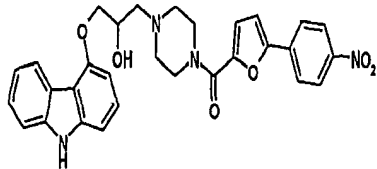
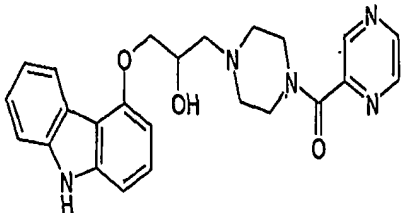
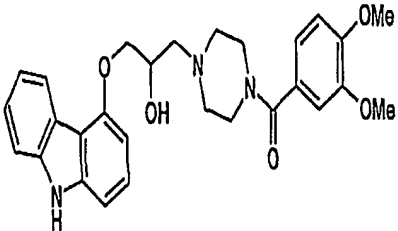
Numa solução de ácido 5-nitrofurônico (1,56 g, 9,9 mmol) em DMF (30 mL) foi adicionado DIPEA (4,3 mL, 24,8 mmol), EDCI (3,18 g, 16,5 mmol), HOBT (0,44 g, 3,3 mmol) seguido pelo 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-piperazin-1-ilpropan-2-ol (2,7 g, 8,3 mmol, preparado seguindo o procedimento descrito acima no passo II, exemplo 26). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas e foi diluída com DCM (100 mL), lavada com água e solução de salmoura. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel, usando hexano/EtOAc (4:6) para produzir o composto título como um sólido de cor amarela (2,0 g, 50% de rendimento) com p.f.: 178 a 181 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 2,30-2,60 (m, 4H), 2,67-2,69 (m, 2H), 3,63-3,69 (m, 4H), 4,13-4,21 (m, 3H), 5,08 (s, 1H), 6,69 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,14 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,24-7,36 (m, 3H), 7,44 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 8,22 (d, 1H, 8,0 Hz) e 11,25 (s, 1H), EM m/z: 464,8 (M+1).

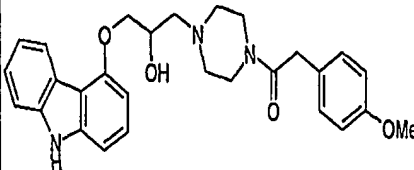
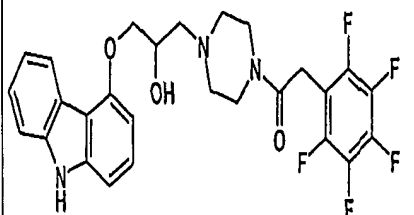
Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o procedimento dado no exemplo 35

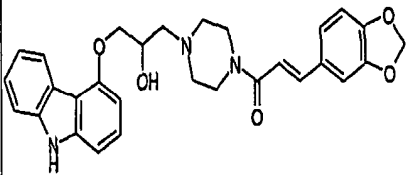
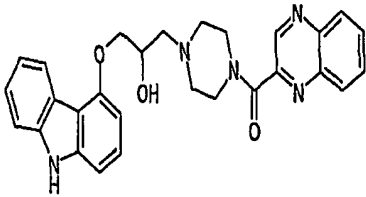
Exemplo	Estrutura	Dados analíticos
36	P.f.: 140 a 144 °C	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 2.51-2.53

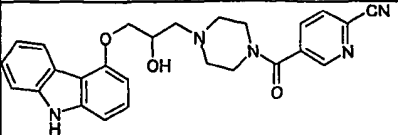
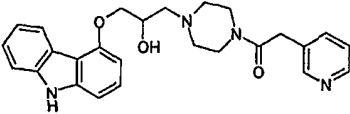
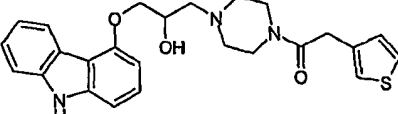
		(m, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.10-4.22 (m, 4H), 5.20 (s, 1H), 6.69 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.07 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.50 (m, 4H), 8.23 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz) e 11.25 (s, 1H). EM m/z: 465.1 (M+1).
37	P.f.: 85,1 a 89,1 °C 	RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.58-2.63 (m, 2H), 2.70-2.82 (m, 4H), 3.75-4.05 (m, 4H), 4.20-4.40 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.02 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 7.07 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.45 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H) e 8.26 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz). EM m/z: 420.4 (M+1).
38	P.f: 215 a 218 °C 	RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.51-2.57 (m, 4H), 2.58-2.60 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 4H), 4.05-4.25 (m, 3H), 5.09

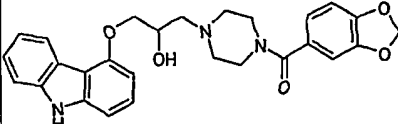
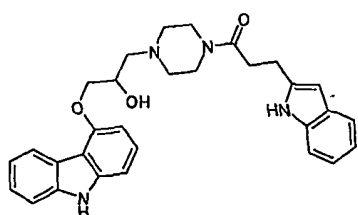
		(s, 1H), 6.70 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 11.25 (s, 1H) e 11.57 (s, 1H). EM m/z: 469.1 (M+1).
39	P.f.: 80 a 83 °C 	RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.59 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 2.70-2.90 (m, 4H), 3.35 (s, 1H), 3.70-3.90 (m, 4H), 4.20-4.40 (m, 3H), 6.69 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.60-7.20 (m, 2H), 7.21-7.50 (m, 6H), 8.12 (s, 1H) e 8.25 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 436.1 (M+1).
40	P.f.: 101 a 104 °C	RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.51-2.70 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 4H), 3.75-4.20 (m, 4H), 4.25-4.50 (m, 3H), 6.69 (d, 1H, J =

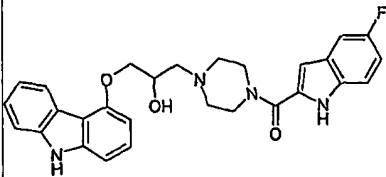
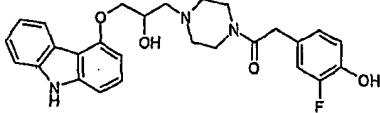
		8.0 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.05-7.20 (m, 2H), 7.21-7.50 (m, 4H), 7.81 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 8.15 (s, 1H), e 8.20-8.40 (m, 3H). EM m/z: 541.1 (M+1).
41		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 2.40-2.80 (m, 6H), 3.50-3.80 (m, 4H), 3.90-4.30 (m, 3H), 5.15 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.69 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.11-7.17 (rn, 1H), 7.20-7.40 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.83 (s, 1H), 8.23 (d, 1H J = 8.0 Hz) e 11.26 (s, 1H). EM m/z: 432.1 M++1).
42	P. f.: 98 a 101 °C 	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 2.40-2.65 (m, 4H), 2.74-2.75 (m, 4H), 3.68-3.72 (m, 2H), 3.90-3.91 (m, 6H), 4.23-4.40 (m, 3H), 6.68 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.86 (d, 1H, J

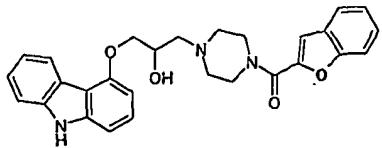
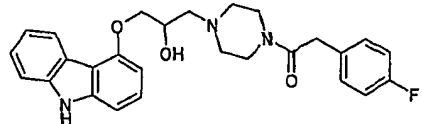
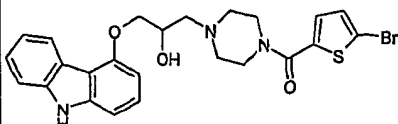
		= 8.0 Hz), 6.98-7.00 (m, 2H), 7.06 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.20-7.40 (m, 4H), 8.13 (s, 1H) e 8.25 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 490.0 (M++1).
43	P.f.: 166 a 169 °C 	RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.34-2.37 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 3H), 2.60-2.73 (m, 3H), 3.49 (s, 4H), 3.67-3.72 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.20-4.30 (m, 3H), 6.66 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.12-7.43 (m, 6H), 8.13 (s, 1H) e 8.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 474.0 (M+).
44	P.f.: 93 a 96 °C 	RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.45-2.70 (m, 2H), 2.73-2.82 (m, 4H), 3.60-3.65 (m, 6H), 4.25-4.40 (m, 3H), 6.69 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.20-7.45 (m, 4H), 8.11

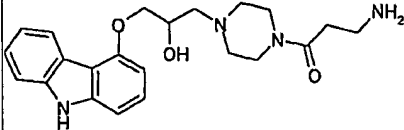
		(s, 1H) e 8.25 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 533.9 (M+).
45	P.f.: 90 a 93 °C 	RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.40-2.65 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 4H), 3.65-3.95 (m, 4H), 4.23-4.40 (m, 3H), 6.00 (s, 2H), 6.65-6.75 (m, 2H), 6.80 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.98-7.10 (m, 3H), 7.23-7.42 (m, 4H), 7.61 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 8.13 (s, 1H) e 8.26 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 499.9 (M+).
46	P.f.: 89 a 92 °C 	1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.60-3.00 (m, 6H), 3.80-4.10 (m, 4H), 4.20 - 4.45 (m, 3H), 6.69 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.23 - 7.41 (m, 4H), 7.80-7.87 (m, 2H), 8.00-8.16 (m, 3H), 8.25 (d, 1H, J = 8.0 Hz) e 9.20 (s, 1H). EM m/z: 481.9 (M+).

47	P.f.: 92 a 95 °C 	RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.54- 2.86 (m, 6H), 3.21 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.84-3.90 (m, 2H), 4.22-4.37 (m, 3H), 6.68 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.20-7.45 (m, 4H), 7.77 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.85-7.91 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz) e 8.75 (s, 1H). EM m/z: 455.9 (M⁺).
49	P.f.: 62 a 65 °C 	RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.35-2.80 (m, 6H), 3.45-3.64 (m, 2H), 3.66-3.75 (m, 4H), 4.20-4.32 (m, 3H), 6.66 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.20-7.41 (m, 5H), 7.60-7.63 (m, 1H), 8.20-8.25 (m, 2H) e 8.47-8.54 (m, 2H). EM m/z: 445.0 (M⁺).
49		RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.35-2.65 (m, 4H), 3.17-3.20 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 6H),

		4.10-4.20 (m, 3H), 5.00 (s, 1H), 6.70 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.99 (d, 1H $J = 8.0$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.12-7.50 (m, 6H), 8.23 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 11.29 (s, 1H). EM m/z: 450.5 (M+1).
50	P.f.: 70 a 73 °C 	RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.50-2.70 (m, 4H), 2.75-2.85 (m, 4H), 3.50-3.80 (m, 4H), 4.25-4.40 (m, 4H), 6.00 (s, 2H), 6.67 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.70-6.80 (m, 1H), 6.85-7.10 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.25-7.50 (m, 4H), 8.18 (s, 1H), 8.30-8.40 (m, 2H), EM m/z: 474.1 (M+1).
51	P.f.: 112 a 114 °C 	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.25- 2.60 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 3H), 2.85-3.10 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 3.25-3.60 (m, 4H), 4.00-4.25 (m, 3H), 5.10 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.80-7.25 (m,

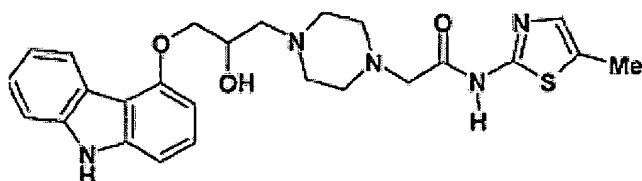
		5H), 7.25-7.40 (m, 3H), 7.45-7.65 (m, 2H), 8.21 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 10.76 (s, 1H), 11.23 (s, 1H). EM m/z: 497.2 (M+1).
52	P.f.: 243 a 2466 °C 	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.40-2.80 (m, 6H), 3.50-3.90 (m, 4H), 4.10-4.40 (m, 3H), 5.07 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.60-6.80 (m, 2H), 7.10-7.25 (m, 3H), 7.26-7.60 (m, 5H), 8.24 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 486.5 (M+1).
53	P.f.: 111 a 113 °C 	RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.30-2.60 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 4H), 3.50 (s, 1H), 3.70-3.90 (m, 4H), 4.20-4.50 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 6.67 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.75-7.20 (m, 4H), 7.25-7.50 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 478.2 (M+1).
54	P.f.: 93 a 96 °C	RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.80-

		3.30 (m, 6H), 4.00-4.50 (m, 7H), 4.57 (s, 1H), 6.64 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.06 d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.20-7.50 (m, 7H), 7.52 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 470.1 (M+).
55	P.f.: 79 a 81 °C 	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.25-2.60 (m, 4H), 2.65-2.70 (m, 2H), 3.30-3.60 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 4.10-4.25 (m, 3H), 5.02 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.00-7.20 (m, 4H), 7.25-7.45 (m, 3H), 7.44 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 11.24 (s, 1H). EM m/z: 462.1 (M+).
56	P.f.: 78 a 80 °C 	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 2.60-3.25 (m, 4H), 4.02-4.25 (m, 4H), 4.30-4.75 (m, 3H), 4.89 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 6.98-7.20 (m,

		4H), 7.25-7.50 (m, 3H), 8.10-8.20 (m, 2H), 12.60 (s, 1H). EM m/z: 516.0 (M+1).
57		RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.50-2.80 (m, 2H), 2.85-3.10 (m, 4H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.30-3.75 (m, 6H), 4.10-4.30 (rn, 3H), 6.72 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.25-7.39 (m, 2H), 7.47 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 11.30 (s, 1H). EM m/z: 397.2 (M+1).

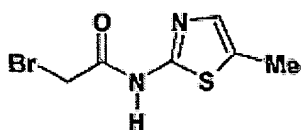
Exemplo 58: Síntese de 2-{4-[3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-2-hidroxipropil]-piperazin-1-il}-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida

5



Passo 1: Preparação do 2-bromo-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida

10

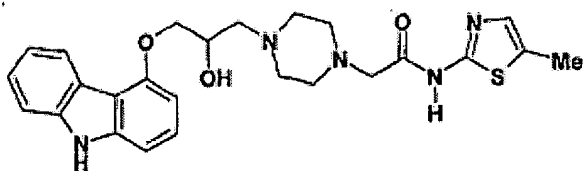


Numa solução de 2-amino-5-metiltiazol (1 g, 8,75 mmol) em diclorometano (56 mL) esfriada até 0 0C, foi adicionado

brometo de bromoacetila (0,9 mL, 10,5 mmol) e TEA (1,83 mL, 13,1 mmol) gota a gota, simultaneamente e com agitação na mesma temperatura por 1 hora. A mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada com água e solução de salmoura. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada para produzir 1,6 g (78% de rendimento) de composto bruto como um sólido branco-sujo.

Passo 2:

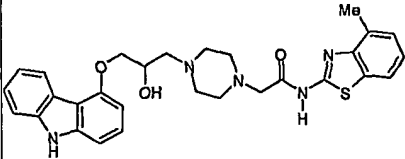
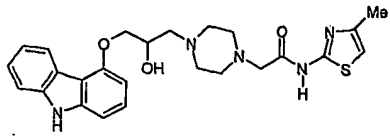
Preparação de 2-{4-[3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-2-hidroxi-1-propil]piperazin-1-il}-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida

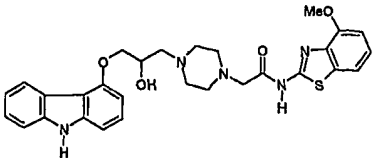
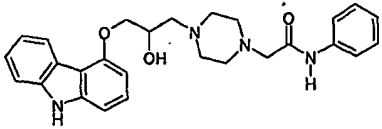


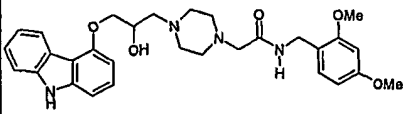
Numa solução de 2-bromo-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida (preparada seguindo o procedimento descrito no passo I, exemplo 58, 0,2 g, 0,92 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado NaI (0,06 g, 0,38 mmol) e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, subseqüentemente K₂CO₃ (0,05 g, 0,38 mmol) foi adicionado e a agitação continuou por mais 10 a 15 minutos. À solução acima, 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-piperazin-1-ilpropan-2-ol (preparado seguindo o procedimento descrito no passo II, exemplo 26, 0,25 g, 0,76 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado gota a gota, seguido por TEA (0,32 mL, 2,3 mmol) e o acima foi agitado em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura reacional foi, a seguir, concentrada e diluída com EtOAc (50 mL), lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel usando

diclorometano/MeOH (9,2:0,8) para produzir o composto título como um sólido higroscópico de cor amarela (0,152 g, 42% de rendimento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,42 (s, 3H), 2,51-3,00 (m, 10H), 3,26 (s, 2H), 4,23-4,36 (m, 3H), 5 6,68 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,27-7,42 (m, 3H), 8,20 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz) e 10,16 (s, 1H), EM m/z: 480,1 (M+1).

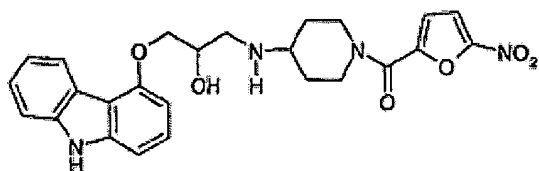
Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o procedimento dado no exemplo 58.

59	P.f.: 224 a 226 °C 	RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.40-2.80 (m, 13H), 3.33 (s, 2H), 4.10-4.25 (m, 3H) 4.98 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.43 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.23 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 11.24 (s, 1H) e 12.20 (s, 1H). EM m/z: 530.2 (M+1).
60		RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.31 (s, 3H), 2.80-3.20 (m, 4H), 3.20-3.60 (m, 8H), 4.20-4.40 (m, 3H), 4.50-4.70 (brs, 1H), 6.68-6.72 (m, 2H), 7.08 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.15 (s, 1H), 7.70-

		7.80 (m, 3H), 7.40 (s, 1H) e 8.28 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 480.2 (M+1).
61	P.f.: 289 a 292 °C 	RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 2.90-3.25 (m, 4H), 3.30-3.75 (m, 8H), 3.91 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.71 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.09-7.36 (m, 5H), 7.46 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 11.30 (s, 1H e 12,31 (s, 1H). EM m/z: 546,2 (M+1).
62	P.f.: 69 a 71 °C 	RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 2.50-2.90 (m, 10H), 3.17 (s, 2H), 3.65 (s, 1H), 4.20-4.40 (m, 3H), 6.69 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.90-7.20 (m, 3H), 7.25-7.42 (m, 5H), 7.58 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 8.13 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 9.09 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), e 12.31 (s, 1H). EM m/z: 459.2 (M+1).
63		RMN 1H (400 MHz, CDCl3) δ (ppm): 2.40-2.75 (m, 6),

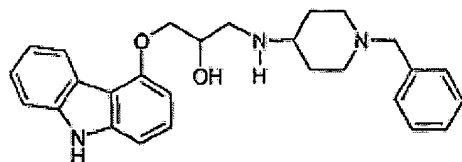
		2.80-2.90 (m, 6H), 2.95-3.20 (m, 2H), 3.60-4.10 (m, 6H), 4.25-4.65 (m, 3H), 6.25-6.50 (m, 2H), 6.51-6.75 (m, 1H), 7.00-7.50 (m, 5H), 8.20-8.30 (m, 1H) e 8.60 (s, 1H). EM m/z: 533.2 (M+).
--	---	--

Exemplo 64: Síntese de 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{[1-(5-nitro-2-furoil)piperidin-4-il]amino}propan-2-ol



5

Passo 1: Preparação de 3-[(1-benzilpiperidin-4-il)amino]-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol



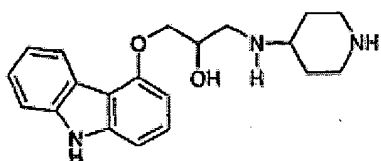
10

Numa solução de 4-(2,3-epoxipropóxi)-carbazol (1 g, 4,1 mmol) em THF (30 mL) esfriada até 5 a 10 °C, foi adicionado LiClO₄ (0,44 g, 4,1 mmol) e a mistura reacional foi agitada por 15 minutos. 4-amino-1-benzilpiperidina (1,26 mL, 6,2 mmol) foi adicionada gota a gota na mistura reacional acima em temperatura ambiente e a agitação continuou por 12 horas. À mistura reacional 50 mL de NH₄Cl saturado foi adicionado e a agitação continuou por 5 minutos, subsequêntemente a solução foi extraída com diclorometano (100 mL), lavada com água e solução de salmoura. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada para produzir o composto bruto como uma pasta

de cor marrom clara. O composto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando DCM/MeOH (7:3) para produzir o composto título como um sólido de cor amarelo pálido (1,2 g, 65% de rendimento).

5 Passo 2:

Preparação de 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-(piperidin-4-ilamino)propan-2-ol



10

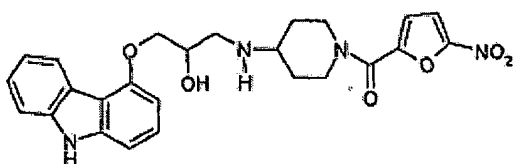
Numa solução de 3-[(1-benzilpiperidin-4-il)amino]-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol (preparada seguindo o procedimento descrito no passo I, exemplo 64, 0,5 g, 1,16 mmol) em metanol (100 mL) foi adicionado Pd/C a 10% (0,15 g) num frasco agitador Parr de 500 mL. O frasco foi evacuado e uma pressão de 40 psi de H₂ foi aplicada e agitado por 10 horas. A mistura reacional foi filtrada num leito de celite (2,0 g) e a solução resultante foi concentrada para produzir o composto bruto como uma pasta de cor marrom pálido. O composto bruto foi triturado com hexano (2 x 20 mL) para produzir o composto requerido como um sólido de cor amarelo pálido (0,31 g, 87% de rendimento).

15

20

Passo 3: Preparação de 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{[1-(5-nitro-2-furoil)piperidin-4-il]amino}propan-2-ol

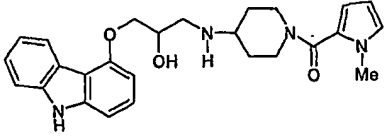
25

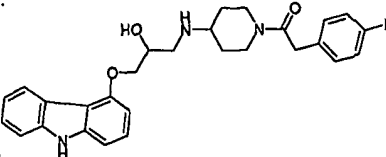
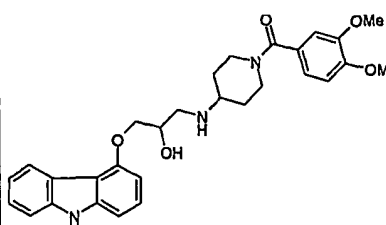


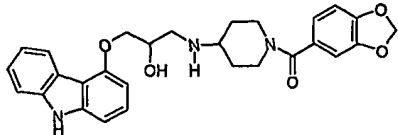
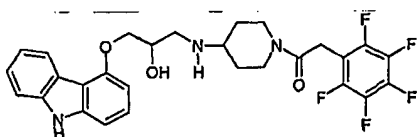
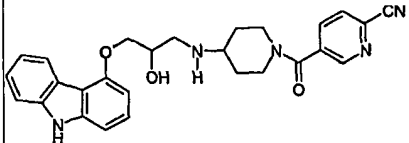
30

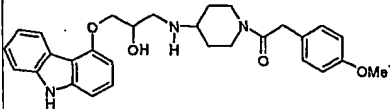
Numa solução de ácido 5-nitrofuróico (0,14 g, 0,88 mmol) em DMF (6 mL) foi adicionado TEA (0,17 mL, 1,2 mmol),

- EDCI (0,2 g, 1,0 mmol), HOBt (0,031 g, 0,23 mmol), seguido por 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-(piperidin-4-ilamino)propan-2-ol (0,2 g, 0,6 mmol, preparado seguindo o procedimento descrito no passo II, exemplo 64). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas e foi diluída com DCM (25 mL), lavada com água e solução de salmoura. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel usando DCM/MeOH (9,5:0,5) para produzir o composto título como uma pasta de coloração vermelha (45 mg, 32% de rendimento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,20-1,80 (m, 3H), 1,90-2,30 (m, 2H), 2,50-3,60 (m, 6H), 4,00-4,60 (m, 3H), 6,72 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,90-7,60 (m, 6H), 7,77 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 8,22 (d, 1H, J = 8,0 Hz) e 11,30 (s, 1H). EM m/z: 478,1 (M⁺).
- Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o procedimento dado no exemplo 64.

65		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 1.00-1.40 (m, 5H), 1.75-1.80 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.95-3.10 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 4.10-4.20 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 6.22 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.85 (s, 1H), 7.00-7.15 (m, 2H), 7.25-7.40 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 8.0 Hz) e 11.26 (s, 1H). EM m/z: 447.2 (M+1).
----	---	---

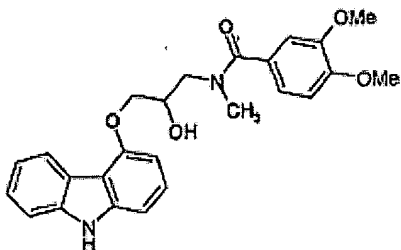
66	P.f.: 79 a 82 °C 	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.84-0.89 (m, 1H), 1.00-1.35 (m, 3H), 1.80-1.95 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.90-3.15 (m, 3H), 3.79 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 4.20-4.30 (m, 3H), 4.46 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.95-7.20 (m, 3H), 7.15-7.45 (m, 5H), 8.14 (s, 1H) e 8.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 475.2 (M⁺).
67	P.f.: 102 a 105 °C 	RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.25- 1.60 (m, 2H), 1.80-2.15 (m, 2H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.85-3.25 (m, 6H), 3.85-3.95 (m, 6H), 4.25-4.35 (m, 3H), 6.68 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.96 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.20-7.45 (m, 4H) e 8.24 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 404.0 (M⁺ + 1).
68	P.f.: 88 a 90 °C	RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 1.20-1,40 m, 3H), 1,75 - 2,20 (m, 4H), 2,70 - 3,20 (m, 4H), 4,00 - 4,40

		(m, 4H), 6,07 (s, 2H), 6.68 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.70-7.10 (m, 3H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 4H), 7.44 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 11.24 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 488.1 (M+).
69	P.f.: 80 a 83 °C 	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 1.90-2.25 (m, 2H), 2.50-2.75 (m, 2H), 3.10-3.40 (m, 4H), 3.75-4.25 (m, 3H), 4.30-4.50 (m, 5H), 6.71 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.00-7.25 (m, 2H), 7.26-7.40 (m, 2H), 7.46 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.60-7.80 (m, 2H), 8.21 (d, 1H, J = 8.0 Hz). EM m/z: 546.0 (M-1).
70	P.f.: 89 a 92 °C 	RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 1.25-1.50 (m, 2H), 1.75-2.05 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.00-3.25 (m, 3H), 3.40-3.60 (m, 1H), 4.10-4.40 (m, 4H), 5.30 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.00-7.25 (m, 2H), 7.30-7.40 (m,

		2H), 7.44 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.05 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.07-8.14 (m, 1H), 8.20 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.76 (s, 1H), 11.25 (s, 1H). EM m/z: 468.1 (M-1).
71	P.f.: 54 a 57 °C 	RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 1.10-1.50 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 1H), 2.50-2.80 (m, 1H), 2.90-3.30 (m, 3H), 3.50-3.90 (m, 5H), 3.95-4.10 (m, 1H), 4.20-4.60 (m, 4H), 6.68 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.86 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 11.28 (s, 1H). EM m/z: 486.1 (M-1).

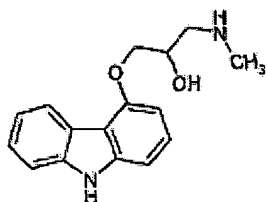
Exemplo 72: Síntese de N-[3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-2-hidroxi-1-propil]-3,4-dimetóxi-N-metilbenzamida

5



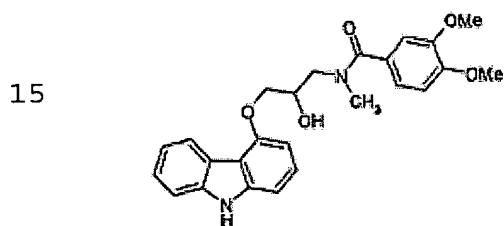
Preparação de 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-(metilamino)propan-2-ol

10



Numa solução de 4-(2,3-epoxipropóxi)carbazol (1 g, 4,18 mmol) em THF (10 mL) esfriada até 0 °C foi adicionado LiClO₄ (0,445 g, 4,18 mmol) seguido por 11 % p/p de metilamina em THF (12 mL, 41,8 mmol) e a mistura reacional
 5 foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. À mistura reacional 30 mL de NH₄Cl saturado foi adicionado e foi agitado por 5 minutos, a seguir a solução foi extraída com diclorometano (100 mL), lavada com água e solução de salmoura. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro e
 10 concentrada para produzir (0,9 g, 80%) do composto bruto como uma pasta de coloração amarelo pálido).

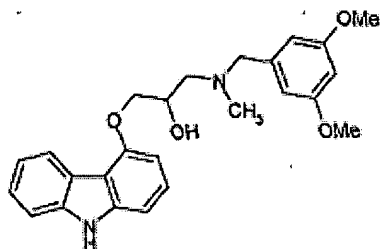
Passo 2: Preparação de N-[3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-2-hidroxi-propil]-3,4-dimetóxi-N-metilbenzamida



Numa solução de ácido 3,4-dimetoxibenzóico (0,2 g, 1,11 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado DIPEA (0,48 mL, 2,8
 20 mmol), EDCI (0,355 g, 1,85 mmol), HOBt (0,05 g, 0,37 mmol) seguido por 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-(metilamino)propan-2-ol (0,25 g, 0,925 mmol) preparado seguindo o procedimento descrito acima no passo I, exemplo 72. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas e foi diluída com DCM
 25 (50 mL), lavada com água e solução de salmoura. A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro e concentrada. O composto bruto foi seco em Na₂SO₄ anidro, concentrado. O composto bruto foi purificado por dissolução em diclorometano (3 mL) e por precipitação pela adição de éter
 30 diisopropílico (5 mL) e hexano (10 mL). O sólido branco

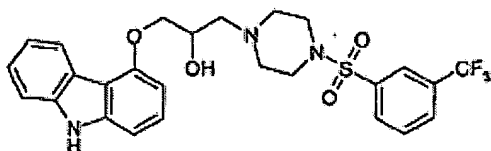
resultante foi filtrado e seco para produzir o composto desejado (0,15 g, 38%) com p.f. de 77 a 80 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,10-3,40 (m, 3H), 3,70-4,10 (m, 7H), 4,07 (s, 1H), 4,20-4,25 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,90-7,15 (m, 4H), 7,20-7,49 (m, 3H), 8,17 (s, 1H), 8,30 (s, 1H). EM m/z: 435,0 (M⁺).

Exemplo 73: Síntese de 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[3,5-dimetoxibenzil-(metil)amino]propan-2-ol



A reação de 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-(metilamino)propan-2-ol (0,20 g, 0,74 mmol) com 3,5-dimetoxibenzaldeído (0,185 g, 1,11 mmol) na presença de 2 a 3 gotas de ácido acético glacial e Na(OAc)3BH (0,157 g, 0,578 mmol) seguindo o procedimento similar àquele descrito no exemplo 26, produziu o composto como uma pasta de cor marrom (0,045 g, 13% de rendimento) com RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 2,25 (s, 3H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,65 (s, 6H), 4,10-4,13 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,49 (d, 2H, J = 1,6 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,43 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 11,23 (s, 1H). EM m/z: 421,0 (M+1).

Exemplo 74: Síntese de 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(3-trifluorometilfenilsulfonil)piperazin-1-il]propan-2-ol



10

15

20

Exemplo	Estrutura	Dados analíticos
75	P.f.: 183 - 185 °C	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.40-2.80 (m, 8H), 2.85-3.10 (m, 4H), 4.07 (s, 3H), 4.98 (s, 1H), 6.61 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.00-7.20 (m, 2H), 7.22 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 7.31 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.0

		Hz), 7.86 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 8.10-8.30 (m, 3H), 11.22 (s, 1H). EM m/z: 508.1
--	--	--

É perceptível que em qualquer uma das reações acima mencionadas, qualquer grupo reativo na molécula do substrato pode ser protegido de acordo com a prática química convencional. Grupos protetores adequados em qualquer uma das reações acima mencionadas são aqueles
5 usados convencionalmente na técnica. Os métodos de formação e remoção de tais grupos protetores são aqueles métodos convencionais apropriados para a molécula ser protegida. Grupos protetores são removidos sob condições as quais não
10 afetam a porção remanescente da molécula.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis são preparados pela reação do composto de fórmula (I) com de 1 a 10 equivalentes de uma base, tal como hidróxido de sódio, metóxido de sódio, hidreto de sódio, t-butóxido de
15 potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de magnésio e semelhantes, em solventes como éter, tetraidrofurano, metanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, etanol, etc. Misturas de solventes podem ser usadas. Bases orgânicas tais como dietanolamina, α -feniletilamina, benzilamina,
20 piperidina, morfolina, piridina, hidroxietilpirrolidina, hidroxietilpiperidina, colina, guanidina e semelhantes, amônia ou sais de amônio substituídos, sais de alumínio. Aminoácidos tais como glicina, alanina, cisteína, lisina, arginina, fenilalanina, etc. podem ser usados para a
25 preparação de sais de aminoácidos. Alternativamente, sais de adição de ácido, onde quer que seja aplicável, são

preparados pelo tratamento com ácidos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maléico, ácido salicílico, ácido hidroxinaftóico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido succínico, ácido benzóico, ácido benzenossulfônico, ácido tartárico, ácido oxálico e semelhantes em solventes como acetato de etila, éter, alcoóis, acetona, tetraidrofurano, dioxano, etc.

10 Misturas de solventes também podem ser usadas.

Deve ser notado que os compostos da invenção podem conter grupos que podem existir em formas tautoméricas, e embora uma forma seja nomeada, descrita, demonstrada e/ou reivindicada aqui, todas as formas tautoméricas são

15 tencionadas para serem inerentemente incluídas em tal nome, descrição, demonstração e/ou reivindicação.

Os estereoisômeros dos compostos formando parte dessa invenção podem ser preparados pelo uso dos reagentes nas suas formas enantioméricas individuais como foi o presente

20 caso. 4-hidroxicarbazol no tratamento com (S)-(+)-epicloridrina produziu (R)-(-)-4-(2,3-epoxipropóxi)carbazol, o qual na reação com a respectiva amina produziu o isômero R puro (exemplo 24). Semelhantemente, o uso do (R)-(-)epicloridrina sob

25 condições similares resultou no isômero S (exemplo 25).

Os estereoisômeros dos compostos também podem ser feitos pela efetuação da reação na presença de reagentes ou catalisadores nas suas formas enantioméricas individuais ou pela separação da mistura de estereoisômeros por métodos

30 convencionais. Alguns dos métodos preferidos incluem o uso

de resolução microbiana, a resolução dos sais diastereoisoméricos formados com ácidos quirais tais como ácido mandélico, ácido canforsulfônico, ácido tartárico, ácido lático e semelhantes, onde quer que seja aplicável ou
5 pelo uso de bases quirais tais como brucina, alcalóides de chinchona, seus derivados e semelhantes. Métodos comumente usados são compilados por Jaques et al em "Enantiomers, Racemates and Resolution" (Wiley Interscience, 1981).

Promedicamentos dos compostos de fórmula (I) são
10 também contemplados por essa invenção. Um promedicamento é um composto ativo ou inativo que é modificado quimicamente através da ação fisiológica *in vivo*, tal como na hidrólise, metabolismo e semelhantes, num composto dessa invenção após a administração do promedicamento a um paciente. A
15 adequabilidade e as técnicas envolvidas em fazer e usar promedicamentos são bem conhecidas pelas pessoas versadas na técnica.

Vários polimorfos dos compostos de fórmula geral (I), formando parte dessa invenção, podem ser preparados pela
20 cristalização dos compostos de fórmula (I) sob diferentes condições. Por exemplo, o uso de solventes comumente usados diferentes, ou de suas misturas para recristalização; cristalizações em diferentes temperaturas; vários modos de esfriamento, variando de um resfriamento muito rápido até
25 muito lento durante as cristalizações. Através do aquecimento ou da fundição dos compostos, seguido pelo esfriamento gradual ou imediato, uma pessoa também pode obter polimorfos. A presença de polimorfos pode ser determinada por espectroscopia de RMN de sonda sólida, por
30 espectroscopia por IV, por calorimetria de varredura

diferencial e por difração de raio-X em pó ou outras tais técnicas.

A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica contendo um ou mais dos compostos de fórmula
5 geral (I) conforme definido acima, seus derivados, análogos, formas tautoméricas, estereoisômeros, polimorfos, hidratos, metabólitos, promedicamentos, sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos farmaceuticamente aceitáveis juntamente com os veículos, diluentes e
10 semelhantes farmaceuticamente empregados usuais, úteis para o tratamento e/ou prevenção de câncer, caquexia de câncer e doenças inflamatórias incluindo doenças imunológicas.

A composição farmacêutica pode estar nas formas normalmente empregadas, tais como comprimidos, cápsulas,
15 pós, xaropes, soluções, suspensões e semelhantes, podem conter flavorizantes, adoçantes, etc. em veículos ou diluentes sólidos ou líquidos adequados, ou em meio estéril adequado para formar soluções ou suspensões injetáveis. As composições podem ser preparadas por processos conhecidos
20 na técnica. A quantidade de ingrediente ativo na composição pode ser menor do que 70% em peso. Tais composições tipicamente contêm de 1 a 25%, preferivelmente de 1 a 15% em peso do composto ativo, o restante da composição sendo veículos, diluentes, excipientes ou solventes
25 farmaceuticamente aceitáveis.

Veículos farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem enchimentos ou diluentes sólidos e soluções orgânicas ou aquosas estéreis. O composto ativo estará presente em tais composições farmacêuticas nas quantidades
30 suficientes para proporcionar a dosagem desejada na faixa

conforme descrito acima. Dessa forma, para administração oral, os compostos podem ser combinados com veículo ou diluente sólido ou líquido adequado para formar cápsulas, comprimidos, pós, xaropes, soluções, suspensões e semelhantes. As composições farmacêuticas podem, caso desejado, conter componentes adicionais tais como flavorizantes, adoçantes, excipientes e semelhantes. Para administração parenteral, os compostos podem ser combinados com meio orgânico ou aquoso estéril para formar soluções ou suspensões injetáveis. Por exemplo, soluções em óleo de sésamo ou de amendoim, propilenoglicol aquoso e semelhantes podem ser usados, assim como soluções aquosas de sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis solúveis em água ou sais de metais alcalinos ou alcalino-terrosos dos compostos. As soluções injetáveis preparadas dessa forma podem, dessa forma, ser administradas intravenosamente, intraperitonealmente, subcutaneamente ou intramuscularmente, com administração intramuscular sendo preferida em humanos.

As composições farmacêuticas da invenção são eficazes para abaixar os níveis de IL-6, através da inibição da STAT3, conforme mostrado pelos testes *in vitro*. As composições farmacêuticas da presente invenção também são eficazes no tratamento e/ou prevenção de câncer, de caquexia de câncer e de doenças inflamatórias incluindo doenças imunológicas. Geralmente, a dose eficaz para tratar uma condição particular num paciente pode ser prontamente determinada e ajustada pelo clínico durante o tratamento para aliviar os sintomas da condição ou doença. De um modo geral, uma dose diária de composto ativo na faixa de cerca

de 0,01 até 1.000 mg/Kg de peso corporal é apropriada para a administração para obter resultados eficazes. A dose diária pode ser administrada numa dose individual ou dividida em várias doses. Em alguns casos, dependendo da
5 resposta individual, pode ser necessário desviar à montante ou à jusante da dose diária inicialmente prescrita. Preparações farmacêuticas típicas normalmente contêm de cerca de 0,2 até cerca de 500 mg de composto ativo de fórmula I e/ou seus sais ou solvatos farmaceuticamente
10 aceitáveis por dose.

Enquanto os compostos da invenção podem ser administrados como o agente farmacêutico ativo individual, eles também podem ser usados juntamente com um ou mais compostos da invenção ou outros agentes. Quando
15 administrados como uma combinação, os agentes terapêuticos podem ser formulados como composições separadas que são dadas ao mesmo tempo ou em momentos diferentes, ou os agentes terapêuticos podem ser dados como uma composição individual. Dessa forma, compostos da presente invenção
20 podem ser usados no tratamento de câncer como uma monoterapia naquelas células cancerígenas, as quais têm STAT-3 constitutivamente ativa; ou também em combinação daqueles inibidores da pSTAT3 com outros agentes citotóxicos clinicamente relevantes ou inibidores de
25 transdução de sinal não-citotóxicos.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade eficaz" se refere àquela quantidade de um composto ou mistura de compostos de fórmula (I) que é suficiente para efetuar o tratamento, conforme definido
30 abaixo, quando administrado sozinho ou em combinação com

outras terapias para um animal necessitado de tal tratamento. Mais especificamente, é aquela quantidade que é suficiente para reduzir as citocinas tais como IL-6, através da inibição da pSTAT3, e para tratar doenças inflamatórias incluindo doenças imunológicas, câncer e caquexia de câncer.

O termo "animal", conforme aqui utilizado, é tencinado para incluir todos os mamíferos, e particularmente humanos. Tais animais são também referidos aqui como indivíduos ou pacientes necessitados de tratamento. A quantidade terapeuticamente eficaz irá variar dependendo do indivíduo e da condição de doença sendo tratada, do peso e da idade do indivíduo, da severidade da condição de doença, do composto particular de fórmula (I) escolhido, do regime de dose a ser seguido, da escolha do tempo da administração, do modo de administração e semelhantes, todos os quais podendo ser prontamente determinados por uma pessoa normalmente versada na técnica.

O termo "tratamento" ou "tratando" significa qualquer tratamento de uma doença num mamífero, incluindo:

- a) prevenção da doença, isto é, fazendo com que os sintomas clínicos da doença não se desenvolvam;
- b) inibição da doença, isto é, a redução ou interrupção do desenvolvimento de sintomas clínicos; e/ou
- c) alívio da doença, isto é, causar a regressão dos sintomas clínicos.

A partir da descrição precedente, uma pessoa versada na técnica pode facilmente determinar as características essenciais dessa invenção, e sem sair do seu espírito e

escopo, pode fazer várias alterações e modificações da invenção para adaptá-la para vários usos e condições.

A presente invenção é fornecida pelos exemplos dados abaixo, os quais são proporcionados somente a título de
5 ilustração, e não devem ser considerados como limitantes do escopo da invenção. Variações e alterações, as quais são óbvias para uma pessoa versada na técnica, são tencionadas para estarem dentro do escopo e da natureza da invenção, as quais são definidas nas reivindicações em anexo.

10 Métodos experimentais anticâncer

Varredura anticâncer

Fármacos experimentais são varridos para a atividade anticâncer em três linhagens celulares para os seus valores de GI50, TGI e LC50 (usando cinco concentrações para cada
15 composto). As linhagens celulares são mantidas em DMEM contendo 10% de soro bovino fetal. Placas de microtitulação de 96 poços são inoculadas com células em 100 µL por 24 horas a 37 °C, 5% de CO₂, 95% de ar e 100% de umidade relativa. 5.000 Células de HCT116/poço, 5.000 células
20 NCIH460/poço e 5.000 células U251/poço são plaqueadas. Uma placa separada com essas linhagens celulares também é inoculada para determinar a viabilidade celular antes da adição dos compostos (To), (ver Tabela I).

Adição de fármacos experimentais:

25 Após 24 horas de incubação, fármacos experimentais são adicionados nas placas de 96 poços. Cada placa contém uma das linhagens celulares acima e as seguintes em triplicata: cinco concentrações diferentes (0,01, 0,1, 1, 10 e 100 µM) de quatro compostos diferentes, diluições apropriadas de um
30 padrão citotóxico e poços de controle (não-tratados). Os

compostos são dissolvidos em DMSO para fazer soluções estoque de 20 mM no dia da adição de fármaco e congelados a -20 °C. Diluições em série dessas soluções estoque de 20 mM são feitas em meio de crescimento completo de forma que 100
5 µL dessas soluções de fármaco em meio, de concentrações finais se igualando a 0,01, 0,1, 1, 10 e 100 µM podem ser adicionadas às células em triplicata. Fármacos padrões cuja atividade anticâncer foi bem documentada e os quais são regularmente usados são Doxorubicina e SAHA, (Ver Tabela
10 I).

Medição do ponto final:

Para a medição de T₀, 24 horas após a semeadura das células, 10 µL de solução de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT) por poço são adicionados e
15 a incubação é executada por 3 horas a 37 °C, 5% de CO₂, 95% de ar e 100% de umidade relativa, protegido da luz. As células incubadas com os compostos por 48 horas são tratadas de modo semelhante, exceto com a adição de 20 µL de solução MTT por poço e uma incubação subsequente sob as
20 mesmas condições. Depois de 3 horas de incubação MTT, os conteúdos dos poços são aspirados cuidadosamente depois da adição de 150 µL de DMSO por poço. As placas são agitadas para assegurar a solução dos cristais de formazan em DMSO e a absorvância foi medida a 570 nm, (Ver Tabela I).

25 Cálculo de GI₅₀, TGI e LC₅₀:

O crescimento porcentual é calculado para cada concentração do composto em relação aos poços de controle e de medição zero (T₀): viabilidade exatamente antes da adição do composto). Se um valor de OD do poço teste for

maior do que a medição T0 para aquela linhagem celular % de crescimento = (teste - zero)/(controle - zero) x 100.

Se um valor de OD do poço de teste for menor do que a medição T0 para aquela linhagem celular, então a % de crescimento = (teste - zero)/zero x 100.

Delineando a % de crescimento versus a concentração de fármaco experimental, GI50 é a concentração requerida para diminuir a % de crescimento em 50%; TGI é a concentração requerida para diminuir a % de crescimento por 100% e LC50 é a concentração requerida para reduzir a % de crescimento em 150% (ver Tabela I).

Tabela I:

Exemplo Nº	NCIH460			HCT116			MDAMB-231 / U 251			média GI ₅₀
	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀	
1	0.78	18	62	8.5	39	79	5	9.8	60	4.8
3	27	54	80	7	36	72	55	77	>100	29.7
4	18	47	80	32	57	82	34	59	84	28.0
6	10	42	75	>100	>100	>100	>100	>100	>100	10.5
8	15	45	75	5.8	22	90	5	50	>100	8.6
15	>100	>100	>100	>100	>100	>100	8	>100	>100	8
19	7.5	35	70.5	27	52	79	51.5	67	85	28.67
23	0.79	35	70	18	47	77	1	10	65	6.6
24	0.76	53	67	8.3	53	80	18	51	79	9
25	0.67	55	68	5.6	48	79	13	49	81	6.4
26	2	22	70	30	48	68	30	85	>100	20.7
27	45	98	>100	30	60	90	2.8	48	>100	25.93
30	30	60	90	25	72	84	2.5	9	70	19.17
31	35	90	65	38	66	92	4	7	10	25.67
35	0.8	7.5	60	6	42	85	3	>100	>100	3.27
59	9.5	>100	>100	>100	>100	>100	47	>100	>100	28.25
60	24	61	85	26	62	100	>100	>100	>100	25.00
66	14	54	79	26	49	84	15	48	77	18.33
70	23	50	78	5	23	67	3.5	8.9	57	10.5

Protocolo para medir a IL-6 em sobrenadantes de cultura

A linhagem celular de câncer de pulmão humana (NCIH 460) é usada para a medição da IL-6. 5.000 células/poço foram semeadas em placas de 96 poços e incubadas num incubador de CO₂ a 37 °C por 24 horas. Depois de 24 horas de incubação, os meios de todos os poços foram completamente removidos e adicionados 100 µL de DMEM fresco contendo FCS 10%. 100 µL de diferentes concentrações do fármaco foram adicionados e incubados por 5 horas numa incubadora de CO₂ a 37 °C. Depois de 5 horas de incubação, os sobrenadantes foram coletados e estocados a -80 °C. A concentração de IL-6 no sobrenadante foi medida usando o kit de ELISA e o valor de IC₅₀ do composto foi determinado a partir da curva de dose-resposta (ver Tabela II).

Tabela II:

Exemplo	Inibição de IL-6 (%)			IC ₅₀ (µM)
	0,1 µM	1 µM	10 µM	
1	45,71	55,29	-	5
23	-	-	29,28	24
24	-	-	-	Sem atividade
25	35,96	50,87	-	0,78
35	-	45,03	80,42	-

15 Análise de Western blot para determinar a inibição de pSTAT3 em linhagens celulares de câncer de ovário (SKOV-3) e de próstata (DU 145).

A análise de Western blot foi efetuada conforme descrito por Kammer W et.al (J Biol Chem 271, 23634-23637, e J Biol Chem 273, 31222- 31229). Resumidamente, 60 µg do extrato celular inteiro foram solubilizados em tampão Laemmeli (Tris/HCl 50 mM, pH 6,8, SDS 2%, glicerol 10%, DTT

1 mM, coquetel inibidor de protease 1x, SET-3 (Calbiochem), orto-vanadato de sódio 1 mM) ebulido por 5 a 10 minutos, e separado num gel de SDS acrilamida de 10 ou 12%. Depois da transferência de proteína, as membranas de nitrocelulose foram bloqueadas em tampão de bloqueio por 2 horas (TBS 1 x, Tween-20 0,1%, BSA 5%). As membranas foram incubadas por ~ 20 horas em tampão de bloqueio contendo os anticorpos STAT3 P-Tyr705 (Santa Cruz Biotech), STAT3 (H-190, Santa Cruz Biotech) e Actina (C-2, Santa Cruz Biotech) numa diluição de 1:300. A detecção foi efetuada com IgG anti-camundongo/anti-coelho conjugada com HRP (Santa Cruz Biotech) numa diluição de 1:3.000 por 1 hora.

A visualização foi efetuada usando um kit de detecção por quimiluminescência intensificada (Amersham). Ver os diagramas em anexo: Figuras 1 e 2.

Ensaio de imunossorbência ligado à enzima (ELISA) para medir os níveis de pSTAT3 em linhagens de células HepG2.

O ensaio foi efetuado baseando-se no protocolo descrito pelo fabricante, como no kit de ELISA da R&D System (DuoSet IC, No. Cat: DYC 1799-2). Resumidamente, o ensaio foi efetuado como tal.

Preparação da placa/procedimento do ensaio:

A anticorpo de captura foi diluído até uma concentração de trabalho de 2,0 µg/mL em PBS. 100 µL/poço do anticorpo foram usados para revestimento usando uma microplaca de 96 poços; a placa foi fechada e incubada de um dia para o outro em temperatura ambiente. Depois de lavar os poços da placa com tampão de lavagem, eles foram bloqueados usando diluente reagente (300 µL) e incubados por de 1 a 2 horas. As placas foram prontas depois de 2

a 3 lavagens com tampão de lavagem. Os extratos nucleares das células HepG2 foram coletados como pelo protocolo dos fabricantes. O volume foi feito para 30 μ L usando tampão de lise B depois da adição de 3 μ L de biotina rotulada como oligonucleotídeo até 50 μ g do extrato nuclear, num tubo de centrífuga estéril. As amostras foram, a seguir, incubadas em temperatura ambiente por cerca de 30 minutos, 3 μ L de oligonucleotídeo não-marcado foram usados para a determinação da especificidade por competição. 200 μ L do diluente reagente foram adicionados em cada amostra e misturados suavemente. A partir das amostras acima, 100 μ L foram adicionados em cada poço, a placa foi fechada e incubada por 2 horas em temperatura ambiente. Depois da lavagem da placa com tampão de lavagem, 100 μ L do anticorpo estreptavidina-HRP foram adicionados em cada poço e incubados em temperatura ambiente por 20 minutos no escuro. 100 μ L do substrato TMB foram usados para detecção, depois de lavar a placa 5 vezes com tampão de lavagem. A reação foi interrompida pela adição de 50 μ L de solução de parada em cada poço e a OD foi determinada usando um leitor de microplacas a 450 nm.

Os resultados revelaram que os exemplos 1 e 25 funcional através da inibição da pSTAT3 (ver os diagramas em anexo: Figuras 1 e 2).

25 Método para a atividade anti-câncer *in vivo* usando o modelo de xenoenxerto

Os experimentos foram executados usando camundongos SCID (imunodeficiência combinada severa) atímicos fêmeas de 6 a 8 semanas de idade. Os camundongos foram mantidos em espaços de fluxo laminar (alojados em gaiolas

individualmente ventiladas) em temperatura e umidade constantes. Eles tiveram livre acesso a alimentos e água. Os tumores foram obtidos da ATCC e mantidos por passagens s. c. de fragmentos de tumor (cerca de 2 x 2 x 2 mm) em camundongos saudáveis de acordo com os procedimentos reportados padrões. Cada grupo experimental incluiu de seis a oito camundongos com tumores bilaterais. Os tumores foram implantados no dia 0, e o crescimento tumoral foi acompanhado por medições bissemanais de diâmetros de tumor com um paquímetro Vernier. O volume tumoral (VT) foi calculado de acordo com a seguinte fórmula: $VT (mm^3) = \frac{d^2 \times D}{2}$, onde d e D são o diâmetro mais curto e o diâmetro mais longo do tumor, respectivamente. O tratamento com fármaco se iniciou quando os tumores foram tão somente mensuráveis (VT médio = 150 a 200 mm³).

Todos os compostos de teste/fármacos padrões foram distribuídos por alimentação forçada num volume de 10 mL/Kg. Os fármacos foram administrados em cada dia para uma dose única num período de 21 dias. Os camundongos de controle foram tratados com o solvente/veículo do fármaco. O tamanho do tumor é medido em todos os dias alternados e o peso corporal é registrado diariamente. Um tratamento pós-fármaco é também considerado por 30 mais dias depois da interrupção da dosagem para demonstrar a eficácia.

A eficácia do composto foi avaliada por vários parâmetros, como:

- a) Inibição do volume tumoral (TVI): um valor de TVI maior do que 80% é indicativo dos compostos ativos.
- b) T/C% é outro indicador para a atividade. Um T/C de 20% reproduzível é considerado como terapeuticamente ativo.

c) Log da morte celular (LCK): um valor de LCK maior do que 1 é indicativo dos compostos ativos.

d) Volume de tumor relativo (RTV); paragem do tumor e da % do volume tumoral são também considerados como parâmetros adicionais valiosos para avaliação.

e) Efeitos tóxicos do tratamento de fármaco foram avaliados pela % de perda de peso corporal.

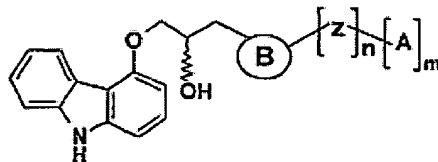
f) A toxicidade letal foi definida como qualquer morte em grupos tratados ocorrendo antes de qualquer morte do controle. Os camundongos foram inspecionados diariamente quanto à mortalidade e quanto aos sinais clínicos tóxicos.

Resultados do estudo de xenoenxerto:

O composto do exemplo 1 apresentou boa atividade anti-câncer *in vivo*, com a inibição da IL-6 e o mecanismo de ação foi através da inibição da pSTAT3. Ele apresentou 52% de inibição contra o modelo de xenoenxerto NCI H460. Isso nos encorajou o análogo o composto do exemplo 1 e nós sintetizamos compostos dos exemplos 24 e 25 e os verificamos quanto a atividade anti-câncer *in vivo* usando o modelo de xenoenxerto NCI H460. (Ver os diagramas em anexo: Figura 3). Esses estudos revelaram que o composto do exemplo 24 apresentou uma boa atividade anti-câncer; o composto do exemplo 25 apresentou uma boa atividade anticâncer, uma inibição da IL-6 muito boa e também ele opera através da inibição da pSTAT3; além disso, nos compostos dos exemplos 24 e 25, nenhuma perda de peso corporal foi observada (ver diagramas associados: Figura 4).

REIVINDICAÇÕES

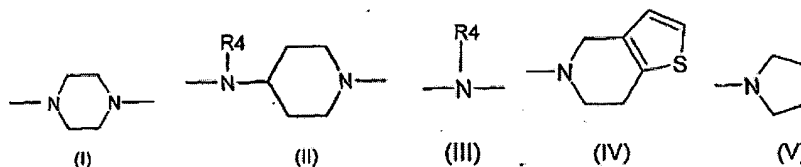
1. Composto heterocíclico caracterizado pelo fato de ter a fórmula geral (I), como inibidores da pSTAT3/IL-6,



(I)

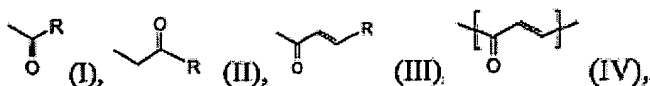
seus derivados análogos, formas tautoméricas, estereoisômeros, polimorfos, hidratos, solvatos, sais e composições farmacologicamente aceitáveis seus,

onde B representa grupos substituídos ou não-substituídos selecionados de



e R_4 representa hidrogênio, alquil e benzil,

em que Z representa $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}=\text{O}$,



e R representa CH_2 , CH_3 e NH ,

em que n é um número inteiro selecionado de 0 a 2,

em que A representa hidrogênio, grupos alcóxi selecionados de grupos alcóxi (C_1 - C_4) lineares ou ramificados compreendendo de metóxi, etóxi, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi e semelhantes; grupos substituídos ou não-substituídos selecionados de grupos aril compreendendo fenil, naftil, benzil e semelhantes; grupos aralquil compreendendo benzil e semelhantes, os quais são opcionalmente substituídos; grupos arilóxi selecionados de fenóxi, naftóxi e semelhantes, os quais são opcionalmente substituídos; grupos heteroaril compreendendo piridil,

tienil, furil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, tiadiazolil, imidazolil, oxadiazolil, triazolil, tetrazolil, pirimidinil, pirazinil, pirazolil, indolil, indolinil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzimidazolil, 5 benzodioxolil, benzopirazinil e semelhantes, os quais são opcionalmente substituídos; grupos heterocíclicos compreendendo pirrolidinil, N-metilpirrolidinil, tiazolidinil, oxazolidinil, morfolinil, tiomorfolinil, piperidinil, piperazinil e semelhantes, os quais são 10 opcionalmente substituídos; grupos cicloalquil compreendendo ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil e semelhantes, os quais são opcionalmente substituídos; grupos heterociclílicos compreendendo pirrolidinil, tiazolidinil, oxazolidinil, morfolinil, tiomorfolinil, 15 piperidinil, piperazinil e semelhantes, os quais são opcionalmente substituídos,

em que m é um número inteiro selecionado de 0 a 1,

além disso A , o qual é um anel cíclico, representa sistemas de anéis de 5 a 10 membros substituídos ou não- 20 substituídos, e os anéis são monocíclicos ou bicíclicos, saturados ou parcialmente saturados ou aromáticos contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de O, S e N e semelhantes,

o anel A é opcionalmente substituído com 25 halogênios, hidroxila, nitro, ciano, azido, nitroso, amino, amidino, hidrazina, formil, grupos alquil, tal como metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil e semelhantes; aril, cicloalquil, grupos alcóxi, compreendendo metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi e semelhantes; grupos arilóxi 30 compreendendo fenóxi, naftóxi e semelhantes; aralquil (por

exemplo, benzil), aralcóxi (por exemplo, benzilóxi), acil, aciloxiacil, carboalcóxi (por exemplo, acilóxi), carboxialquil (por exemplo, ésteres), carboxamido, aminocarbonil, carbonil, alquilenodióxi, heterociclíl, grupos heteroaril compreendendo piridil, tienil, furil, 5 pirrolil, oxazolil, tiazolil, tiadiazolil, imidazolil, oxadiazolil, triazolil, tetrazolil, pirimidinil, pirazinil, pirazolil, indolil, indolinil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzimidazolil, benzodioxolil, benzopirazinil e semelhantes; heteroaralquil, 10 heteroarilóxi, heteroaralcóxi, monoalquilamino, dialquilamino, acilamino, alcoxicarbonil, ariloxicarbonil, alquilsulfonil, arilsulfonil, alquilsulfinil, arilsulfinil, alquiltio, ariltio, sulfanil, sulfinil, sulfonil, sulfamoil, tiol, grupos alcoxialquil, ácidos carboxílicos e 15 seus derivados, além disso, os substituintes são ainda substituídos por grupos tais como nitro e halogênios.

2. Composto heterocíclico, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado 20 de um grupo consistindo de:

1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[(2,4-dimetoxibenzil)-amino]propan-2-ol;

1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{[2-(4-metilfenóxi)etil]amino}propan-2-ol;

25 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-piperazin-1-ilpropan-2-ol;

1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-(6,7-diidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)propan-2-ol;

1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[benzil(metil)amino]propan-2-ol;

30

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3-pirrolidin-1-ilpropan-2-ol;

3- [(4-benzilpiperazin-1-il)] -1- (9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol;

5 1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- (3,4,5-trimetoxifenil)propan-2-ol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- { [(1R) -1-feniletíl] amino}propan-2-ol;

10 1- (4-acetilpiperazin-1-il) -3- (9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol;

4- [2-hidróxi-3- (9H-carbazol-4-ilóxi)propil]piperazino-1-carboxilato de t-butíla;

3- [(1-benzilpiperidin-4-il) amino] -1- (9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol;

15 2- [(3- (9H-carbazol-4-ilóxi) -2-hidroxipropil) amino] -4-nitrofenol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- (ciclopropilamino)propan-2-ol;

20 1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [(4,6-dimetilpirimidin-2-il) amino]propan-2-ol;

Ácido 4- { [(3- (9H-carbazol-4-ilóxi) -2-hidroxipropil) amino] metil} benzóico;

1- [4- (1,3-benzodioxol-5-ilmetil) piperazin-1-il] -3- (9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol;

25 1- [benzil-2,4- (dimetoxibenzil) amino] -3- (9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol;

1- (1H-benzimidazol-2-ilamino) -3- (9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol;

30 3- (9H-carbazol-4-ilóxi) -1- [(5-mercapto-1,3,4-tiadiazol-2-il) amino]propan-2-ol;

3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-1-{[5-(2-furil)-1H-pirazol-3-il] amino}propan-2-ol;

3-(9H-carbazol-4-ilóxi)-1-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilamino)propan-2-ol;

5 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-benzilaminopropan-2-ol;

(2R)-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[(2,4-dimetoxibenzil) amino]propan-2-ol;

(2S)-1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[(2,4-dimetóxi-benzil) amino]propan-2-ol;

10 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{4-[(5-nitro-2-furil)metil]piperazin-1-il}propan-2-ol;

1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{4-[(5-nitro-2-tienil)metil]piperazin-1-il}propan-2-ol;

15 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{4-[(tiazol-2-il)metil]piperazin-1-il}propan-2-ol;

1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(3,5-dimetoxibenzil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

20 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(3,4-difluorobenzil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(4-bromo-2-fluorobenzil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

25 1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(4-metiltiobenzil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-[4-(2,4,6-trimetoxibenzil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

1-(9H-carbazol-4-ilóxi)-3-{4-(5-nitro-2-furoil)piperazin-1-il}propan-2-ol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [4- (5-nitro-1H-pirazol-3-carbonil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [4- (2-furoil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

5 1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [4- (1H-indol-2-carbonil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [4- (tiofeno-2-carbonil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

10 1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- {4- [5- (4-nitrofenil) -2-furoil]piperazin-1-il}propan-2-ol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [4- (pirazino-2-carbonil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [4- (3,4-dimetoxibenzoil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

15 1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- {4- [(4-metoxifenil)acetil]piperazin-1-il}propan-2-ol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [4- (pentafluorofenil)acetilpiperazin-1-il]propan-2-ol;

20 1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- {4- [(2E)-3- (1,3-benzodioxol-5-il)acrilol]piperazin-1-il}propan-2-ol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [4- (quinoxalino-2-carbonil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [4- (6-cianonicotino-3-carbonil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

25 1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [4- (piridin-3-ilacetil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [4- (tiofen-3-ilacetil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

30 1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [4- (1,3-benzodioxol-5-ilcarbonil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- {4- [3- (1H-indol-2-carbonil)propanoil]piperazin-1-il}propan-2-ol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [4- (4-flúor-1H-indol-2-carbonil)piperazin-1-il]propan-2-ol;

5 1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [4- (3-flúor-4-hidroxifenil)acetilpiperazin-1-il]propan-2-ol;

3- [4- (1-benzofuran-2-ilcarbonil)piperazin-1-il] -1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -propan-2-ol;

10 1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [4- (4-fluorfenil)acetilpiperazin-1-il]propan-2-ol;

3- [4- (5-bromotiofeno-2-carbonil)piperazin-1-il] -1- (9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol;

3- [4- (3-aminopropanoil)piperazin-1-il] -1- (9H-carbazol-4-ilóxi)propan-2-ol;

15 2- {4- [3- (9H-carbazol-4-ilóxi) -2-hidroxipropil] -piperazin-1-il} -N- (5-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida;

2- {4- [3- (9H-carbazol-4-ilóxi) -2-hidroxipropil] -piperazin-1-il} -N- (4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

20 2- {4- [3- (9H-carbazol-4-ilóxi) -2-hidroxipropil] -piperazin-1-il} -N- (4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida;

2- {4- [3- (9H-carbazol-4-ilóxi) -2-hidroxipropil] -piperazin-1-il} -N- (4-metóxi-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

2- {4- [3- (9H-carbazol-4-ilóxi) -2-hidroxipropil] -piperazin-1-il} -N-fenilacetamida;

25 2- {4- [3- (9H-carbazol-4-ilóxi) -2-hidroxipropil] -piperazin-1-il} -N- (2,4-dimetoxibenzil)acetamida;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- { [1- (5-nitro-2-furoil)piperidin-4-il] amino}propan-2-ol;

30 1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- { [1- (1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)piperidin-4-il] amino}propan-2-ol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- { [1- (4-
fluorofenil) acetil) piperidin-4-il] amino} propan-2-ol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- { [1- (3,4-
dimetoxibenzoil) piperidin-4-il] amino} propan-2-ol;

5 3- { [1- (1,3-Benzodioxol-5-ilcarbonil) piperidin-4-
il] amino} -1- (9H-carbazol-4-ilóxi) propan-2-ol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- { [1-
(pentafluorofenil) acetilpiperidin-4-il] amino} propan-2-ol;

10 1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- { [1- (6-cianonicotino-3-
carbonil) piperidin-4-il] amino} propan-2-ol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- { [1- (4-
metoxifenilacetil) piperidin-4-il] amino} propan-2-ol;

N- [3- (9H-carbazol-4-ilóxi) -2-hidroxipropil] -3,4-
dimetóxi-N-metillbenzamida;

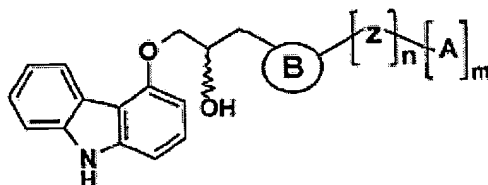
15 1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [3,5-
dimetoxibenzil (metil) amino] propan-2-ol;

1- (9H-carbazol-4-ilóxi) -3- [4- (3-
trifluorometilfenilsulfonil) piperazin-1-il] propan-2-ol e

20 3- [4- (4-acetilfenilsulfonil) piperazin-1-il] -1- (9H-
carbazol-4-ilóxi) propan-2-ol.

3. Composto racêmico de fórmula (I), caracterizado
pelo fato de que A é um anel 2,4-dimetoxifenil, m é 1, Z é
-CH₂, n é 1, B é -NH e seus sais farmaceuticamente
aceitáveis.

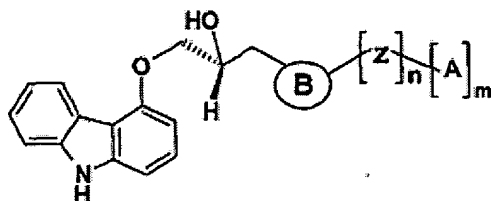
25



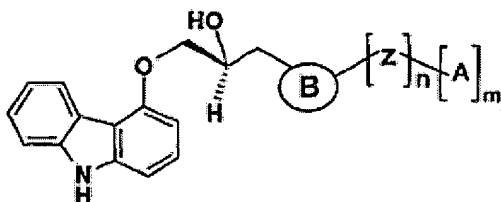
(I)

4. Composto de fórmula (I), caracterizado pelo fato
30 de que A é um anel 2,4-dimetoxifenil, m é 1, Z é -CH₂, n é

1, B é -NH, a configuração no centro quiral é R e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.



5. Composto de fórmula (I), caracterizado pelo fato de que A é um anel 2,4-dimetoxifenil, m é 1, Z é -CH₂, n é 1, B é -NH, a configuração no centro quiral é S e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.



6. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto de fórmula (I) da reivindicação 1, como um ingrediente ativo juntamente com um veículo, diluente, excipiente ou solvato farmacêuticamente aceitável.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a referida composição está na forma de um comprimido, cápsula, pó, xarope, solução, aerossol ou suspensão.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a quantidade do composto da reivindicação 1 na composição é menor do que 70% em peso.

9. Método para reduzir as concentrações plasmáticas de IL-6, caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto de

acordo com a reivindicação 1 para o mamífero necessitado de tal tratamento.

10. Método de tratamento de doenças inflamatórias incluindo doenças imunológicas, particularmente aquelas mediadas pelas citocinas tais como IL-6, através da inibição da pSTAT3, caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1, ao mamífero necessitado disso.

11. Método de profilaxia ou tratamento de doenças auto-imunes, distúrbios neurológicos, doenças inflamatórias tais como artrite reumatóide, psoríase, glomerulonefrite, doença de Castelman, perda óssea, hipercalcemia, edema; choque séptico, choque tóxico, mieloma múltiplo, pancreatite, câncer, caquexia de câncer; osteoporose, anemia, leucemia, diabetes, doenças hepáticas, doença do intestino inflamatória, neuropatia, nefrite, sarcoma de Kaposi, hepatite, colite, endometriose e infecção num mamífero, caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma quantidade eficaz de um composto da reivindicação 1 ao mamífero necessitado disso.

12. Método para o tratamento de um câncer como uma monoterapia naquelas células cancerígenas, caracterizado pelo fato de ter pSTAT3 constitutivamente ativo.

13. Método para o tratamento de câncer, caracterizado pelo fato de ser pela combinação desses inibidores da pSTAT3 com outros agentes citotóxicos clinicamente relevantes ou inibidores de transdução de sinal não-citotóxico.

14. Método, caracterizado pelo fato de ser de profilaxia, tratamento e/ou prevenção de câncer, e caquexia de câncer.

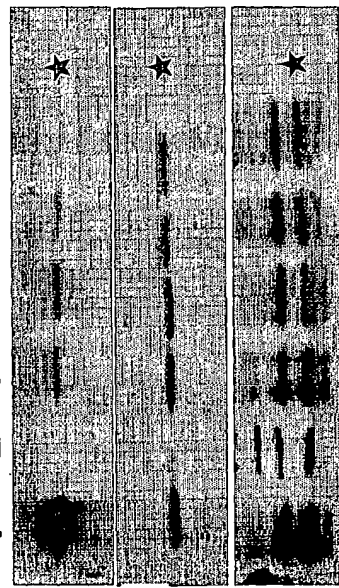
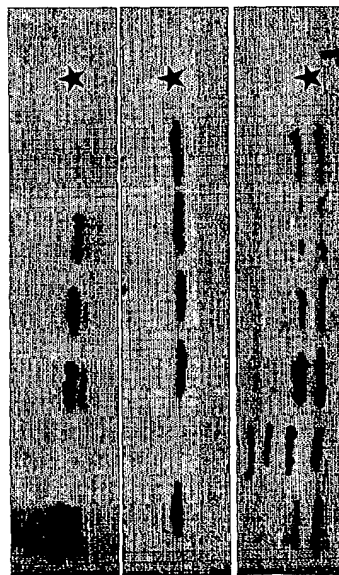
Figura 1

Inibição da pSTAT3 em células DU-145 usando o Exemplo 1
(tratamento de 4 horas)

Exemplo 1M)

Exemplo 25M)

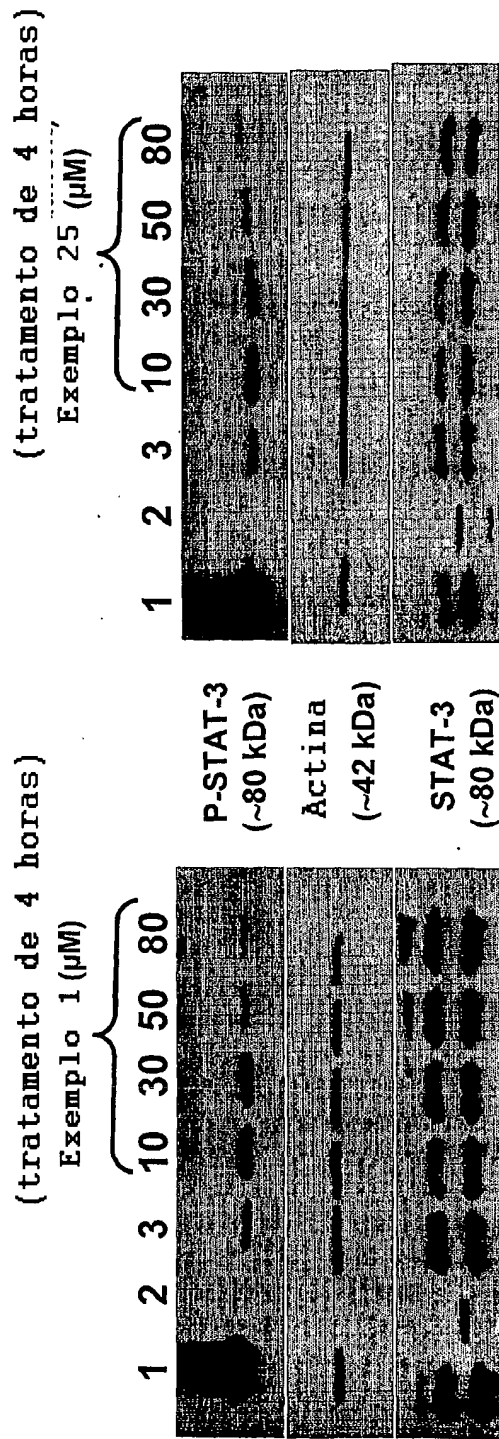
1 2 3 10 30 50 80



1. Induzido (10ng/ml IL-6)
2. Raia marcadora
3. Controle (níveis endógenos)
- ★ Sem proteína (citotóxico)

Figura 2

Inibição da pSTAT-3 em células SKOV-3 usando o Exemplo 1



1. Induzido (10ng/ml IL-6)

2. Raia marcadora

3. Controle (níveis endógenos)

Figura 3

Estudo de xenozerto: avaliação da atividade anti-câncer dos Exemplos 24 e 25 em camundongos SCID com tumor NCI-H460

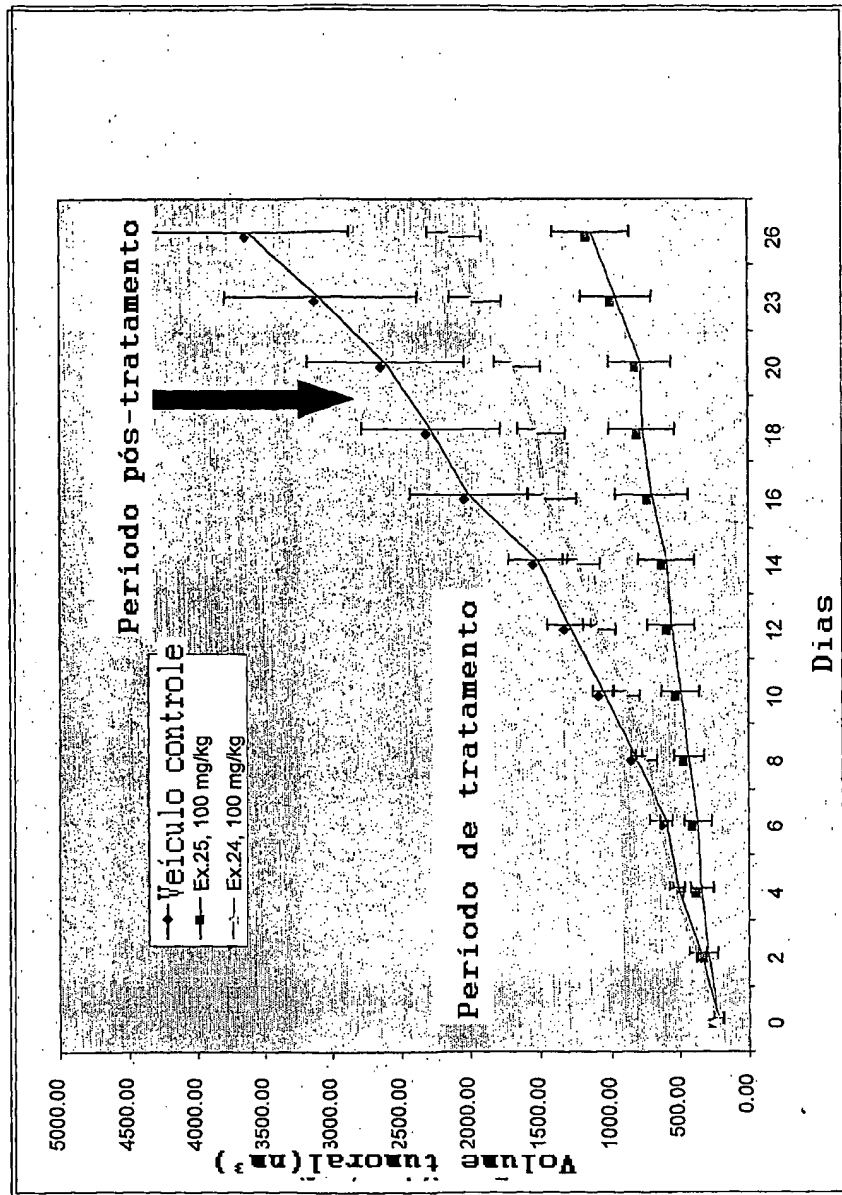
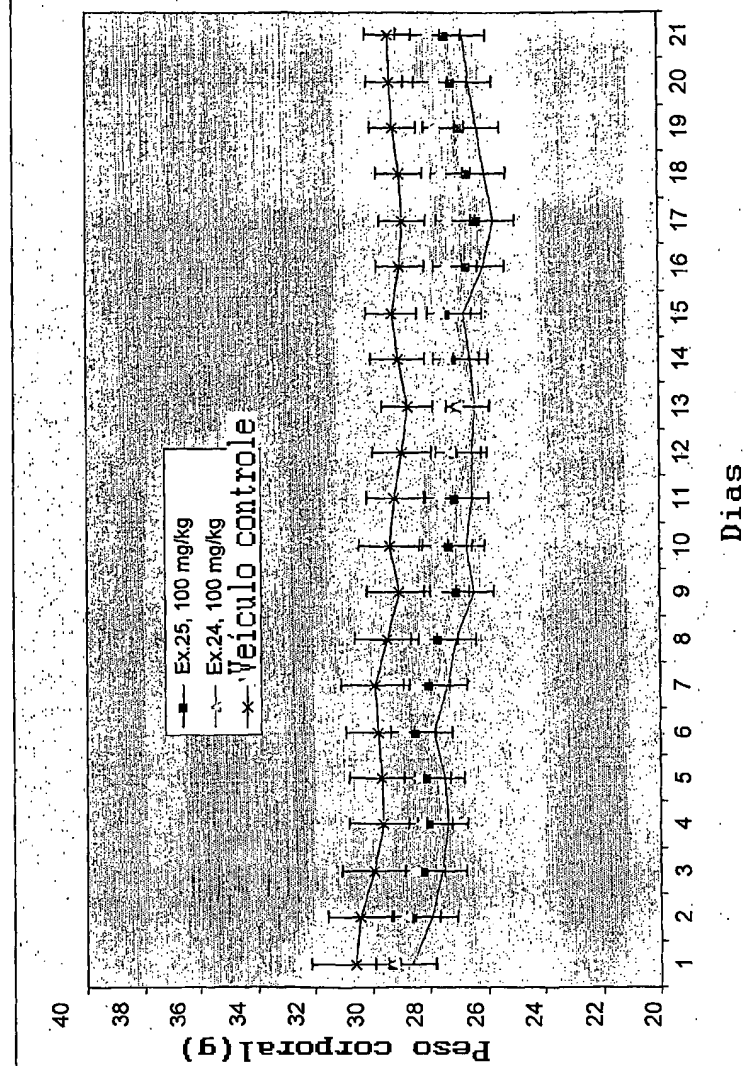
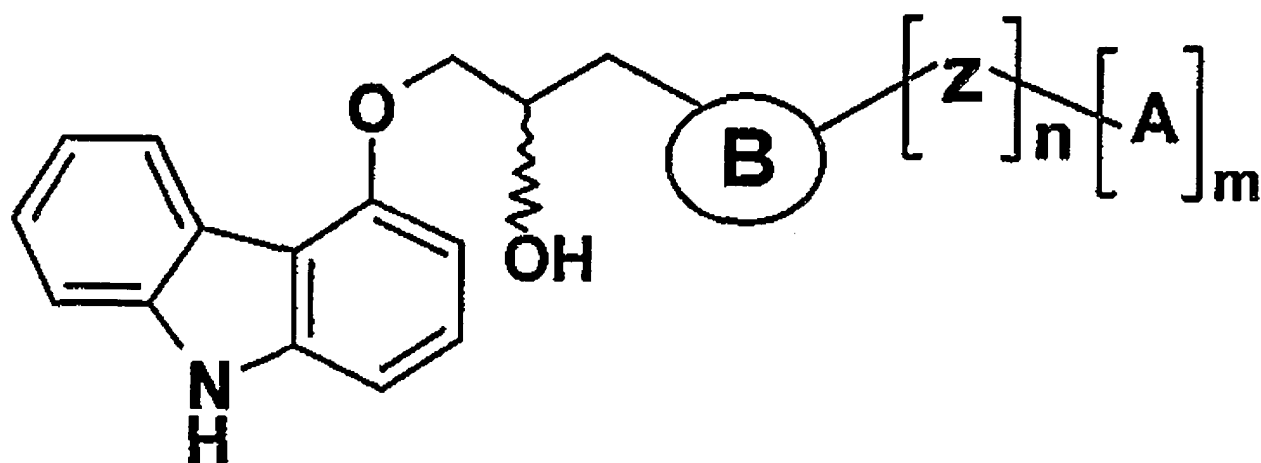


Figura 4

Efeito dos Exemplos 24 e 25 na alteração do peso corporal em camundongos SCID com tumor NCI-H460 durante o período de tratamento





(I)

COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS COMO INIBIDORES DE PSTAT3/IL-6

A invenção atual relaciona-se aos compostos heterocíclicos da novela da fórmula geral (i), como os inibidores IL-6, seus derivados, seus análogos, suas formas
5 tautoméricas, seus estereoisômeros, seus polimórfos, seus hidratos, seus solvatos, suas sais e composições farmacêuticamente aceitáveis, seus metabólitos e profármacos disso. A invenção atual fornece mais particularmente compostos heterocíclicos da novela da
10 fórmula geral (i). É incluído também um método para o tratamento do câncer, da caquexia do câncer e de doenças inflamatórias incluindo as doenças imunológicas, particularmente aquelas mediadas por citocinas tais como IL-6, com a inibição pSTAT3, em um mamífero que compreende
15 administrando uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) como descrita acima.