



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014018165-9 B1



(22) Data do Depósito: 23/01/2013

(45) Data de Concessão: 17/11/2020

(54) Título: COMPOSTOS DE INDOLIZINA, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, SEUS USOS E SAL DE CLORIDRATO

(51) Int.Cl.: C07D 471/00; C07D 471/04; C07D 487/04; C07D 491/052; A61K 31/4353; (...).

(30) Prioridade Unionista: 24/01/2012 FR 1200193.

(73) Titular(es): VERNALIS (R&D) LTD; LES LABORATOIRES SERVIER.

(72) Inventor(es): JÉRÔME-BENOÎT STARCK; JEAN-MICHEL HENLIN; MIKLOS NYERGES; GUILLAUME DE NANTEUIL; THIERRY LE DIGUARHER; PATRICK CASARA; JAMES EDWARD PAUL DAVIDSON; JAMES BROOKE MURRAY; CHRISTOPHER JOHN GRAHAM; I-JEN CHEN; OLIVIER GENESTE; JOHN HICKMAN; STÉPHANE DEPIL; ARNAUD LE TIRAN.

(86) Pedido PCT: PCT FR2013050136 de 23/01/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/110890 de 01/08/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/07/2014

(57) Resumo: COMPOSTOS DE INDOLIZINA, UM PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM. A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I): (I) onde Ra, Rb, Rc, Rd, R1, R2, R3, R4, R5, X, Y e Het são como definidos no relatório descritivo. Medicamentos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DE INDOLIZINA, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, SEUS USOS E SAL DE CLORIDRATO"**.

[001] A presente invenção refere-se aos novos compostos de indolizina, a um processo para a sua preparação e às composições farmacêuticas que os contêm.

[002] Os compostos da presente invenção são novos e têm características farmacológicas muito valiosas no campo de apoptose e cancerologia.

[003] A apoptose, ou morte programada da célula, é um processo fisiológico que é crucial para o desenvolvimento embrionário e a manutenção da homeostasia do tecido.

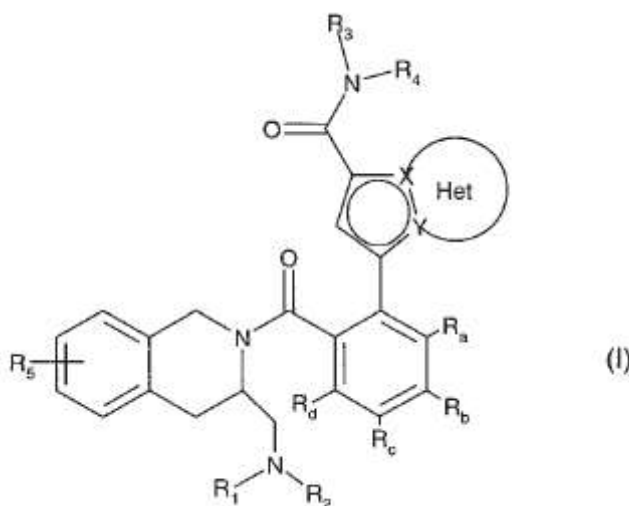
[004] A morte da célula do tipo apoptótica envolve alterações morfológicas, tais como a condensação do núcleo, a fragmentação do DNA, e também fenômenos bioquímicos, tais como a ativação de caspases que causam dano aos componentes-chave estruturais da célula, assim induzindo a sua separação e morte. A regulação do processo de apoptose é complexa e envolve a ativação ou a repressão de diversas vias de sinalização intracelulares (Cory S. e col., *Nature Review Cancer*, 2002, 2, 647-656).

[005] A desregulação da apoptose está envolvida em certas patologias. A apoptose aumentada está associada com doenças neurodegenerativas, tais como a doença de Parkinson, a doença de Alzheimer e a isquemia. Inversamente, as deficiências na efetuação da apoptose desempenham um papel significativo no desenvolvimento de cânceres e na sua quimiorresistência, em doenças autoimunes, doenças inflamatórias e infecções virais. Consequentemente, a ausência de apoptose é uma das características fenotípicas de câncer (Hanahan D. e col., *Cell* 2000, 100, 57-70).

[006] As proteínas antiapoptóticas da família de Bcl-2 estão associadas com diversas patologias. O envolvimento das proteínas da família de Bcl-2 é descrito em muitos tipos de câncer, tais como o câncer de cólon, o câncer de mama, o câncer de pulmão de células pequenas, o câncer de pulmão de células não pequenas, o câncer da bexiga, o câncer ovariano, o câncer da próstata, a leucemia linfóide crônica, o linfoma folicular, o mieloma, o câncer da próstata, etc. A superexpressão das proteínas antiapoptóticas da família de Bcl-2 está envolvida na tumorigênese, na resistência à quimioterapia e no prognóstico clínico de pacientes afetados pelo câncer. Há, portanto, uma necessidade terapêutica por compostos que inibam a atividade antiapoptótica das proteínas da família de Bcl-2.

[007] Além de serem novos, os compostos da presente invenção têm propriedades pró-apoptóticas, tornando possível usá-los em patologias que envolvam um defeito na apoptose, tais como, por exemplo, no tratamento de câncer e de doenças imunes e autoimunes.

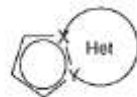
[008] A presente invenção refere-se mais especialmente aos compostos de fórmula (I):

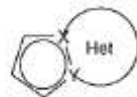


em que:

♦ X e Y representam um átomo de carbono ou um átomo de

nitrogênio, sendo entendido que eles não podem representar simultaneamente dois átomos de carbono ou dois átomos de nitrogênio,



♦ a porção Het do grupo  representa um anel opcionalmente substituído, aromático ou não aromático, composto de 5, 6 ou 7 membros no anel, que pode conter, além do nitrogênio representado por X ou por Y, de um a 3 heteroátomos selecionados independentemente a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio, sendo entendido que o nitrogênio em questão pode ser substituído por um grupo representando um átomo de hidrogênio, um grupo (C₁-C₆)alquila linear ou ramificada ou um grupo -C(O)-O-Alk, em que Alk é um grupo (C₁-C₆)alquila linear ou ramificada,

♦ R₁ e R₂, independentemente um do outro, representam um átomo de hidrogênio ou um grupo (C₁-C₆)alquila linear ou ramificada, ou R₁ e R₂ formam com o átomo de nitrogênio que os carrega uma heterocicloalquila composta de 4 a 7 membros no anel, que pode conter, além do átomo de nitrogênio, outro heteroátomo selecionado a partir de oxigênio, enxofre, SO₂ e NR, em que R representa um átomo de hidrogênio, um grupo (C₁-C₆)alquila linear ou ramificada, um grupo (C₁-C₆)alquilsulfonila, um grupo (C₁-C₆)poli-haloalquila linear ou ramificada ou um grupo -C(O)-O-Alk, em que Alk é um grupo (C₁-C₆)alquila linear ou ramificada,

♦ R₃ representa um grupo (C₁-C₆)alquila linear ou ramificada, um grupo (C₂-C₆)alquenila, um grupo (C₂-C₆)alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo (C₄-C₁₀)cicloalquila-(C₁-C₆)alquila, em que o grupo alquila pode ser linear ou ramificado, um grupo arila ou um grupo heteroarila,

♦ R₄ representa um grupo arila, heteroarila, cicloalquila ou (C₁-C₆)alquila linear ou ramificada,

♦ R₅ representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de ha-

logênio,

♦ R_a , R_b , R_c e R_d , independentemente um do outro, representam um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo (C_1-C_6) alquila linear ou ramificada, um grupo (C_1-C_6) alcóxi linear ou ramificado, um grupo hidróxi, um grupo (C_1-C_6) poli-haloalquila linear ou ramificada, ou um grupo trifluormetóxi, ou os substituintes de um dos pares (R_a, R_b) , (R_b, R_c) ou (R_c, R_d) formam com os átomos de carbono que os carregam um anel composto de 5 a 7 membros no anel, que pode conter de um a 3 heteroátomos selecionados a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio, sendo entendido que o nitrogênio em questão pode ser substituído por um grupo representando um átomo de hidrogênio, um grupo (C_1-C_6) alquila linear ou ramificada ou um grupo $-C(O)-O-Alk$, em que Alk é um grupo (C_1-C_6) alquila linear ou ramificada, também sendo entendido que um ou mais átomos de carbono do anel definido mais acima podem ser deuterados, sendo entendido que:

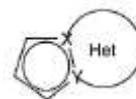
- "arila" significa um grupo fenila, naftila, bifenila ou indenila,

- "heteroarila" significa qualquer grupo mono- ou bicíclico composto de 5 a 10 membros no anel, tendo pelo menos uma porção aromática e contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio,

- "cicloalquila" significa qualquer grupo carbocíclico mono- ou bicíclico, não aromático, contendo de 4 a 10 membros no anel,

sendo possível para os grupos alquila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila assim definidos serem substituídos por de 1 a 3 grupos selecionados a partir de (C_1-C_6) alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída, (C_3-C_6) espiro, (C_1-C_6) alcóxi linear ou ramificado, (C_1-C_6) alquila-S-, hidróxi, oxo (ou *N*-óxido, em que apropriado), nitro, ciano, $-COOR'$, $NR'R''$, (C_1-C_6) poli-haloalquila linear ou ramificada, trifluormetóxi, (C_1-C_6) alquilsulfonila ou halogênio, sendo en-

tendido que R' e R'', independentemente um do outro, representam um átomo de hidrogênio ou um grupo (C₁-C₆)alquila linear ou ramificada,

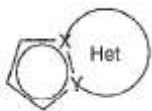


sendo possível para a porção Het do grupo definida mais acima ser substituída por um grupo selecionado a partir de (C₁-C₆)alquila linear ou ramificada, hidróxi, NR₁'R₁'' e halogênio, sendo entendido que R₁' e R₁'' têm as mesmas definições que os grupos R' e R'' mencionados mais acima,

aos seus enantiômeros e diastereoisômeros, e aos seus sais de adição com um ácido ou uma base farmacologicamente aceitável.

[009] Entre os ácidos farmacologicamente aceitáveis, podem ser mencionados, sem implicar qualquer limitação, o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, o ácido sulfúrico, o ácido fosfônico, o ácido acético, o ácido trifluoroacético, o ácido láctico, o ácido pirúvico, o ácido malônico, o ácido succínico, o ácido glutárico, o ácido fumárico, o ácido tartárico, o ácido maleico, o ácido cítrico, o ácido ascórbico, o ácido oxálico, o ácido metanossulfônico, o ácido canfórico etc.

[0010] Entre as bases farmacologicamente aceitáveis, podem ser mencionados, sem implicar qualquer limitação, o hidróxido de sódio, o hidróxido de potássio, a trietilamina, a *tert*-butilamina etc.



[0011] O grupo:

[0012] vantajosamente representa um dos seguintes grupos: 5,6,7,8-tetra-hidroindolizina opcionalmente substituída por um hidróxi, indolizina, 1,2,3,4-tetra-hidropirrolo[1,2-*a*]pirazina, 3,4-dihidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butila, 3,4-dihidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina, 2,3-di-hidro-1*H*-pirrolizina opcionalmente substituída por um hidróxi, 6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepina ou pirrolo[1,2-*a*]pirazina.

[0013] Nos compostos preferidos da invenção, R_1 e R_2 , cada um, representa um grupo alquila opcionalmente substituído por um metóxi, ou R_1 e R_2 formam com o átomo de nitrogênio que os carrega uma heterocicloalquila selecionada a partir dos seguintes grupos: morfolina opcionalmente substituída por uma ou mais (C_1 - C_6)alquilas lineares ou ramificadas, oxidomorfolina, tiomorfolina 1,1-dióxido, 1,4-oxazepano, 3-metoxipirrolidina, 3,3-difluorpirrolidina, 3-metoxiazetidina, 3-fluorazetidina, oxopiperazina ou piperazina, os dois últimos grupos sendo substituídos por um grupo (C_1 - C_6)alquila linear ou ramificada, um grupo (C_1 - C_6)poli-haloalquila linear ou ramificada ou um grupo metilsulfonila.

[0014] De preferência, R_a e R_d , cada um, representam um átomo de hidrogênio e (R_b, R_c) formam com os átomos de carbono que os carregam um grupo 1,3-dioxolano, em que um dos átomos de carbono é opcionalmente deuterado, um grupo 1,4-dioxana, um grupo 1,4-dioxepano, ou R_a , R_c e R_d , cada um, representam um átomo de hidrogênio e R_b representa um halogênio, uma metila, um metóxi, um etóxi, uma trifluormetila ou um trifluormetóxi.

[0015] O grupo preferido R_4 é uma 4-hidroxifenila, 3-flúor-4-hidroxifenila ou 5-hidroxipirimidina.

[0016] Nos compostos preferidos, R_3 representa um grupo selecionado a partir de fenila, indol, indolina, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina, 3,4-di-hidro-2*H*-1,4-benzoxazina, indano, 1*H*-indazol, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, pirimidina, ciclobutilmetila, ciclopropilmetila, 1*H*-pirazol, piridina, piridazina, os grupos opcionalmente tendo um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, (C_1 - C_6)alquila linear ou ramificada, ciano e (C_1 - C_6)alcóxi linear ou ramificado.

[0017] Os compostos preferidos da invenção são listados abaixo:

N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(*3S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-dihidro-2(*1H*)-isoquinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-

tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

3-{5-cloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

N-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{2,2-dideutério-6-[(*(3S)*-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

N-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-(6-{[(*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-1-carboxamida,

N-(4-hidroxifenil)-3-{7-[(*(3S)*-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

N-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(*(3S)*-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-di-hidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida,

N-[4-(hidróxi)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-1-indolizina carboxamida,

3-{5-cloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida,

6-{5-cloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(3-flúor-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-di-hidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida,

3-(5-cloro-2-{[(*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-di-

hidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-1-carboxamida,

N-(3-flúor-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

N-[4-(hidróxi)fenil]-*N*-(1-metil-2,3-di-hidro-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

3-{5-cloro-2-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-di-hidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

N-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida,

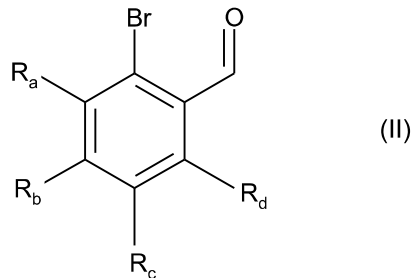
3-{5-cloro-2-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-di-hidro-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida,

6-{5-cloro-2-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-3,4-di-hidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida,

N-(3-fluorfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-1-carboxamida,

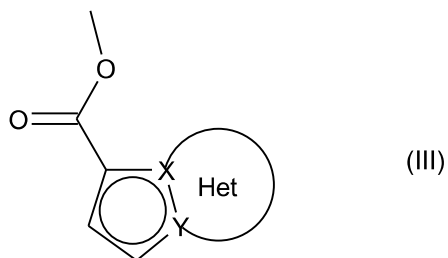
seus enantiômeros e diastereoisômeros, e seus sais de adição com um ácido ou uma base farmaceuticamente aceitável.

[0018] A invenção refere-se também a um processo para a preparação dos compostos de fórmula (I), processo este que é caracterizado pelo fato de que se utiliza, como material de partida, o composto da fórmula (II):



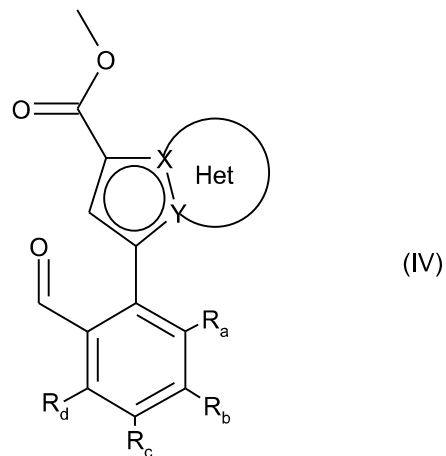
[0019] em que R_a , R_b , R_c e R_d são como definidos para a fórmula (I),

[0020] composto da fórmula (II) este que é submetido a uma reação de Heck, em um meio aquoso ou orgânico, na presença de um catalisador de paládio, de uma base, de uma fosfina e do composto da fórmula (III):



[0021] em que os grupos X, Y e Het são como definidos para a fórmula (I),

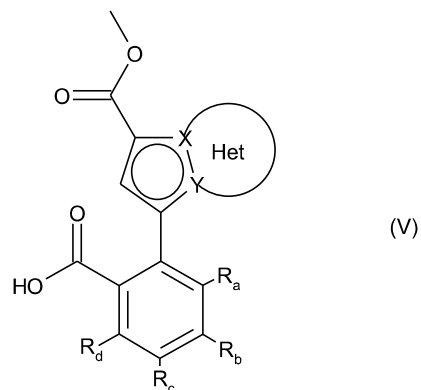
[0022] para obter o composto da fórmula (IV):



[0023] em que R_a , R_b , R_c , R_d , X, Y e Het são como definidos para a fórmula (I),

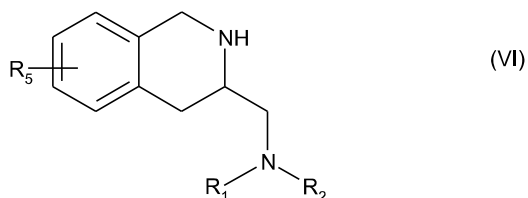
[0024] a função aldeído de cujo composto da fórmula (IV) é oxida-

da até o ácido carboxílico para formar o composto da fórmula (V):



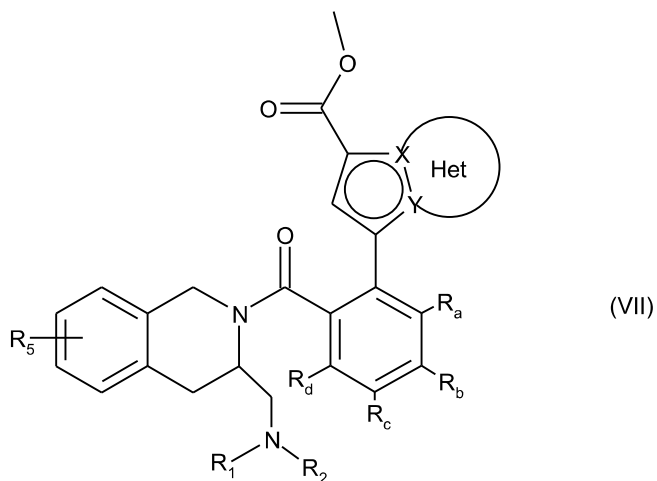
[0025] em que R_a , R_b , R_c , R_d , X , Y e Het são como definidos para a fórmula (I),

[0026] cujo composto da fórmula (V) é então submetido ao acoplamento de peptídeo com um composto da fórmula (VI):



[0027] em que R_1 , R_2 e R_5 são como definidos para a fórmula (I),

[0028] para produzir o composto da fórmula (VII):



[0029] em que R_a , R_b , R_c , R_d , R_1 , R_2 , R_5 , X , Y e Het são como definidos para a fórmula (I),

[0030] a função éster de cujo composto da fórmula (VII) é hidrolisada para produzir o ácido carboxílico ou o carboxilato correspondem

quente, que pode ser convertido em um derivado de ácido, tal como o cloreto de acila ou o anidrido correspem quente, antes de ser acoplado com uma amina NHR_3R_4 , em que R_3 e R_4 têm os mesmos significados que para a fórmula (I), para produzir o composto da fórmula (I),

[0031] cujo composto da fórmula (I) pode ser purificado de acordo com uma técnica de separação convencional, que é convertido, se desejado, em seus sais de adição com um ácido ou uma base farmacêuticamente aceitável e que é opcionalmente separado em seus isômeros de acordo com uma técnica de separação convencional,

[0032] sendo entendido que em qualquer momento considerado apropriado durante o curso do processo descrito acima, alguns grupos (hidróxi, amino...) dos reagentes de partida ou dos intermediários da síntese podem ser protegidos e subsequentemente desprotegidos, conforme requerido pela síntese,

[0033] Mais particularmente, quando um dos grupos R_3 ou R_4 da amina NHR_3R_4 for substituído por uma função hidróxi, esta pode ser submetida com antecedência a uma reação de proteção, antes de acoplar com o ácido carboxílico formado a partir do composto da fórmula (VII), ou com um seu derivado de ácido correspem quente, o composto da fórmula (I) protegido resultante subsequentemente sofre uma reação de desproteção e é então opcionalmente convertido em um de seus sais de adição com um ácido ou uma base farmacêuticamente aceitável.

[0034] Os compostos de fórmulas (II), (III), (VI) e a amina NHR_3R_4 estão comercialmente disponíveis ou podem ser obtidos pela pessoa versada na técnica usando reações químicas convencionais, descritas na literatura.

[0035] O estudo farmacológico dos compostos da invenção mostrou que eles têm propriedades pró-apoptóticas. A capacidade de reativar o processo apoptótico em células cancerosas é de grande inte-

resse terapêutico no tratamento de cânceres e de doenças imunes e autoimunes.

[0036] Mais especialmente, os compostos de acordo com a invenção serão úteis no tratamento de cânceres resistentes à quimio ou à rádio, e em hemopatias malignas e câncer de pulmão de células pequenas.

[0037] Entre os tratamentos de câncer considerados, podem ser mencionados, sem implicar qualquer limitação, os cânceres da bexiga, cérebro, mama e útero, as leucemias linfoides crônicas, o câncer do cólon, esôfago e fígado, as leucemias linfoblásticas, os linfomas foliculares, os melanomas, as hemopatias malignas, os mielomas, o câncer ovariano, o câncer de pulmão de células não pequenas, o câncer da próstata e o câncer de pulmão de células pequenas.

[0038] A presente invenção refere-se também às composições farmacêuticas que compreendem pelo menos um composto da fórmula (I) em combinação com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[0039] Entre as composições farmacêuticas de acordo com a invenção, podem ser mencionadas mais especialmente aquelas que forem adequadas para a administração oral, parenteral, nasal, per- ou transcutânea, retal, perlingual, ocular ou respiratória, especialmente os comprimidos ou as drágeas, os comprimidos sublinguais, os sachês, os pacotes, as cápsulas, os glossettes, as pastilhas, os supositórios, os cremes, os unguentos, os géis cutâneos, e as ampolas bebíveis ou injetáveis.

[0040] A dosagem varia de acordo com o sexo, a idade e o peso do paciente, a rota de administração, a natureza da indicação terapêutica, ou de quaisquer tratamentos associados, e varia de 0,01 mg a 1 g por 24 horas, em uma ou mais administrações.

[0041] Além disso, a presente invenção refere-se também à asso-

ciação de um composto da fórmula (I) com um agente anticâncer selecionado a partir de agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabólitos, inibidores do proteassoma, inibidores da cinase e anticorpos, e também às composições farmacêuticas que compreendem este tipo de associação e ao seu uso na fabricação de medicamentos para uso no tratamento de câncer.

[0042] Os compostos da invenção podem também ser usados em associação com a radioterapia no tratamento do câncer.

[0043] As Preparações e os Exemplos a seguir ilustram a invenção, porém não a limitam de modo algum.

PREPARAÇÃO 1: ÁCIDO 6-[1-(METOXYCARBONIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-3-INDOLIZINIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-CARBOXÍLICO

ETAPA A: ÁCIDO 1-FORMIL-2-PIPERIDINACARBOXÍLICO

[0044] A uma solução de 40 g de uma mistura racêmica de ácido 2-piperidinacarboxílico (0,310 mmol) em 300 mL de ácido fórmico, a 0°C, são adicionados, gota a gota, 200 mL (2,15 mmoles) de anidrido acético. O todo é então agitado na temperatura ambiente, durante a noite. A mistura de reação é então esfriada para 0°C, hidrolisada pela adição de 250 mL de água e agitada por meia hora, a 0°C, antes de ser concentrada até a secura. O óleo assim obtido é absorvido em 200 mL de metanol e então concentrado até a secura. O produto do título é obtido na forma de um óleo, com um rendimento de 98%. Ele é usado diretamente, sem purificação adicional, para a etapa seguinte.

RMN-¹H: δ (400 MHz; dmso-d₆; 26,9°C): 13,0 (m, 1H OH); 8,0-8,05 (2s, 1H aldeído); 4,9-4,5 (2d, 1H α de N e COOH); 4,1-2,6 (m, 2H para α de N); 2,2-1,2 (m, 6H piperidina).

IV: ν : -OH: 2000-3000 cm⁻¹ ácido; ν : >C=O 1703 cm⁻¹ banda ampla.

ETAPA B: 5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINACARBOXILATO DE METILA

[0045] A uma solução de 10 g de ácido carboxílico obtido na Etapa A (63,6 mmoles) em 65 mL de dicloroetano, são adicionados, em sequência, 13,4 g de cloreto de tosila (70,4 mmoles), 11,5 mL de 2-cloroacrilato de metila (113,5 mmoles) e então, gota a gota, 17,8 mL de *N,N,N*-triethylamina (127,2 mmoles). A mistura de reação é então refluxada por 1,5 hora. Ela é então levada para a temperatura ambiente, e então 5 mL de 2-cloroacrilato de metila (48,9 mmoles) e, gota a gota, 9 mL de *N,N,N*-triethylamina (64 mmoles) são adicionados. O todo é aquecido ao refluxo, durante a noite.

[0046] A mistura de reação é subsequentemente diluída com cloreto de metileno, lavada em sequência com uma solução de HCl a 1 N, uma solução saturada de NaHCO₃ e então uma solução saturada de NaCl até um pH neutro ser obtido. A fase orgânica é então secada sobre MgSO₄, filtrada, concentrada até a secura, e purificada por cromatografia sobre sílica gel (gradiente fr heptano/AcOEt). O produto do título é obtido na forma de um óleo.

RMN-¹H: δ (400 MHz; CDCl₃; 26,9°C): 6,55-6,40 (d, 2H, tetra-hidroindolizina); 3,91 (t, 3H éster metílico); 3,78 (s, 3H tetra-hidroindolizina); 3,08 (t, 2H, tetra-hidroindolizina); 1,95-1,85 (m, 4H, tetra-hidroindolizina)

IV: ν :>C=O 1692 cm⁻¹ éster

ETAPA C: 3-(6-FORMIL-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINACARBOXILATO DE METILA

[0047] A uma solução de 6,4 g do éster obtido na Etapa B (35,7 mmoles) em 12 mL de *N,N*-dimetilacetamida são adicionados, em sequência, 12,3 g de 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído (53,6 mmoles) e 7 g de acetato de potássio (71,4 mmoles), e o todo é então agitado, sob argônio, por 20 minutos. 1,3 g do catalisador de paládio PdCl₂(PPh₃)₂ (1,8 mmol) é então adicionado. A mistura de reação é subsequentemente aquecida a 130°C, por uma hora, antes de 139 μ L

de H₂O serem adicionados à ela. O aquecimento é mantido na mesma temperatura, durante a noite. A mistura é deixada retornar para a temperatura ambiente e é então diluída com AcOEt. O carvão animal é adicionado (2 g por g de produto) e o todo é agitado na temperatura ambiente por uma hora e então filtrado. A fase orgânica é então lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada até a secura. O produto bruto assim obtido é purificado sobre sílica gel (gradiente de heptano/AcOEt). O produto do título é obtido na forma de um óleo.

RMN-¹H: δ : (400 MHz; dmso-d₆; 79,9°C): 9,65 (s, 1H, H aldeído); 7,3-7,15 (2s, 2H, H aromático); 6,45 (s, 1H tetra-hidroindolizina); 6,20 (s, 2H metilenodióxi); 3,70 (s, 3H éster metílico); 3,5-4,0 (m, 2H tetra-hidroindolizina); 3,05 (m, 2H tetra-hidroindolizina); 1,85 (m, 4H tetra-hidroindolizina)

IV: ν : >C=O 1695 cm⁻¹ éster; ν : >C=O 1674 cm⁻¹

ETAPA D: ÁCIDO 6-[1-(METOXCARBONIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-3-INDOLIZINIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-CARBOXÍLICO

[0048] Prepara-se uma solução contendo 3,37 g do composto obtido na Etapa C (10,3 mmoles) em 9,3 mL de acetona e 8,8 mL (80,24 mmoles) de 2-metil-2-butenol, solução esta que é colocada a 0°C. São adicionados, gota a gota, 9,3 mL de uma solução aquosa contendo uma mistura de 3,3 g de NaClO₂ (36,05 mmoles) e 3,6 g de Na₂PO₄ (25,75 mmol). O todo é subsequentemente agitado na temperatura ambiente, por 7 horas. A mistura de reação é então concentrada para remover a acetona. O sólido então obtido é filtrado, lavado com água e então agitado *in vacuo* a 40°C, durante a noite. O produto do título é obtido na forma de um sólido, que é usado subsequentemente sem ser purificado adicionalmente.

RMN-¹H: δ (400 MHz; dmso-d₆; 26,9°C): 12,10 (m, 1H, H ácido carboxílico); 7,40-6,88 (2s, 2H, H aromático); 6,20 (s, 1H, H te-

tra-hidroindolizina); 6,18 (s, 2H, H metilenodióxi); 3,70 (s, 3H, éster metílico); 3,55 (t, 2H tetra-hidroindolizina); 3,00 (t, 2H tetra-hidroindolizina); 1,80 (m, 4H, H tetra-hidroindolizina)

IV: ν : -OH: 3000-2000 cm^{-1} ácido; ν : >C=O 1686-1676 cm^{-1} éster+ácido; ν : >C=C< 1608 cm^{-1}

PREPARAÇÃO 2: ÁCIDO 4-BROMO-2-[1-(METOXCARBONIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-3-INDOLIZINIL]BENZOICO

[0049] O procedimento é como no processo de Preparação 1, substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C pelo 2,4-dibromobenzaldeído. Obtém-se uma mistura de dois regioisômeros, que são separados por cromatografia.

PREPARAÇÃO 3: ÁCIDO 4-CLORO-2-[1-(METOXCARBONIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-3-INDOLIZINIL]BENZOICO

[0050] O procedimento é como no processo de Preparação 1, substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C pelo 2-bromo-4-clorobenzaldeído.

PREPARAÇÃO 4: ÁCIDO 4-FLÚOR-2-[1-(METOXCARBONIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-3-INDOLIZINIL]BENZOICO

[0051] O procedimento é como no processo de Preparação 1, substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C pelo 2-bromo-4-fluorbenzaldeído.

PREPARAÇÃO 5: ÁCIDO 8-[1-(METOXCARBONIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-3-INDOLIZINIL]-3,4-DI-HIDRO-2H-1,5-BENZODIOXEPINA-7-CARBOXÍLICO

[0052] O procedimento é como no processo de Preparação 1, substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C pelo 8-bromo-3,4-di-hidro-2H-1,5-benzodioxepina-7-carbaldeído.

PREPARAÇÃO 6: ÁCIDO 4-METÓXI-2-[1-(METOXCARBONIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-3-INDOLIZINIL]BENZOICO

[0053] O procedimento é como no processo de Preparação 1,

substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C pelo 2-bromo-4-metoxibenzaldeído.

PREPARAÇÃO 7: ÁCIDO 7-[1-(METOXCARBONIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-3-INDOLIZINIL]-2,3-DI-HIDRO-1,4-BENZODIOXINA-6-CARBOXÍLICO

[0054] O procedimento é como no processo de Preparação 1, substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C pelo 7-bromo-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxina-6-carbaldeído.

PREPARAÇÃO 8: ÁCIDO 4-ETÓXI-2-[1-(METOXCARBONIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-3-INDOLIZINIL]BENZOICO

[0055] O procedimento é como no processo de Preparação 1, substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C pelo 2-bromo-4-etoxibenzaldeído.

PREPARAÇÃO 9: ÁCIDO 2,2-DIDEUTÉRIO-6-[1-(METOXCARBONIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-3-INDOLIZINIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-CARBOXÍLICO

ETAPA A: 2,2-DIDEUTÉRIO-1,3-BENZODIOXOL-5-CARBALDEÍDO

[0056] A uma solução de 30 g de 3,4-di-hidroxibenzaldeído (217 mmoles) em 110 mL de DMF anidra são adicionados, em sequência, 114 g de carbonato de cézio (347 mmoles) e 22 mL de cloreto de metileno dideuterado (347 mmoles). A mistura de reação é subsequentemente agitada na temperatura ambiente, durante a noite. Após filtrar a parte insolúvel sobre Celite, o filtrado residual é subsequentemente hidrolisado pela adição de 200 mL de água e então extraído com acetato de etila. As fases orgânicas são então combinadas, lavadas com uma solução saturada de LiCl e então secadas sobre MgSO₄. Após concentração até a secura, o resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica gel (gradiente de éter de petróleo/AcOEt). O produto do título é obtido na forma de um sólido.

RMN-¹H: δ : (400 MHz; dms^o-d₆; 26,9°C): 9,8 (s, 1H, H al-

deído); 7,4-6,95 (m, 3H, H aromático)

IV: ν : C=O aldeído: 1670 cm^{-1}

ETAPA B: 6-BROMO-2,2-DIDEUTÉRIO-1,3-BENZODIOXOL-5-CARBALDEÍDO

[0057] A uma solução de 10 g do composto obtido na Etapa A (65,7 mmol), em 100 mL de metanol esfriado para 0°C, são adicionados, gota a gota, 3,7 mL de uma solução de bromo (1,1 molar equivalente) em 10 mL de metanol. O todo é subsequentemente agitado na temperatura ambiente, durante a noite. A mistura de reação é concentrada até a secura e então absorvida em água. Após agitar, o sólido resultante é subsequentemente filtrado e então seco.

RMN- ^1H : δ (400 MHz; dmsO-d_6 ; 26,9°C): 10,2 (s, 1H, H aldeído); 7,4 (s, 1H, H aromático); 7,05 (s, 1H, H aromático)

IV: ν : C=O aldeído: 1670 cm^{-1} ; C=C aromático: 1611 cm^{-1}

ETAPA C: ÁCIDO 2,2-DIDEUTÉRIO-6-[1-(METOXYCARBONIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-3-INDOLIZINIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-CARBOXÍLICO

[0058] O procedimento é como no protocolo descrito nas Etapas C e D da Preparação 1, substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C pelo 6-bromo-2,2-dideutério-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído.

PREPARAÇÃO 10: ÁCIDO 2-[1-(METOXYCARBONIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-3-INDOLIZINIL]-4-(TRIFLUORMETIL)BENZOICO

[0059] O procedimento é como no protocolo descrito na Preparação 1, substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C pelo 2-bromo-4-(trifluormetil)benzaldeído.

PREPARAÇÃO 11: ÁCIDO 2-[1-(METOXYCARBONIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-3-INDOLIZINIL]-4-(TRIFLUORMETÓXI)BENZOICO

[0060] O procedimento é como no protocolo descrito na Preparação 1, substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na

Etapa C pelo 2-bromo-4-(trifluormetóxi)benzaldeído.

PREPARAÇÃO 12: ÁCIDO 2-[1-(METOXCARBONIL)-5,6,7,8-TE-TRA-HIDRO-3-INDOLIZINIL]BENZOICO

[0061] O procedimento é como no protocolo descrito na Preparação 1, substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C pelo 2-bromobenzaldeído.

PREPARAÇÃO 13: ÁCIDO 6-[1-(METOXCARBONIL)-3-INDOLIZINIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-CARBOXÍLICO

ETAPA A: BROMETO DE 1-(CARBOXIMETIL)-1,2-DI-HIDROPIRIDÍNIO

[0062] A uma solução de 16,2 mL de piridina (200 mmoles) em 120 mL de acetato de etila são adicionados, em porções, 27,8 g (200 mmoles) de ácido bromoacético. O todo é subsequentemente agitado na temperatura ambiente, durante a noite. O precipitado assim obtido é filtrado e então lavado com acetato de etila gelado. Após secar, o produto do título é obtido na forma de um pó, que é usado diretamente para a etapa seguinte.

RMN-¹H: δ (400 MHz; dmso-d₆; 26,9°C): 9,15 (d, 2H, H piridina aromática)); 8,7 (t, 1H, H aromático); 8,25 (t, 2H, H aromático); 5,65 (s, 2H, H CH₂COOH)

IV: ν : C=O: 1732 cm⁻¹; -OH ácido: 2800 cm⁻¹

ETAPA B: 1-INDOLIZINACARBOXILATO DE METILA

[0063] A uma suspensão de 6,55 g do sal de piridínio obtido na Etapa A (30 mmoles), em 240 mL de tolueno, são adicionados, em sequência, 16,7 mL de acrilato de metila (150 mmoles), 4,2 mL de trietilamina (30 mmoles) e então, em porções, 20,9 g de MnO₂ (240 mmoles). O todo é subsequentemente aquecido a 90°C, por 3 horas. Após esfriar, a mistura de reação é filtrada sobre uma torta de Celite e concentrada até a secura. O produto do título é então isolado por purificação sobre sílica gel (gradiente de heptano/AcOEt: 0-10%) na forma de

um óleo, que cristaliza quando gelado.

RMN-¹H: δ (300 MHz; dmso-d₆; 26,9°C): 8,5 (d, 1H, H indolizina); 8,05 (d, 1H, H indolizina); 7,6 (s, 1H, H indolizina); 7,15 (m, 2H, H indolizina); 6,85 (m, 1H, H indolizina); 4,25 (q, 2H, -C(O)CH₂CH₃); 1,35 (t, 3H, -C(O)CH₂CH₃)

IV: ν : C=O éster: 1675 cm⁻¹; C=C aromático: 1634 cm⁻¹

ETAPA C: ÁCIDO 6-[1-(METOXCARBONIL)-3-INDOLIZINIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-CARBOXÍLICO

[0064] O procedimento é como no protocolo descrito nas Etapas C e D da Preparação 1.

PREPARAÇÃO 14: ÁCIDO 4-CLORO-2-[1-(METOXCARBONIL)-3-INDOLIZINIL]BENZOICO

[0065] O 1-indolizinacarboxilato de metila é formado de acordo com o processo descrito nas Etapas A e B da Preparação 13. O produto do título é subsequentemente obtido de acordo com o protocolo descrito nas Etapas C e D da Preparação 1, substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C pelo 2-bromo-4-clorobenzaldeído.

PREPARAÇÃO 15: ÁCIDO 7-[1-(METOXCARBONIL)-3-INDOLIZINIL]-2,3-DI-HIDRO-1,4-BENZODIOXINA-6-CARBOXÍLICO

[0066] O 1-indolizinacarboxilato de metila é formado de acordo com o processo descrito nas Etapas A e B da Preparação 13. O produto do título é subsequentemente obtido de acordo com o descrito nas Etapas C e D da Preparação 1, substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C pelo 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbaldeído.

PREPARAÇÃO 16: ÁCIDO 4-METÓXI-2-[1-(METOXCARBONIL)-3-INDOLIZINIL]BENZOICO

[0067] O 1-indolizinacarboxilato de metila é formado de acordo com o processo descrito nas Etapas A e B da Preparação 13. O pro-

duto do título é subsequentemente obtido de acordo com o protocolo descrito nas Etapas C e D da Preparação 1, substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C pelo 2-bromo-4-metoxibenzaldeído.

PREPARAÇÃO 17: ÁCIDO 6-[2-(*TERC*-BUTOXICARBONIL)-8-(METOXCARBONIL)-1,2,3,4-TETRA-HIDROPIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL]-1,3-BENZODIOXOL-5-CARBOXÍLICO

ETAPA A: 4-FORMIL-1,3-PIPERAZINADICARBOXILATO DE 1-*TERC*-BUTIL 3-METILA

[0068] A uma solução de pentafluorfenol em 520 mL de éter anidro, a 0°C, são adicionados, em sequência, 49 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (286 mmoles), em porções, e 12 mL de ácido fórmico (312 mmoles). O todo é agitado na temperatura ambiente, por 2 horas. Adiciona-se subsequentemente uma mistura de 32 g de 1,3-piperazinadicarboxilato de 1-*terc*-butil 3-metila (130 mmoles) e 18 mL de trietilamina (130 mmoles) em solução em 520 mL de CH₂Cl₂. O todo é agitado durante a noite, na temperatura ambiente. A mistura de reação é hidrolisada com uma solução aquosa de HCl a 1 N e extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas são subsequentemente combinadas e então lavadas com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e então com uma solução aquosa saturada de NaCl até estarem neutras. Após secagem sobre MgSO₄, filtração e concentração até a secura, o produto é isolado por cromatografia sobre sílica gel (gradiente de éter de petróleo/AcOEt: 0-30%). O produto do título é obtido na forma de um óleo.

IV: ν : C=O: 1674-1745 cm⁻¹

m/z (C₁₂H₂₀N₂O₅): 272,1(M⁺); 295,121 (M+Na)⁺; 567,253 (2M+Na)⁺

ETAPA B: 4-(*TERC*-BUTOXICARBONIL)-1-FORMIL-2-PIPERAZINACARBOXILATO DE LÍTIO

[0069] A uma solução de 28 g do composto obtido na Etapa A (103 mmoles) em 515 mL de dioxana são adicionados 4,8 g de LiOH (113 mmoles), em solução, em 100 mL de H₂O. O todo é agitado na temperatura ambiente, por 4 horas. A mistura de reação é subsequentemente concentrada até a secura e então coevaporada várias vezes com acetato de etila. O produto do título é obtido na forma de um sólido e é usado diretamente para a etapa de ciclização seguinte.

¹³C-NMR: δ (500 MHz; dmso-d₆; 26,9°C): 46 (s, C piperazina); 42-38 (m, C piperazina); 58-53 (s, C piperazina); 28,5 (s, C ^tBu).

IV: ν : C=O: 1650 cm⁻¹; 2800 cm⁻¹

[0070] ETAPA C: 3,4-DI-HIDROPIRROLO[1,2-A]PIRAZINA-2,8(1H)-DICARBOXILATO DE 2-TERC-BUTIL 8-METILA

[0071] A uma suspensão de 29 g do composto obtido na Etapa B (103 mmoles) em 800 mL de dicloroetano são adicionados, em sequência, 24 g de cloreto de tosila (124 mmoles), 12,6 mL de 2-cloroacrilato de metila (124 mmoles) e então 35 mL de trietilamina (247 mmoles). O todo é agitado ao refluxo por 2 horas. Após esfriar, a mistura de reação é diluída com acetato de etila, e a fase orgânica é lavada com uma solução saturada de NaCl até estar neutra. Após secagem sobre MgSO₄, filtração e concentração até a secura, o produto do título é isolado por cromatografia sobre sílica gel (gradiente de éter de petróleo/AcOEt: 0-20%) na forma de um sólido.

RMN-¹H: δ (400 MHz; dmso-d₆; 26,9°C): 6,8-6,43 (m, 2H, H pirrol); 4,75-3,75 (m, 6H, H piperazina)); 3,73 (s, 3H, H COOCH₃); 1,48 (s, 9H, H ^tBu).

IV: ν : C=O (éster conjugado): 1712 cm⁻¹; C=O (carbamato): 1677 cm⁻¹

ETAPA D: ÁCIDO 6-[2-(TERC-BUTOXICARBONIL)-8-(METOXICARBONIL)-1,2,3,4-TETRA-HIDROPIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL]-1,3-BENZODIOXOL-5-CARBOXÍLICO

[0072] O procedimento é como no protocolo descrito nas Etapas C e D da Preparação 1.

PREPARAÇÃO 18: ÁCIDO 6-[7-(METOXCARBONIL)-2,3-DI-HIDRO-1H-PIRROLIZIN-5-IL]-1,3-BENZODIOXOL-5-CARBOXÍLICO

[0073] O procedimento é como no protocolo descrito na Preparação 1, substituindo o ácido 2-piperidinacarboxílico usado na Etapa A pela prolina.

PREPARAÇÃO 19: ÁCIDO 4-CLORO-2-[7-(METOXCARBONIL)-2,3-DI-HIDRO-1H-PIRROLIZIN-5-IL]BENZOICO

[0074] O procedimento é como no protocolo descrito na Preparação 1, substituindo o ácido 2-piperidinacarboxílico usado na Etapa A pela prolina, enquanto o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C é substituído pelo 2-bromo-4-clorobenzaldeído.

PREPARAÇÃO 20: ÁCIDO 4-CLORO-2-[8-(METOXCARBONIL)-3,4-DI-HIDRO-1H-PIRROLO[2,1-C][1,4]OXAZIN-6-IL]BENZOICO

[0075] O procedimento é como no protocolo descrito na Preparação 1, substituindo o ácido 2-piperidinacarboxílico pelo ácido 3-morfolinacarboxílico, enquanto o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C é substituído pelo 2-bromo-4-clorobenzaldeído.

PREPARAÇÃO 21: ÁCIDO 6-[8-(METOXCARBONIL)-3,4-DI-HIDRO-1H-PIRROLO[2,1-C][1,4]OXAZIN-6-IL]-1,3-BENZODIOXOL-5-CARBOXÍLICO

[0076] O procedimento é como no protocolo descrito na Preparação 1, substituindo o ácido 2-piperidinacarboxílico pelo ácido 3-morfolinacarboxílico.

PREPARAÇÃO 22: ÁCIDO 4-CLORO-2-[1-(METOXCARBONIL)-6,7,8,9-TETRA-HIDRO-5H-PIRROLO[1,2-A]AZEPIN-3-IL]BENZOICO

[0077] O procedimento é como no protocolo descrito na Preparação 1, substituindo o ácido 2-piperidinacarboxílico pelo ácido 2-

azepanocarboxílico, enquanto o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C é substituído pelo 2-bromo-4-clorobenzaldeído.

PREPARAÇÃO 23: ÁCIDO 6-[1-(METOXCARBONIL)-6,7,8,9-TETRA-HIDRO-5H-PIRROLO[1,2-A]AZEPIN-3-IL]-1,3-BENZODIOXOL-5-CARBOXÍLICO

[0078] O procedimento é como no protocolo descrito na Preparação 1, substituindo o ácido 2-piperidinacarboxílico pelo ácido 2-azepanocarboxílico.

PREPARAÇÃO 24: ÁCIDO 4-CLORO-2-[3-(METOXCARBONIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINIL]BENZOICO

ETAPA A: 1-(4-BROMOBUTIL)-1H-PIRROL-2-CARBOXILATO DE METILA

[0079] A uma suspensão de 6,7 g (241,7 mmoles) de NaH (60%) em 400 mL de THF anidro, a 0°C, são adicionados 20 g (161,13 mmoles) de 1H-pirrol-2-carboxilato de metila (ver *Tetrahedron* **2008**, 64, 7745). O todo é subsequentemente agitado na temperatura ambiente, por uma hora. Então, são adicionados 95 mL de 1,4-dibromobutano. Após a adição, a mistura de reação é aquecida ao refluxo, por 12 horas. O precipitado obtido é filtrado e então lavado com THF. O filtrado é subsequentemente concentrado até a secura. O composto é então isolado por cromatografia sobre sílica gel (gradiente de ciclohexano/acetato de etila: 0 a 20%) na forma de um óleo.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Br
<i>Calculada</i>	46,17	5,42	5,38	30,72
<i>Encontrada</i>	46,76	5,56	5,29	30,77

IV: ν : -C=O: 1700 cm^{-1} ; ν : C-O-C: 1238 cm^{-1}

ETAPA B: 5,6,7,8-TETRA-HIDRO-3-INDOLIZINACARBOXILATO DE METILA

[0080] Uma solução de 8 g (30,8 mmoles) do derivado bromado obtido na Etapa A em 700 mL de acetonitrila é levada para o refluxo. Adiciona-se a ela uma solução de uma mistura de 25 g de azobisisobutironitrila (151 mmoles) e de 30 g de Bu₃SnH (100 mmoles) em 500 mL de tolueno. O todo é refluxado por 120 horas. A mistura de reação é subsequentemente concentrada até a secura. O composto é então isolado por cromatografia sobre sílica gel (gradiente de ciclohexano/acetato de etila 5 a 10%) na forma de um óleo.

RMN-¹H: δ (400 MHz; CDCl₃; 26,9°C): 6,90 (d, 1H, H pirrol); 5,85 (d, 1H, H pirrol); 4,30 (t, 2H, CH₂ indolizina); 3,80 (s 3H, Me); 2,80 (t, 2H, CH₂ indolizina); 1,95 (m, 2H, CH₂ indolizina); 1,80 (m, 2H, CH₂ indolizina)

IV: ν : -C=O: 1695 cm⁻¹

ETAPA C: ÁCIDO 4-CLORO-2-[3-(METOXCARBONIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINIL]BENZOICO

[0081] O procedimento é como no protocolo descrito nas Etapas C e D da Preparação 1.

PREPARAÇÃO 25: ÁCIDO 2-[1-(METOXCARBONIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZIN-3-IL]-4-METILBENZOICO

[0082] O procedimento é como no processo da Preparação 1, substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C pelo 2-bromo-4-metilbenzaldeído.

PREPARAÇÃO 26: ÁCIDO 4-FLÚOR-2-[8-(METOXCARBONIL)-3,4-DI-HIDRO-1H-PIRROLO[2,1-C][1,4]OXAZIN-6-IL]BENZOICO

[0083] O procedimento é como no protocolo descrito na Preparação 1, substituindo o ácido 2-piperidinacarboxílico pelo ácido 3-morfolinacarboxílico, enquanto o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C é substituído pelo 2-bromo-4-fluorbenzaldeído.

PREPARAÇÃO 27: ÁCIDO 4-FLÚOR-2-[1'-(METOXCARBONIL)-

5',6'-DI-HIDRO-8'H-ESPIRO[1,3-DIOXOLANO-2,7'-INDOLIZIN]-3'-IL]BENZOICO

ETAPA A: 8-FORMIL-1,4-DIOXA-8-AZAESPIRO[4.5]DECANO-7-CARBOXILATO DE METILA

[0084] 24 g de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-9-carboxilato de metila (111 mmoles) são dissolvidos em 80 mL de acetato de etila e 80 mL de diclorometano. São adicionados 26 g de formato de (4-nitrofenila) (155 mmoles), e o todo é agitado na temperatura ambiente, por uma hora. A mistura de reação é evaporada até a secura e absorvida em acetato de etila. A fase orgânica é subsequentemente lavada, em sequência, com uma solução de NaOH a 1 N, água, e então com uma solução saturada de NH₄Cl até um pH neutro ser atingido. Ela é subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada até a secura. O óleo assim obtido é purificado por cromatografia flash (gradiente de heptano/acetato de etila). O produto do título é obtido na forma de um óleo.

[0085] **RMN-¹H:** δ (400 MHz; dms_o-d₆; 26,9°C): 8,15 (s, 1H, CHO); 5,0-4,75 (m, 1H, H terciário); 4,3-3,7 (m, 5H, 4H etilenodióxi + 1H piperidina alifática); 3,70 (s, 3H, Me); 3,4-2,9 (2m, 1H, H piperidina alifática); 2,3-1,75 (m, 2H, H piperidina alifática); 1,7-1,5 (m, 2H, H piperidina alifática)

ETAPA B: ÁCIDO 8-FORMIL-1,4-DIOXA-8-AZAESPIRO[4.5]DECANO-7-CARBOXÍLICO

[0086] 15,25 g do composto obtido na Etapa A (62,7 mmoles) são dissolvidos em 160 ml de dioxana. Uma solução de 125 mL de KOH a 1 M é adicionada, gota a gota, e o todo é agitado na temperatura ambiente, por uma hora. Adicionam-se subsequentemente 125 mL de HCl a 1 M, e o composto é extraído com diclorometano. A fase orgânica é secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada até a secura. O produto do título é obtido na forma de um pó.

RMN-¹H: δ (400 MHz; dmso-d₆; 26,9°C) 13,5-12 (m, 1H, OH); 8,1 + 8,0 (2s, 1H, CHO); 4,9 + 4,6 (2m, 1H, H terciário); 4,0-3,8 (m, 4H, etilenodióxi); 4,2 + 3,7 (2ms, 1H, H piperidina alifática); 3,4 + 2,9 (2m, 1H, H piperidina alifática); 2,4-1,5 (m, 4H, H piperidina alifática)

IV: ν : OH: 3500-2000 cm⁻¹; -C=O (ácido + aldeído): 1731 + 1655 cm⁻¹

ETAPA C: 5',6'-DI-HIDRO-8'H-ESPIRO[1,3-DIOXOLANO-2,7'-INDOLIZINA]-1'-CARBOXILATO DE METILA

[0087] A uma solução de 13,5 g (62,7 mmoles) do ácido obtido na Etapa B em 380 mL de dicloroetano são adicionados, em sequência, 39,5 mL (238,4 mmoles) de trietilamina e então, por espátula, 12,5 g (65,6 mmoles) de cloreto de *para*-toluenossulfonila e 23,7 mL (238,4 mmoles) de cloroacrilato de metila. O todo é agitado a 80°C, por 18 horas. A mistura de reação é subsequentemente filtrada sobre Celite. O filtrado é subsequentemente lavado com uma solução saturada de NaHCO₃ e então com uma solução saturada de NH₄Cl. A fase orgânica é secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada até a secura. O óleo assim obtido é purificado por cromatografia flash (gradiente de heptano/acetato de etila). O produto é obtido na forma de um sólido.

RMN-¹H: δ (400 MHz; dmso-d₆; 26,9°C) 6,70 (d, 1H, pirrol); 6,40 (d, 1H, pirrol); 4,05 (t, 2H, H piperidina alifática); 4,00 (m, 4H, etilenodióxi); 3,70 (s, 3H, metil); 3,15 (s, 2H, H piperidina alifática); 2,05 (t, 2H, H piperidina alifática)

IV: ν : -C=O (éster): 1689 cm⁻¹

ETAPA D: 3'-(5-FLÚOR-2-FORMILFENIL)-5',6'-DI-HIDRO-8'H-ESPIRO[1,3-DIOXOLANO-2,7'-INDOLIZINA]-1'-CARBOXILATO DE METILA

[0088] O procedimento é como no processo da Etapa C da Preparação 1, substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído pelo 2-bromo-4-fluorbenzaldeído.

ETAPA E: ÁCIDO 4-FLÚOR-2-[1'-(METOXCARBONIL)-5',6'-DI-HI-

DRO-8'H-ESPIRO[1,3-DIOXOLANO-2,7'-INDOLIZIN]-3'-IL]BENZOICO

[0089] O procedimento é como no processo da Etapa D da Preparação 1.

PREPARAÇÃO 28: ÁCIDO 4-FLÚOR-2-[(2R)-2-HIDRÓXI-7-(METOXICARBONIL)-2,3-DI-HIDRO-1H-PIRROLIZIN-5-IL]BENZOICO

ETAPA A: (4R)-4-{[TERC-BUTIL(DIMETIL)SILIL]ÓXI}-L-PROLINATO DE METILA

[0090] A proteção da função álcool do (4R)-4-hidróxi-L-prolinato de metila por um grupo *terc*-butildimetilsilila é realizada de acordo com o protocolo descrito no documento WO 2012040242.

ETAPA B: (4R)-4-{[TERC-BUTIL(DIMETIL)SILIL]ÓXI}-1-FORMIL-L-PROLINATO DE METILA

[0091] 13,7 g (52,8 mmoles) do composto da Etapa A são dissolvidos em 100 mL de acetonitrila. São adicionados a eles 13,2 g (79,3 mmoles) de formato de (4-nitrofenila) e 39 mL (238 mmoles) de diisopropiletilamina. O todo é agitado na temperatura ambiente, por 6 horas. A mistura de reação é evaporada até a secura e absorvida em acetato de etila. A fase orgânica é subsequentemente lavada, em sequência, com uma solução de NaOH a 1 N, com água, e então com uma solução saturada de NH₄Cl até estar neutra. Ela é subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada até a secura. O óleo assim obtido é purificado por cromatografia flash (gradiente: diclorometano/metanol amoniacal). O produto do título é obtido na forma de um óleo.

RMN-¹H: δ (400 MHz; dmso-d₆; 26,9°C): 8,15 e 8,12 (s, 1H, formil); 4,62 e 4,25 (t, 1H, H alfa éster); 4,40 (m, 1H, SiOCH₃); 3,65 e 3,6 (s, 3H, OMe); 3,5 e 3,3 (m, 2H, 2H prolina); 2,12 e 1,95 (m, 2H, 2H prolina); 0,8 (s, 9H, Si^tBu); 0,05 (s, 6H, SiMe₂).

IV: ν : C=O éster: 1749 cm⁻¹; C=O formil: 1659 cm⁻¹

ETAPA C: (2S,4R)-4-{[TERC-BUTIL(DIMETIL)SILIL]ÓXI}-1-FORMILPIRROLIDINA-2-CARBOXILATO DE LÍTIO

[0092] O composto da Etapa B (26,2 g; 91,1 mmoles) é dissolvido em 450 mL de dioxana. Uma solução de hidróxido de lítio (4,2 g; 100 mmoles) em água (90 mL) é adicionada. O todo é agitado na temperatura ambiente, por 7 horas. A mistura de reação é evaporada até a secura e usada como tal para a etapa seguinte.

ETAPA D: (2R)-2-{[TERC-BUTIL(DIMETIL)SILIL]ÓXI}-2,3-DI-HIDRO-1H-PIRROLIZINA-7-CARBOXILATO DE METILA

[0093] A uma solução de 22,4 g (80,2 mmoles) do carboxilato de lítio obtido na Etapa D em 640 mL de dicloroetano são adicionados, em sequência, 27 mL (192 mmoles) de trietilamina e então, em porções, 18 g (96 mmoles) de cloreto *para*-toluenossulfônico e 9,7 mL (96,2 mmoles) de cloroacrilato de metila. A mistura de reação é aquecida ao refluxo por 18 horas e então esfriada e diluída em acetato de etila. A fase orgânica é lavada com água e então com salmoura, antes de ser secada sobre MgSO₄. Após filtração e concentração da mistura, o óleo obtido é purificado por cromatografia flash (gradiente: heptano/acetato de etila). O produto do título é obtido na forma de um óleo.

RMN-¹H: δ (400 MHz; dmso-d₆; 26,9°C): 6,7 (d, 1H, H pirrol); 6,4 (d, 1H, H pirrol); 5,0 (m, 1H, SiOCH₃); 4,2-3,75 (ABx, 2H, 2H di-hidropirrolizina); 3,3+2,8 (ABx, 2H, 2H di-hidropirrolizina); 3,70 (s, 3H, CO₂CH₃); 0,9 (s, 9H, ^tBu); 0,10 (ABx, 6H, SiMe₂)

IV: ν : -C=O (éster): 1701 cm⁻¹; SiCH₃: 1249 cm⁻¹; Si-O: 1118-1090 cm⁻¹; Si-C: 835-777 cm⁻¹

ETAPA E: (2R)-2-{[TERC-BUTIL(DIMETIL)SILIL]OXI}-5-(5-FLUOR-2-FORMILFENIL)-2,3-DI-HIDRO-1H-PIRROLIZINA-7-CARBOXILATO DE METILA

[0094] O procedimento é como no processo da Etapa C da Preparação 1, substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído

pelo 2-bromo-4-fluorbenzaldeído.

ETAPA F: ÁCIDO 2-[(2R)-2-{[TERC-BUTIL(DIMETIL)SILIL]OXI}-7-(METOXCARBONIL)-2,3-DI-HIDRO-1H-PIRROLIZIN-5-IL]-4-FLUORBENZOICO

[0095] O procedimento é como no processo da Etapa D da Preparação 1.

PREPARAÇÃO 29: ÁCIDO 4-FLÚOR-2-[(2S)-2-HIDRÓXI-7-(METOXCARBONIL)-2,3-DI-HIDRO-1H-PIRROLIZIN-5-IL]BENZOICO

[0096] O procedimento é como no processo da Preparação 28, substituindo o (4*R*)-4-hidróxi-*L*-prolinato de metila usado na Etapa A pelo (4*S*)-4-hidróxi-*L*-prolinato de metila.

PREPARAÇÃO 30: ÁCIDO 4-FLÚOR-2-[7-HIDRÓXI-1-(METOXCARBONIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZIN-3-IL]BENZOICO

[0097] O procedimento é como no processo da Preparação 27, substituindo o 2-bromo-4-fluorbenzaldeído usado na Etapa D pelo 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído.

PREPARAÇÃO 31: ÁCIDO 6-[8-(METOXCARBONIL)PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL]-1,3-BENZODIOXOL-5-CARBOXÍLICO

ETAPA A: PIRROLO[1,2-A]PIRAZINA-8-CARBOXILATO DE METILA

[0098] A uma solução de 10 g (65,7 mmoles) de pirazin-2-ilacetato de metila em 263 mL de acetona anidra (4 mL/mmol) são adicionados, em sequência, 5,7 g de brometo de lítio (65,7 mmoles), 22,1 g de bicarbonato de sódio (263 mmoles) e então 9,4 mL de cloroacetaldeído (solução a 50% em água) (72,6 mmoles). O todo é subsequentemente aquecido ao refluxo durante a noite. A mistura de reação é subsequentemente concentrada até a secura e então absorvida em acetato de etila. A fase orgânica é lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e então con-

centrada até a secura. Obtém-se um óleo, o qual é purificado por cromatografia sobre sílica gel (gradiente de CH_2Cl_2 /acetato de etila). Após a concentração, o produto do título é obtido na forma de um sólido.

RMN- ^1H : δ (400 MHz; dmsO-d_6 ; $26,9^\circ\text{C}$): 9,36 (m, 1H, H pirazina); 8,50 (dd, 1H, H pirazina)); 7,8 (m, 2H, 1H pirazina, 1H pirrol); 7,31 (m, 1H, H pirrol), 3,88 (s, 3H, OCH_3)

IV: ν : -C=O (éster conjugado): 1686 cm^{-1}

ETAPA B: ÁCIDO 6-[8-(METOXCARBONIL)PIRROLO[1,2-A]PIRAZIN-6-IL]-1,3-BENZODIOXOL-5-CARBOXÍLICO

[0099] O procedimento é como nos processos das Etapas C e D da Preparação 1.

PREPARAÇÃO 32 : ÁCIDO 4-FLÚOR-2-[1-(METOXCARBONIL)-3-INDOLIZINIL]BENZOICO

[00100] O 1-indolizina-carboxilato de metila é formado de acordo com o processo descrito nas Etapas A e B da Preparação 13. O produto do título é subsequentemente obtido de acordo com o protocolo descrito nas Etapas C e D da Preparação 1, substituindo o 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldeído usado na Etapa C pelo 2-bromo-4-fluorbenzaldeído.

PREPARAÇÃO 1': (3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUINOLINA

ETAPA A: (3S)-3-(4-MORFOLINILCARBONIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINA CARBOXILATO DE BENZILA

[00101] A uma solução de 5 g de ácido (3S)-2-[(benziloxy)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidro-3-isoquinolinacarboxílico (16 mmoles) em 160 mL de diclorometano são adicionados 1,5 mL de morfolina (17,6 mmoles) e então 9 mL de *N,N,N*-tri-etilamina (64 mmoles), 3,3 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) (19,2 mmoles) e 2,6 g de hidroxibenzotriazol (HOBT) (19,2 mmoles). A mistura de reação é agita-

da na temperatura ambiente, durante a noite, e é então vertida sobre uma solução de cloreto de amônio e extraída com acetato de etila. A fase orgânica é subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio e então filtrada e evaporada até a secura. O produto bruto assim obtido é então purificado por cromatografia sobre sílica gel (gradiente de diclorometano/metanol). O produto é obtido na forma de uma espuma.

RMN-¹H: δ (400 MHz; dmso-d₆; 79,9°C): 7,30 (m, 5H benzil); 7,15 (m, 4H aromático); 5,2-5,0 (m, 3H, 2H benzila, 1H di-hidroisoquinolina); 4,75-4,5 (2d, 2H di-hidroisoquinolina); 3,55-3,3 (m, 8H morfolina); 3,15-2,9 (2dd, 2H di-hidroisoquinolina)

IV: ν : >C=O: 1694;1650 cm⁻¹

ETAPA B: (3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISSO-QUINOLINA CARBOXILATO DE BENZILA

[00102] A uma solução de 5,3 g do produto obtido na Etapa A (13,9 mmoles) em 278 mL de tetraidrofurano são adicionados 14 mL de BH₃Me₂S (27,8 mmoles), na temperatura ambiente. O todo é aquecido por 4 horas, a 80°C. Ele é deixado retornar para a temperatura ambiente, e então são adicionados 7 mL (14 mmoles) de BH₃Me₂S. A mistura de reação é novamente aquecida a 80°C, por 2 horas. O tetraidrofurano é subsequentemente evaporado, e adicionam-se então lentamente o metanol e então 5,6 mL de ácido clorídrico a 5 N (27,8 mmoles). A mistura é agitada na temperatura ambiente durante a noite e então a 80°C por uma hora. Adiciona-se subsequentemente uma solução saturada de NaHCO₃ à mistura de reação, a 0°C, até um pH de 8 ser atingido, e então a extração com acetato de etila é realizada. A fase orgânica é subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio e então filtrada e evaporada até a secura. O produto do título é obtido na forma de um óleo.

RMN-¹H: δ (400 MHz; dmso-d₆; 79,9°C): 7,43-7,30 (pico não resolvido, 5H benzil); 7,19 (m, 4H aromático); 5,16 (m, 2H, 2H

benzil); 4,79-4,29 (d, 2H di-hidroisoquinolina); 4,58 (m, 1H di-hidroisoquinolina); 3,50 (m, 4H morfolina); 3,02-2,80 (dd, 2H di-hidroisoquinolina); 2,42-2,28 (pico não resolvido, 5H, 4H morfolina, 1H morfolina); 2,15 (dd, 1H morfolina)

IV: ν : >CH: 2810 cm^{-1} ; ν : >C=O: 1694 cm^{-1} ; ν : >C-O-C<: 1114 cm^{-1} ; ν : >CH-Ar: 751; 697 cm^{-1}

ETAPA C: (3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-1,2,3,4-TETRA-HIDROISO-QUINOLINA

[00103] A uma solução de 4,9 g do composto de Etapa B (13,4 mmoles) em 67 mL de etanol adiciona-se 0,980 g de di-hidróxido de paládio (20% em massa), na temperatura ambiente. A mistura de reação é colocada sob 120 kPa (1,2 bar) de hidrogênio, na temperatura ambiente, por 4 horas. Ela é subsequentemente passada sobre um filtro de Whatman, e então o paládio é enxaguado várias vezes com etanol. O filtrado é evaporado até a secura. O produto do título é obtido na forma de um óleo.

RMN- ^1H : δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 26,9°C): 7,12-7,0 (pico não resolvido, 4H aromático); 3,92 (s, 2H tetra-hidroisoquinolina); 3,60 (t, 4H morfolina); 2,98 (m, 1H tetra-hidroisoquinolina); 2,68 (dd, 1H tetra-hidroisoquinolina); 2,5-2,3 (pico não resolvido, 8H, 1H tetra-hidroisoquinolina, 6H morfolina, 1H NH)

IV: ν : >NH: 3322 cm^{-1} ; ν : >C-O-C<: 1115 cm^{-1} ; ν : >CH-Ar: 742 cm^{-1}

PREPARAÇÃO 2': (3R)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUINOLINA

[00104] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo o ácido (3S)-2-[(benzilóxi)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidro-3-isoquinolinacarboxílico usado na Etapa A pelo ácido (3R)-2-[(benzilóxi)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidro-3-isoquinolinacarboxílico.

PREPARAÇÃO 3': (3S)-3-[(4-METIL-1-PIPERAZINIL)METIL]-1,2,3,4-

TETRA-HIDROISOQUINOLINA

[00105] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo a morfolina usada na Etapa A pela 1-metil-piperazina.

PREPARAÇÃO 4': (3S)-3-(1,4-OXAZEPAN-4-ILMETIL)-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUINOLINA

[00106] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo a morfolina usada na Etapa A pelo 1,4-oxazepano.

PREPARAÇÃO 5': (3S)-3-([(3R)-3-METILMORFOLINIL]METIL)-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUINOLINA

[00107] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo a morfolina usada na Etapa A pela (3R)-3-metilmorfolina.

PREPARAÇÃO 6': (3S)-3-([(3S)-3-METILMORFOLINIL]METIL)-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUINOLINA

[00108] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo a morfolina usada na Etapa A pela (3S)-3-metilmorfolina.

PREPARAÇÃO 7': (3S)-3-([(3S,5S)-3,5-DIMETILMORFOLINIL]METIL)-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUINOLINA

[00109] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo a morfolina usada na Etapa A pela (3S,5S)-3,5-dimetilmorfolina.

PREPARAÇÃO 8': N,N-DIMETIL[(3S)-1,2,3,4-TETRA-HIDRO-3-ISOQUINOLINIL]METANAMINA

[00110] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo a morfolina usada na Etapa A pela N,N-dimetilamina.

PREPARAÇÃO 9': (3S)-3-[4-(2-METOXIETIL)PIPERAZIN-1-IL]METIL)-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUINOLINA

[00111] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo a morfolina usada na Etapa A pela 1-(2-metoxietil)piperazina.

PREPARAÇÃO 10': 1-METIL-4-[(3S)-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUI-

NOLIN-3-ILMETIL]PIPERAZIN-2-ONA

[00112] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo a morfolina usada na Etapa A pela 1-metilpiperazin-2-ona.

PREPARAÇÃO 11': 2-METÓXI-N-METIL-N-[(3S)-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUINOLIN-3-ILMETIL]ETANAMINA

[00113] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo a morfolina usada na Etapa A pela 2-metóxi-N-metiletanamina.

PREPARAÇÃO 12': N-ETIL-2-METÓXI-N-[(3S)-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUINOLIN-3-ILMETIL]ETANAMINA

[00114] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo a morfolina usada na Etapa A pela N-etil-2-metoxietanamina.

PREPARAÇÃO 13': (3S)-3-{[4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL]-METIL}-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUINOLINA

[00115] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo a morfolina usada na Etapa A pela 1-(metilsulfonil)piperazina.

PREPARAÇÃO 14': (3S)-3-{[4-(2,2,2-TRIFLUORETIL)PIPERAZIN-1-IL]METIL}-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUINOLINA

[00116] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo a morfolina usada na Etapa A pela 1-(2,2,2-trifluoretil)piperazina.

PREPARAÇÃO 15': (3S)-3-[(1,1-DIOXIDOTIOMORFOLIN-4-IL)METIL]-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUINOLINA

[00117] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo a morfolina usada na Etapa A pelo 1,1-dióxido de tiomorfolina.

PREPARAÇÃO 16': (3S)-3-[(3-METOXIPIRROLIDIN-1-IL)METIL]-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUINOLINA

[00118] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo a morfolina usada na Etapa A pela 3-metoxipirrolidina.

PREPARAÇÃO 17': (3S)-3-[(3,3-DIFLUORPIRROLIDIN-1-IL)METIL]-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUINOLINA

[00119] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo a morfolina usada na Etapa A pela 3,3-difluorpirrolidina.

PREPARAÇÃO 18': (3S)-3-[(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUINOLINA

[00120] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo a morfolina usada na Etapa A pela 3-metoxiazetidina.

PREPARAÇÃO 19': (3S)-3-[(3-FLUORAZETIDIN-1-IL)METIL]-1,2,3,4-TETRA-HIDROISOQUINOLINA

[00121] O procedimento é como no processo da Preparação 1', substituindo a morfolina usada na Etapa A pela 3-fluorazetidina.

PREPARAÇÃO 1'': 4-{[TERC-BUTIL(DIMETIL)SILIL]ÓXI}-N-FENILANILINA

[00122] A uma solução de 12 g de 4-anilino-fenol (64,7 mmoles) em 200 mL de acetonitrila são adicionados, na temperatura ambiente, 6,7 g de imidazol (97,05 mmoldx) e 11,7 g de *terc*-butil(cloro)dimetilsilano (77,64 mmoles). O todo é agitado a 70°C, por 4 horas. Então a mistura de reação é vertida sobre água e extraída com éter. A fase orgânica é subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio e então filtrada e evaporada até a secura. O produto bruto assim obtido é então purificado por cromatografia sobre sílica gel (gradiente de éter de petróleo/diclorometano). O produto do título é obtido na forma de um pó.

RMN-¹H: δ (400 MHz; dmso-d₆; 26,9°C): 7,84 (s, 1H NH); 7,17 (t, 2H anilina); 6,98 (d, 2H fenóxi); 6,94 (d, 2H anilina); 6,76 (d, 2H fenóxi); 6,72(t, 1H anilina); 0,95 (s, 9H *terc*-butil); 0,15 (s, 6H dimetil)

IV: ν : >NH: 3403 cm⁻¹; >Ar: 1597 cm⁻¹

[00123] As aminas NHR_3R_4 , em que R_3 e R_4 , independentemente um do outro, representam um grupo arila ou heteroarila, são preparadas de acordo com procedimentos conhecidos, descritos na literatura (Surry D.S e col., Chemical Science, 2011, 2, 27-50, Charles M.D. e col., Organic Letters, 2005, 7, 3965-3968). A reação de proteção da função hidróxi do 4-anilino-fenol descrito na Preparação 1" pode ser aplicada às diversas aminas secundárias NHR_3R_4 (como definidas mais acima) tendo uma ou mais funções hidróxi, quando elas estiverem disponíveis comercialmente. Alternativamente, as aminas secundárias tendo pelo menos um substituinte hidróxi podem ser sintetizadas diretamente em uma forma protegida, i.e., começando a partir de reagentes cuja função hidróxi tenha sido protegida com antecedência. Entre os grupos protetores, o *terc*-butil-sililóxi e o benzilóxi são especialmente preferidos.

[00124] Entre as aminas NHR_3R_4 tendo um substituinte hidróxi que são usadas para sintetizar os compostos da invenção, podem ser mencionados: 4-(4-toluidino)fenol, 4-(4-cloroanilino)fenol, 4-(3-flúor-4-metil-anilino)fenol, 4-[4-(trifluormetóxi)anilino]fenol, 4-[4-hidroxianilino]fenol, {4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]fenil}metanol, 4-(2,3-di-hidro-1*H*-indol-6-il-amino)fenol, 4-[(1-metil-2,3-di-hidro-1*H*-indol-6-il)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-6-il)amino]cicloexanol, 4-[(1-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinolinil)amino]fenol, 4-[(4-metil-3,4-di-hidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)amino]fenol, 4-[4-(dietilamino)anilino]fenol, 4-(2,3-di-hidro-1*H*-inden-5-il-amino)fenol, 4-[(1-metil-1*H*-indazol-5-il)amino]fenol, 4-[(1'-metil-1',2'-di-hidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)amino]fenol, 4-[(1,3,3-trimetil-2,3-di-hidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[4-metóxi-3-(trifluormetil)anilino]fenol, 4-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluormetil)anilino]fenol, 2-flúor-4-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-etil-2,3-di-hidro-1*H*-indol-5-il)amino]fenol, 4-[(1-isopropil-2,3-di-hidro-1*H*-indol-5-il)amino]f-

enol, 4-(butilamino)fenol, 3-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-1-propanol, 4-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)amino]-1-butanol, 4-[(3-flúor-4-metilfenil)amino]-fenol, 4-[(3-cloro-4-metilfenil)amino]fenol, 4-[(4-fluorfenil)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)amino]fenol, 4-[(4-fluorfenil)amino]fenol, 4-[(2-fluorfenil)amino]fenol, 4-[(3-fluorfenil)amino]fenol, 4-[(2,4-difluorfenil)amino]fenol, 4-[(3,4-difluorfenil)amino]fenol, 3-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitrila, 4-[(3-metoxifenil)amino]fenol, 4-[(3,5-difluorfenil)amino]fenol, 4-[(3-metilfenil)amino]fenol, 4-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitrila, 4-[(3-clorofenil)amino]fenol, 4-(pirimidin-2-ilamino)fenol, 4-[(ciclobutilmetil)amino]fenol, 2-[(4-hidroxifenil)amino]benzonitrila, 4-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil]amino}fenol, 4-[(ciclopropilmetil)amino]fenol, 4-[(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil]amino}fenol, 4-(but-2-in-1-ilamino)fenol, 4-(pirazin-2-ilamino)fenol, 4-(piridin-2-ilamino)fenol, 4-(piridazin-3-ilamino)fenol, 4-(pirimidin-5-ilamino)fenol, 4-(piridin-3-ilamino)fenol, 4-[(3,5-diflúor-4-metoxifenil)amino]fenol, 4-(piridin-4-ilamino)fenol, 4-[(3-flúor-4-metoxifenil)amino]fenol, 2-(fenilamino)pirimidin-5-ol, 5-[(4-hidroxifenil)amino]-2-metóxi benzonitrila, 4-[[3-(trifluorometil)fenil]amino}fenol.

[00125] A(s) função(ões) hidróxi das aminas secundárias listadas acima é(são) protegida(s) com antecedência por um grupo protetor adequado, antes do acoplamento a um derivado de ácido do composto de fórmula (VII) como definido no processo geral precedente.

EXEMPLO 1: CLORIDRATO DE *N*-(4-HIDROXIFENIL)-3-{6-[(3*S*)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1*H*)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-*N*-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA
ETAPA A: 3-{6-[(3*S*)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1*H*)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINACARBOXILATO DE METILA

[00126] A uma solução de 2 g do composto da Preparação 1 em 20

mL de diclorometano são adicionados, na temperatura ambiente, 5,5 mL de *N,N,N*-triethylamina (6,96 mmoles), 2,12 g do composto da Preparação 1' (6,96 mmoles), e então 0,94 g de hidroxibenzotriazol (HOBT) e 1,34 g de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) (6,96 mmoles). A mistura de reação é subsequentemente agitada na temperatura ambiente, durante a noite, e é então vertida sobre uma solução de cloreto de amônio e extraída com acetato de etila. A fase orgânica é subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio e então filtrada e evaporada até a secura. O produto bruto assim obtido é então purificado por cromatografia sobre sílica gel (gradiente de heptano/AcOEt). O produto do título é obtido na forma de um óleo.

RMN-¹H: δ (500 MHz; dms_o-d₆; 26,9°C): 7,2-6,9 (m, 4H, H aromático); 7,04-7,03-7,00 (m, 1H, H aromático); 6,85 (m, 1H, H aromático); 6,35-6,26-6,06 (m, 1H, H tetra-hidroindolizina); 6,15-6,12 (m, 2H, H metilenodióxi); 5,06-4,84 (m, 1H, H di-hidroisoquinolina); 4,86-4,17 (m, 2H, H di-hidroisoquinolina); 3,65-3,6-3,55 (m, 3H, H éster metílico); 3,43-4,26 (m, 2H, H tetra-hidroindolizina); 3,58-3,5 (m, 4H, H morfolina); 2,37-3,05 (m, 4H, 2H di-hidroisoquinolina, 2H tetra-hidroindolizina); 1,68-2,56 (m, 4H, H morfolina); 1,4-2,0 (m, 4H, H tetra-hidroindolizina)

IV: ν : >C=O 1695 cm⁻¹ éster; ν : >C=O 1625 cm⁻¹ amida; ν : >C-O-C< 1214-1176-1115 cm⁻¹; >CH-Ar 772-744 cm⁻¹

ETAPA B: 3-[6-[(3S)-3-(MORFOLINOMETIL)-3,4-DI-HIDRO-1H-ISOQUINOLINA-2-CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL]-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINACARBOXILATO DE LÍTIO

[00127] A uma solução de 4,6 g do composto de Etapa A (8,26 mmoles) em 24 mL de dioxana adiciona-se uma solução de hidróxido de lítio (675 mg, 16,1 mmoles). O todo é colocado em um forno de micro-ondas a 140 W por um período de 2,5 horas. A mistura de reação é subsequentemente filtrada e secada. O sólido assim obtido é

seco a 40°C em uma caixa quente, na presença de P₂O₅.

RMN-¹H: δ (400 MHz; dmso-d₆; 79,9°C): 6,7-7,15 (pico não resolvido, 6H, H aromático); 6,21 (s, 1H, H aromático); 6,03 (s, 2H, H metilenodióxi); 4,0-5,0 (pico não resolvido, 3H di-hidroisoquinolina); 3,4-3,6 (pico não resolvido, 3H tetra-hidroindolizina, 3H morfolina); 2,5-3,1 (pico não resolvido, 4H, 2H tetra-hidroindolizina, 2H morfolina); 1,5-2,4 (pico não resolvido, 10H morfolina)

IV: ν :>C=O 1567 amplo cm⁻¹ acetato; ν : 1236 cm⁻¹

ETAPA C: N-(4-{[TERC-BUTIL(DIMETIL)SILIL]ÓXI}FENIL)-3-{6-[[((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL]-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00128] A uma solução de 2,6 g do composto de Etapa B (4,73 mmoles) em 47 mL de diclorometano são adicionados, gota a gota, 1,2 mL de cloreto de oxalila, a 0°C. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente, por 11 horas, e então coevaporada várias vezes com diclorometano. O produto assim obtido é suspenso em 37 mL de diclorometano e é então adicionado a uma solução de 2,1 g do composto obtido na Preparação 1" (7,1 mmoles), em 10 mL de diclorometano, na presença de 0,6 mL de piridina (7,1 mmoles). O todo é agitado na temperatura ambiente, durante a noite. A mistura de reação é concentrada e purificada por cromatografia sobre sílica gel (gradiente de diclorometano/metanol). O produto do título é obtido na forma de uma espuma.

RMN-¹H: δ (500 MHz; dmso-d₆; 26,9°C): 6,9-7,3 (9H aromático); 6,88 (2H aromático); 6,72-6,87 (2H aromático); 6,64 (2H aromático); 6,13 (2H metilenodióxi); 5,05-4,74 (1H di-hidroisoquinolina); 4,25-4,13 (2H di-hidroisoquinolina); 3,44-3,7 (4H morfolina); 3,62-3,52 (2H tetra-hidroindolizina); 3,0-2,6 (4H, 2H tetra-hidroindolizina, 2H di-hidroisoquinolina); 2,54-1,94 (6H morfolina); 1,91-1,53 (4H tetra-

hidroindolizina); 0,92 (9H *terc*-butil); 0,17 (6H dimetil)

IV: ν :>C=O: 1632 cm^{-1} ; ν : >C-O-C<: 1237 cm^{-1} ; ν : -Si-O-C-: 1035 cm^{-1} ; -Si-C-: 910 cm^{-1} ; >CH-Ar: 806 cm^{-1}

ETAPA D: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-3-{6-[[[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL]}-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00129] A uma solução de 1,9 g do composto obtido na Etapa C (2,3 mmoles) em 4 mL de metanol adiciona-se 0,646 g (11,5 mmoles) de hidróxido de potássio dissolvido em 8 mL de metanol. O todo é agitado na temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação é subsequentemente diluída em diclorometano e lavada, em sequência, com uma solução de HCl a 1 N, uma solução saturada de NaHCO_3 e então uma solução saturada de NaCl até um pH neutro ser atingido. A fase orgânica é subsequentemente secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada. O produto bruto assim obtido é purificado sobre sílica gel (gradiente de diclorometano/metanol). O sólido é subsequentemente dissolvido em diclorometano, e 2 mL de cloreto de hidrogênio etéreo a 1 N são adicionados. O todo é agitado por uma hora e então evaporado até a secura. O cloridrato assim obtido é dissolvido em uma mistura de água/acetonitrila até completamente dissolvido e é então liofilizado.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl
<i>Calculada</i>	69,11	5,8	7,5	4,74
<i>Encontrada</i>	68,95	5,46	7,51	4,48

Capacidade rotativa: $(\alpha)_D^{20} = + 50,8^\circ$ (c = 9 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 2: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(4-METILFENIL)-3-{6-[[[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL]}-

5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00130] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela 4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-*N*-(4-metilfenil)anilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl	% de Cl'
<i>Calculada</i>	69,42	5,96	7,36	4,66	4,66
<i>Encontrada</i>	69,19	5,76	7,19	4,62	4,48

EXEMPLO 3: CLORIDRATO DE *N*-(4-CLOROFENIL)-*N*-(4-HIDROXIFENIL)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1*H*)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00131] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela 4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-*N*-(4-clorofenil)anilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl	% de Cl'
<i>Calculada</i>	66,07	5,42	7,17	9,07	4,54
<i>Encontrada</i>	65,74	5,14	7,08	9,02	4,48

Capacidade rotativa: (α)_D²⁰ = + 80,9° (c = 2,5 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 4: CLORIDRATO DE *N*-(3-FLÚOR-4-METILFENIL)-*N*-(4-HIDROXIFENIL)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1*H*)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00132] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela 4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-*N*-(3-flúor-4-metilfenil)anilina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₄H₄₃FN₄O₆

[M+H]⁺ calculada: 743,3245

[M+H]⁺ medida: 743,3250

Capacidade rotativa: (α)_D²⁰ = + 40,7° (c = 2,5 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 5: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-3-{6-[[((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL]-N-[4-(TRIFLUORMETÓXI)FENIL]-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00133] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela 4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-N-(4-trifluormetoxifenil)anilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
Calculada	63,57	5,09	6,74	4,26
Encontrada	63,38	4,95	6,88	4,23

EXEMPLO 6: CLORIDRATO DE N,N-BIS(4-HIDROXIFENIL)-3-{6-[[((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL]-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00134] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela 4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-N-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]fenil)anilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
Calculada	67,66	5,68	7,34	4,64
Encontrada	67,11	5,49	7,31	4,74

Capacidade rotativa: (α)_D²⁰ = + 50,8° (c = 6 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 7: CLORIDRATO DE N-[4-(HIDROXIMETIL)FENIL]-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-3-{6-[[((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL]-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00135] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-[4-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)metil]fenil]-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	69,32	5,94	8,6	4,35
<i>Encontrada</i>	69,63	5,75	8,59	4,13

EXEMPLO 8: BIS(CLORIDRATO) DE N-(2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-5-IL)-N-[4-(HIDRÓXI)FENIL]-3-{6-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00136] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)fenil)-5-indolinamina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl
<i>Calculada</i>	65,53	5,74	8,49	8,60
<i>Encontrada</i>	65,47	5,69	8,43	7,82

Capacidade rotativa: (α)_D²⁰ = + 40,9° (c = 3,5 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 9: CLORIDRATO DE N-[4-(HIDRÓXI)FENIL]-N-(1-METIL-2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-5-IL)-3-{6-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00137] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-({*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₆H₄₇N₅O₆

$[M+H]^+$ calculada: 766,3605

$[M+H]^+$ medida: 766,3601

EXEMPLO 10: CLORIDRATO DE *N*-[4-(HIDRÓXI)FENIL]-*N*-(1-METIL-1*H*-INDOL-5-IL)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1*H*)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00138] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar: (teoria para HCl 1,1)

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
Calculada	68,72	5,78	8,71	4,85
Encontrada	68,39	5,55	8,66	4,33

Capacidade rotativa: $(\alpha)_D^{20} = + 37,6^\circ$ (c = 7 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 11: CLORIDRATO DE *N*-(4-HIDROXIFENIL)-3-{6-[[((3*R*)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1*H*)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-*N*-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00139] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1' usado na Etapa A pelo composto da Preparação 2'.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
Calculada	69,11	5,80	7,50	4,74
Encontrada	68,89	5,23	7,41	4,62

Capacidade rotativa: $(\alpha)_D^{20} = - 45,1^\circ$ (c = 9 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 12: CLORIDRATO DE *N*-(4-HIDROXICICLOEXIL)-*N*-(1-METIL-1*H*-INDOL-5-IL)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1*H*)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00140] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)cicloexil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₆H₅₁N₅O₆

[M+H]⁺ calculada: 770,3918

[M+H]⁺ medida: 770,3928

EXEMPLO 13: BIS(CLORIDRATO) DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-3-{6-[(3S)-3-[(4-METIL-1-PIPERAZINIL)METIL]-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00141] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1' usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3' e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl	% de Cl-
<i>Calculada</i>	66,43	5,93	9,89	8,34	8,34
<i>Encontrada</i>	66,36	5,79	9,83	8,11	7,67

Capacidade rotativa: (α)_D²⁰ = + 60,1° (c = 6 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 14: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-3-{6-[(3S)-3-(1,4-OXAZEPAN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00142] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1' usado na Etapa A pelo composto da Preparação 4' e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{*tert*-butil(dimetil)silil}óxi)fenil)-

1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl	% de CL-
<i>Calculada</i>	69,32	5,94	8,60	4,35	4,35
<i>Encontrada</i>	69,24	5,56	8,52	4,47	4,44

EXEMPLO 15: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-3-{6-[(3S)-3-{[(3R)-3-METILMORFOLINIL]METIL}-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00143] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1' usado na Etapa A pelo composto da Preparação 5' e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	69,32	5,94	8,60	4,35
<i>Encontrada</i>	69,10	5,68	8,52	4,29

EXEMPLO 16: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-3-{6-[(3S)-3-{[(3S)-3-METILMORFOLINIL]METIL}-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00144] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1' usado na Etapa A pelo composto da Preparação 6' e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	69,32	5,94	8,60	4,35
<i>Encontrada</i>	68,97	5,55	8,44	3,73

EXEMPLO 17: CLORIDRATO DE 3-{6-[(3S)-3-{[(3S,5S)-3,5-DIMETILMORFOLINIL]METIL}-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00145] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1' usado na Etapa A pelo composto da Preparação 7' e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	69,59	6,08	8,45	4,28
<i>Encontrada</i>	69,29	5,52	8,46	4,09

EXEMPLO 18: CLORIDRATO DE 3-{5-BROMO-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00146] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 2 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₅H₄₄⁷⁹BrN₅O₄

[M+H]⁺ calculada: 798,2655

$[M+H]^+$ medida: 798,2626

EXEMPLO 19: CLORIDRATO DE 3-{5-BROMO-2-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00147] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 2 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₅H₄₆⁷⁹BrN₅O₄

$[M+H]^+$ calculada: 800,2811

$[M+H]^+$ medida: 800,2791

EXEMPLO 20: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00148] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,38	5,74	7,59	4,81
<i>Encontrada</i>	67,89	5,71	7,72	4,68

Capacidade rotativa: (α)_D²⁰ = + 53,7° (c = 6 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 21: BIS(CLORIDRATO) DE 3-{5-CLORO-2-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-5-

IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA**CARBOXAMIDA**

[00149] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{{*terc*-butil(dimetil)silil}óxi}fenil)-5-indolinamina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₄H₄₄³⁵CIN₅O₄

[M+H]⁺ calculada: 742,3160

[M+H]⁺ medida: 742,3120

EXEMPLO 22: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00150] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{{*terc*-butil(dimetil)silil}óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,04	5,72	8,82	4,91
<i>Encontrada</i>	67,84	5,46	8,64	5,21

Capacidade rotativa: (α)_D²⁰ = + 55,9° (c = 7 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 23: BIS(CLORIDRATO) DE 3-{5-CLORO-2-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-

INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00151] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl	% de Cl-
<i>Calculada</i>	65,18	5,83	8,45	12,83	8,55
<i>Encontrada</i>	65,75	5,45	8,39	11,71	7,54

Capacidade rotativa: $(\alpha)_{D^{20}} = + 56,6^{\circ}$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 24: CLORIDRATO DE 3-{5-FLÚOR-2-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00152] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 4 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	de Cl-
<i>Calculada</i>	69,80	5,86	9,04	4,58
<i>Encontrada</i>	69,57	5,62	8,76	4,47

Capacidade rotativa: $(\alpha)_{D^{20}} = + 55,0^{\circ}$ (c = 5 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 25: CLORIDRATO DE 3-{5-FLÚOR-2-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00153] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 4.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	69,94	5,87	7,77	4,92
<i>Encontrada</i>	69,70	5,32	7,72	4,80

EXEMPLO 26: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1,2,3,4-TETRA-HIDRO-6-QUINOLINIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00154] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinolinamina.

Microanálise elementar: (teoria para HCl 1,5)

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	66,97	6,05	8,49	6,45
<i>Encontrada</i>	66,80	5,55	8,32	6,23

EXEMPLO 27: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(4-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H-1,4-BENZOXAZIN-7-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00155] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-

4-metil-3,4-di-hidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-amina.

Microanálise elementar: (teoria para HCl 1,1)

	% de C	% de H	% de N	% de Cl
<i>Calculada</i>	66,53	5,84	8,62	4,80
<i>Encontrada</i>	66,59	5,39	8,47	4,80

EXEMPLO 28: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-[(3*S*)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1*H*)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-[4-(DIETILAMINO)FENIL]-N-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00156] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*¹-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-*N*⁴,*N*⁴-dietil-1,4-benzenodiamina.

Microanálise elementar: (teoria para HCl 1,6)

	% de C	% de H	% de N	% de Cl
<i>Calculada</i>	66,51	6,26	8,43	6,83
<i>Encontrada</i>	66,71	5,58	8,39	7,08

EXEMPLO 29: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-[(3*S*)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1*H*)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(2,3-DI-HIDRO-1*H*-INDEN-5-IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00157] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-5-indanamina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	69,49	5,96	7,20	4,56
<i>Encontrada</i>	69,47	5,43	7,21	4,21

EXEMPLO 30: BIS(CLORIDRATO) DE 3-{5-CLORO-2-[(3S)-3-[(4-METIL-1-PIPERAZINIL)METIL]-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00158] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, os compostos das Preparações 1 e 1' usados na Etapa A pelos compostos respectivos das Preparações 3 e 3' e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₆H₄₇³⁵ClN₆O₃

[M+H]⁺ calculada: 767,3476

[M+H]⁺ medida: 767,3476

EXEMPLO 31: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-3-{8-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-3,4-DI-HIDRO-2H-1,5-BENZODIOXEPIN-7-IL}-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00159] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 5.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₅H₄₆N₄O₆

[M+H]⁺ calculada: 739,3496

[M+H]⁺ medida: 739,3479

EXEMPLO 32: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-

1H-INDOL-5-IL)-3-{8-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-3,4-DI-HIDRO-2H-1,5-BENZODIOXEPIN-7-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00160] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 5 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	69,59	6,08	8,45	4,78
<i>Encontrada</i>	69,23	5,46	8,41	4,16

EXEMPLO 33: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-3-{5-METÓXI-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00161] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 6 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

% de C	% de H	% de N	% de Cl-	
Calculada	70,26	6,15	8,91	4,51
Encontrada	69,78	5,36	8,90	4,29

Capacidade rotativa: (α)_D²⁰ = + 42,1° (c = 6 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 34: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-3-{7-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-2,3-DI-HIDRO-1,4-BENZODIOXIN-6-

IL}-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00162] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 7.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
Calculada	69,42	5,96	7,36	4,66
Encontrada	69,39	5,56	7,30	4,49

Capacidade rotativa: $(\alpha)_D^{20} = + 34,5^\circ$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 35: N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-3-{7-[[((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-2,3-DI-HIDRO-1,4-BENZODIOXIN-6-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00163] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 7 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1H-indol-5-amina, sendo entendido que o produto assim obtido não é submetido a uma etapa de formação de sal na presença de cloreto de hidrogênio etéreo.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N
Calculada	72,57	6,09	9,00
Encontrada	3,11	5,70	8,95

Capacidade rotativa: $(\alpha)_D^{20} = + 88,2^\circ$ (c = 7 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 36: CLORIDRATO DE 3-{5-ETÓXI-2-[[((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00164] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 8 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl
<i>Calculada</i>	70,53	6,30	8,75	4,43
<i>Encontrada</i>	70,77	5,59	8,66	4,22

EXEMPLO 37: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-3-{2,2-DIDEUTÉRIO-6-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00165] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 9 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₆H₄₃N₅O₆D₂

[M+H]⁺ calculada: 766,3573

[M+H]⁺ medida: 766,3533

Capacidade rotativa: (α)_D²⁰ = + 35,5° (c = 3,5 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 38: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-3-{2,2-DIDEUTÉRIO-6-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA
ETAPA A: N-(4-HIDROXIFENIL)-3-{2,2-DIDEUTÉRIO-6-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-

ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00166] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 9, sendo entendido que a etapa de formação de sal na presença do cloreto de hidrogênio etéreo é realizada somente na Etapa B a seguir.

ETAPA B: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-3-{2,2-DIDEUTÉRIO-6-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00167] O produto obtido na Etapa A é dissolvido em diclorometano, e 2 mL de cloreto de hidrogênio etéreo a 1 N são adicionados. O todo é agitado por uma hora e então evaporado até a secura. O cloridrato assim obtido é dissolvido em uma mistura de água/acetonitrila até completamente dissolvido, e é então liofilizado.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,93	5,80	7,48	4,73	4,73
<i>Encontrada</i>	68,45	5,49	7,57	4,63	4,54

EXEMPLO 39: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDAZOL-5-IL)-3-{7-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-2,3-DI-HIDRO-1,4-BENZODIOXIN-6-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00168] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 7 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela N-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1H-indazol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl ⁻
<i>Calculada</i>	67,76	5,81	10,31	4,35
<i>Encontrada</i>	67,82	5,25	9,87	4,18

Capacidade rotativa: (α)_D²⁰ = + 42,6° (c = 5 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 40: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1,2,3,4-TETRA-HIDRO-6-QUINOLINIL)-3-{7-[[((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-2,3-DI-HIDRO-1,4-BENZODIOXIN-6-IL]-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00169] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 7 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinolinamina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl	% de Cl ⁻
<i>Calculada</i>	66,51	6,16	8,08	8,18	8,18
<i>Encontrada</i>	66,85	5,88	8,04	6,47	6,25

EXEMPLO 41: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(4-METIL-3,4-DI-HIDRO-2H-1,4-BENZOXAZIN-7-IL)-3-{7-[[((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-2,3-DI-HIDRO-1,4-BENZODIOXIN-6-IL]-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00170] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 7 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-4-metil-3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazin-7-amina.

Massa de alta resolução (ESI⁺):

Fórmula empírica: C₄₇H₄₉N₅O₇

[M+H]⁺ calculada: 796,3710

[M+H]⁺ medida: 796,3687

EXEMPLO 42: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDAZOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00171] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl	% de Cl-
<i>Calculada</i>	66,75	5,60	10,61	8,96	4,48
<i>Encontrada</i>	66,63	5,06	10,42	8,83	4,46

EXEMPLO 43: CLORIDRATO DE 1-{5-CLORO-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-3-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00172] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 24 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl
<i>Calculada</i>	68,35	5,74	8,86	8,97
<i>Encontrada</i>	68,29	5,21	8,76	9,04

EXEMPLO 44: CLORIDRATO DE 3-{5-FLÚOR-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDAZOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00173] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 4 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,16	5,72	10,84	4,57
<i>Encontrada</i>	67,93	5,01	10,89	4,24

EXEMPLO 45: 3-{5-CLORO-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1'-METIL-1',2'-DI-HIDROESPIRO [CICLOPROPANO-1,3'-INDOL]-5'-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00174] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-(1'-metil-1',2'-di-hidroespiro[ciclopropano-1,3'-indol]-5'-il)amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N
<i>Calculada</i>	72,15	6,18	8,95
<i>Encontrada</i>	71,86	5,76	8,85

EXEMPLO 46: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-[(3S)-3-(1,4-OXAZEPAN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-

ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00175] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, os compostos das Preparações 1 e 1' usados na Etapa A pelos compostos respectivos das Preparações 3 e 4' e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{*terc*-butil(dimetil)silil}óxi)fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N
<i>Calculada</i>	68,65	5,89	8,70
<i>Encontrada</i>	68,33	5,45	8,54

Capacidade rotativa: (α)_D²⁰ = + 13,6° (c = 4 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 47: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-3-[2-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-5-(TRIFLUORMETIL)FENIL]-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00176] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 10 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{*terc*-butil(dimetil)silil}óxi)fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	67,02	5,50	8,50	4,30
<i>Encontrada</i>	67,01	5,11	8,47	4,21

EXEMPLO 48: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-3-[2-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-5-(TRIFLUORMETÓXI)FENIL]-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00177] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 11 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl	% de Cl-
<i>Calculada</i>	65,75	5,40	8,33	4,22	4,22
<i>Encontrada</i>	65,78	5,00	8,35	4,33	4,50

EXEMPLO 49: 3-{5-COLORO-2-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1,3,3-TRIMETIL-2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00178] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1,3,3-trimetil-5-indolinamina, sendo entendido que o produto assim obtido não é submetido a uma etapa de formação de sal na presença de cloreto de hidrogênio etéreo.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N
<i>Calculada</i>	71,97	6,42	8,93
<i>Encontrada</i>	71,87	6,22	8,94

EXEMPLO 50: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDAZOL-5-IL)-3-{2,2-DIDEUTÉRIO-6-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00179] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substitui-

tuindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 9 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	67,28	5,66	10,46	4,41
<i>Encontrada</i>	66,77	5,07	10,25	3,92

EXEMPLO 51: CLORIDRATO DE N-(3-FLÚOR-4-METILFENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-3-{2,2-DIDEUTÉRIO-6-[(3*S*)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1*H*)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00180] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 9 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-3-flúor-4-metilanilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	67,64	5,69	7,17	4,54
<i>Encontrada</i>	67,08	5,18	7,04	4,28

EXEMPLO 52: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-[(3*S*)-3-[(DIMETILAMINO)METIL]-3,4-DI-HIDRO-2(1*H*)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1*H*-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00181] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, os compostos das Preparações 1 e 1' usados na Etapa A pelos compostos respectivos das Preparações 3 e 8' e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-

{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₃H₄₂³⁵ClN₅O₃

[M+H]⁺ calculada: 712,3054

[M+H]⁺ medida: 712,3060

Capacidade rotativa: (α)_D²⁰ = + 35,8° (c = 6 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 53: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-[(*(3S)*-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-[4-METÓXI-3-(TRIFLUORMETIL)FENIL]-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00182] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-4-metóxi-3-(trifluormetil)anilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	63,23	5,19	6,70	4,24
<i>Encontrada</i>	63,08	4,68	6,79	3,92

EXEMPLO 54: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-[(*(3S)*-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-[4-(METILSULFANIL)-3-(TRIFLUORMETIL)FENIL]-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00183] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-4-(metilsulfanil)-3-(trifluormetil)anilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de S	% de Cl-
<i>Calculada</i>	62,04	5,09	6,58	3,76	4,16
<i>Encontrada</i>	62,10	4,90	6,61	3,37	3,99

EXEMPLO 55: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(3-FLÚOR-4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00184] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}-3-fluorfenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	66,83	5,48	8,66	4,38
<i>Encontrada</i>	66,84	4,92	8,68	3,63

EXEMPLO 56: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-3-{2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00185] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 12 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	71,84	5,63	9,31	4,71
<i>Encontrada</i>	71,74	5,25	9,24	4,38

EXEMPLO 57: BIS(CLORIDRATO) DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-3-{6-[(3S)-3-[(4-METIL-1-PIPERAZINIL)METIL]-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00186] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, os compostos das Preparações 1 e 1' usados na Etapa A pelos compostos respectivos das Preparações 13 e 3' e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1H-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
Calculada	66,74	5,48	9,94	8,38
Encontrada	66,69	5,25	9,80	8,03

Capacidade rotativa: $(\alpha)_D^{20} = + 113,2^\circ$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 58: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-3-{6-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-N-FENIL-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00187] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 13.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
Calculada	69,49	5,29	7,54	4,77
Encontrada	69,41	5,00	7,61	4,45

Capacidade rotativa: $(\alpha)_D^{20} = + 111,4^\circ$ (c = 6 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 59: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-3-{6-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-1-

INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00188] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 13 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	69,38	5,32	8,79	4,45
<i>Encontrada</i>	68,95	5,12	8,57	3,92

Capacidade rotativa: $(\alpha)_D^{20} = + 116,8^\circ$ (c = 5 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 60: CLORIDRATO DE N-(1-ETIL-1H-INDOL-5-IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-3-{6-[[((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00189] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 13 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-etil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	69,66	5,47	8,64	4,38
<i>Encontrada</i>	69,81	5,13	8,64	4,30

EXEMPLO 61: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-5-IL)-3-{6-[[((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00190] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A

pelo composto da Preparação 13 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)-sili]óxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₆H₄₃N₅O₆

[M+H]⁺ calculada: 762,3292

[M+H]⁺ medida: 762,3284

EXEMPLO 62: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-ISSO-PROPIL-1H-INDOL-5-IL)-3-{6-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00191] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 13 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)-sili]óxi}fenil)-1-isopropil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar: (teoria para HCl 1,3)

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	69,94	5,62	8,50	4,30
<i>Encontrada</i>	69,66	5,50	8,42	4,28

EXEMPLO 63: CLORIDRATO DE N-(1-ETIL-2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-5-IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-3-{6-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00192] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 13 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)-sili]óxi}fenil)-1-etil-5-indolinamina.

Microanálise elementar: (teoria para HCl 1,3)

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,57	5,67	8,51	5,60
<i>Encontrada</i>	68,11	5,23	8,36	5,65

EXEMPLO 64: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-ISSO-PROPIL-2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-5-IL)-3-{6-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00193] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 13 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela N-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-isopropil-5-indolinamina.

Microanálise elementar: (teoria para HCl 1,3)

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,85	5,81	8,36	5,50
<i>Encontrada</i>	68,58	5,68	8,49	5,10

EXEMPLO 65: BIS(CLORIDRATO) DE 3-{5-CLORO-2-[(3S)-3-[(4-METIL-1-PIPERAZINIL)METIL]-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00194] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, os compostos das Preparações 1 e 1' usados na Etapa A pelos compostos respectivos das Preparações 14 e 3' e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela N-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1H-indol-5-amina.

Microanálise elementar: (teoria para HCl 1,9)

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	66,36	5,44	10,09	8,09

Encontrada 66,35 5,38 9,86 7,70

EXEMPLO 66: BIS(CLORIDRATO) DE 3-{5-CLORO-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-5-IL)-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00195] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 14 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl
<i>Calculada</i>	65,50	5,37	8,49	12,89
<i>Encontrada</i>	66,02	4,91	8,50	12,11

Capacidade rotativa: (α)_D²⁰ = + 142,2° (c = 3,5 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 67: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00196] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 14 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,70	5,25	8,90	4,51
<i>Encontrada</i>	68,43	4,88	8,83	4,13

Capacidade rotativa: (α)_D²⁰ = + 133,3° (c = 3,5 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 68: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-FLUORFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00197] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 14 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-fluorfenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina, sendo entendido que a etapa D está então limitada a uma etapa de formação do cloridrato.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,53	5,11	8,88	4,49
<i>Encontrada</i>	68,48	4,71	9,09	4,28

EXEMPLO 69: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1,2,3,4-TETRA-HIDRO-6-QUINOLINIL)-3-{7-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-2,3-DI-HIDRO-1,4-BENZODIOXIN-6-IL}-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00198] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 15 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinolinamina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₈H₄₇N₅O₆

[M+H]⁺ calculada: 790,3605

[M+H]⁺ medida: 790,3591

EXEMPLO 70: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-3-{7-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-

2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-2,3-DI-HIDRO-1,4-BENZODIOXIN-6-IL}-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00199] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 15 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{{*terc*-butil(dimetil)silil}óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl	% de Cl-
<i>Calculada</i>	69,66	5,47	8,64	4,38	4,38
<i>Encontrada</i>	69,45	4,68	8,56	4,64	4,21

EXEMPLO 71: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-3-{5-METÓXI-2-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00200] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 16 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{{*terc*-butil(dimetil)silil}óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₆H₄₃N₅O₅

[M+H]⁺ calculada: 746,3342

[M+H]⁺ medida: 746,3348

EXEMPLO 72: 8-{[4-HIDRÓXI(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)ANILINO]-CARBONIL}-6-{6-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-3,4-DI-HIDROPIRROLO[1,2-A]PIRAZINA-2(1H)-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA

[00201] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substitui-

tuindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 17 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina, sendo entendido que o produto assim obtido não é submetido a uma etapa de formação de sal na presença de cloreto de hidrogênio etéreo.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N
<i>Calculada</i>	69,43	6,06	9,72
<i>Encontrada</i>	69,41	5,84	9,68

EXEMPLO 73: 8-{[4-HIDRÓXI(1-METIL-2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-5-IL)ANILINO]CARBONIL}-6-{6-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-3,4-DI-HIDROPIRROLO[1,2-A]PIRAZINA-2(1H)-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA

[00202] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 17 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina, sendo entendido que o produto assim obtido não é submetido a uma etapa de formação de sal na presença de cloreto de hidrogênio etéreo.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N
<i>Calculada</i>	69,27	6,28	9,69
<i>Encontrada</i>	69,20	6,11	9,77

EXEMPLO 74: BIS(CLORIDRATO) DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-6-{6-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-1,2,3,4-TETRA-HIDROPIRROLO[1,2-A]PIRAZINA-8-

CARBOXAMIDA

[00203] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 17 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina, sendo entendido que o produto assim obtido não é submetido a uma etapa de formação de sal na presença de cloreto de hidrogênio etéreo, conforme descrito no Exemplo 1, Etapa D. O composto assim obtido é desprotegido na presença de 10 equivalentes de ácido trifluoracético em diclorometano (10 mL/mmol), na temperatura ambiente, durante a noite. Então, o produto é subsequentemente isolado por concentração da mistura de reação até a secura. Ele é finalmente submetido a uma etapa de formação de sal na presença de cloreto de hidrogênio etéreo.

Microanálise elementar: (teoria para HCl 1,9)

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	64,80	5,55	10,08	8,08
<i>Encontrada</i>	64,48	5,41	9,85	7,84

EXEMPLO 75: TRIS(CLORIDRATO) DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-5-IL)-6-{6-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL) CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-1,2,3,4-TETRA-HIDROPIRROLO[1,2-A]PIRAZINA-8-CARBOXAMIDA

[00204] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 17 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina, sendo entendido que o produto assim obtido não é submetido a uma etapa de formação de sal na presença de cloreto de hidrogênio etéreo, conforme descrito no Exemplo

1, Etapa D. O composto assim obtido é desprotegido na presença de 10 equivalentes de ácido trifluoracético em diclorometano (10 mL/mmol), na temperatura ambiente, durante a noite. Então, o produto é subsequentemente isolado por concentração da mistura de reação até a secura. Ele é finalmente submetido a uma etapa de formação de sal na presença de cloreto de hidrogênio etéreo.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	61,68	5,64	9,59	12,14
<i>Encontrada</i>	61,65	5,35	9,45	11,72

EXEMPLO 76: BIS(CLORIDRATO) DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-5-{6-[(3S)-3-[(4-METIL-1-PIPERAZINIL)METIL]-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-2,3-DI-HIDRO-1H-PIRROLIZINA-7-CARBOXAMIDA

[00205] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, os compostos das Preparações 1 e 1' usados na Etapa A pelos compostos respectivos das Preparações 18 e 3' e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1H-indol-5-amina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₆H₄₆N₆O₅

[M+H]⁺ calculada: 763,3608

[M+H]⁺ medida: 763,3594

EXEMPLO 77: BIS(CLORIDRATO) DE 5-{5-CLORO-2-[(3S)-3-[(4-METIL-1-PIPERAZINIL)METIL]-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-2,3-DI-HIDRO-1H-PIRROLIZINA-7-CARBOXAMIDA

[00206] O procedimento é como no processo do Exemplo 1,

substituindo, por um lado, os compostos das Preparações 1 e 1' usados na Etapa A pelos compostos respectivos das Preparações 19 e 3' e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar: (teoria para HCl 1,9)

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	65,70	5,75	10,22	8,19
<i>Encontrada</i>	65,46	5,55	10,68	7,65

EXEMPLO 78: CLORIDRATO DE 6-{5-CLORO-2-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-FENIL-3,4-DI-HIDRO-1H-PIRROLO[2,1-C][1,4]OXAZINA-8-CARBOXAMIDA

[00207] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 20.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	66,57	5,45	7,57	4,79
<i>Encontrada</i>	66,22	5,23	7,53	4,57

EXEMPLO 79: BIS(CLORIDRATO) DE 6-{5-CLORO-2-(((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-5-IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-3,4-DI-HIDRO-1H-PIRROLO[2,1-C][1,4]OXAZINA-8-CARBOXAMIDA

[00208] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 20 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)sil-

il]óxi}fenil)-5-indolinamina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	63,20	5,43	8,57	8,68
<i>Encontrada</i>	62,64	5,19	8,39	8,03

EXEMPLO 80: N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-6-{6-[[((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-3,4-DI-HIDRO-1H-PIRROLO[2,1-C][1,4]OXAZINA-8-CARBOXAMIDA

[00209] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 21 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina, sendo entendido que o produto assim obtido não é submetido a uma etapa de formação de sal na presença de cloreto de hidrogênio etéreo.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N
<i>Calculada</i>	70,57	5,66	9,14
<i>Encontrada</i>	69,99	5,53	9,04

EXEMPLO 81: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-5-IL)-6-{6-[[((3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-3,4-DI-HIDRO-1H-PIRROLO[2,1-C][1,4]OXAZINA-8-CARBOXAMIDA

[00210] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 21 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-5-indolinamina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
Calculada	67,20	5,76	8,71	4,41
Encontrada	66,67	5,60	8,66	5,10

EXEMPLO 82: CLORIDRATO DE 6-{5-CLORO-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(3-FLÚOR-4-METILFENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-3,4-DI-HIDRO-1H-PIRROLO[2,1-C][1,4]OXAZINA-8-CARBOXAMIDA

[00211] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 20 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-3-flúor-4-metil-anilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl	% de Cl-
Calculada	65,37	5,35	7,26	9,19	4,59
Encontrada	65,49	4,67	7,45	9,18	4,40

Capacidade rotativa: (α)_D²⁰ = + 35,0° (c = 6 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 83: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-6-IL)-6,7,8,9-TETRA-HIDRO-5H-PIRROLO[1,2-A]AZEPINA-1-CARBOXAMIDA

[00212] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 22 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₆H₄₆³⁵ClN₅O₄

[M+H]⁺ calculada: 768,3317

[M+H]⁺ medida: 768,3254

EXEMPLO 84: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-6-IL)-3-{6-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-6,7,8,9-TETRA-HIDRO-5H-PIRROLO[1,2-A]AZEPINA-1-CARBOXAMIDA

[00213] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 23 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela N-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	69,32	5,94	8,60	4,35
<i>Encontrada</i>	69,42	5,52	8,74	4,05

Capacidade rotativa: (α)_D²⁰ = + 86,6° (c = 8 mg/mL, MeOH)

EXEMPLO 85: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(3-TIENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00214] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela N-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-3-tiofenamina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de S	% de Cl-
<i>Calculada</i>	64,60	5,42	7,53	4,31	4,77
<i>Encontrada</i>	64,67	5,05	7,37	3,90	4,19

EXEMPLO 86: CLORIDRATO DE 6-{5-CLORO-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]FENIL}-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-3,4-DI-HIDRO-1H-PIRROLO[2,1-C][1,4]OXAZINA-8-CARBOXAMIDA

[00215] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 20 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₄H₄₂³⁵ClN₅O₅

[M+H]⁺ calculada: 756,2953

[M+H]⁺ medida: 756,2936

EXEMPLO 87: CLORIDRATO DE N-BUTIL-N-(4-HIDROXIFENIL)-3-{6-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00216] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-butil-4-{[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}anilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	67,71	6,51	7,70	4,87
<i>Encontrada</i>	67,48	6,30	7,74	5,01

EXEMPLO 88: CLORIDRATO DE N-BUTIL-N-[(3-{6-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-1,3-BENZODIOXOL-5-IL}-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINIL)-METIL]-1-BUTANAMINA

[00217] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substitui-

tuindo o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N,N*-dibutilamina, sendo entendido que a Etapa D está então limitada a uma etapa de formação do cloridrato.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₃₉H₅₀N₄O₅

[M+H]⁺ calculada: 655,3859

[M+H]⁺ medida: 655,3826

EXEMPLO 89: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-FENIL}-N-(3-HIDROXIPROPIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00218] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(3-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}propil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl	% de Cl-
<i>Calculada</i>	66,66	6,26	9,25	9,37	4,68
<i>Encontrada</i>	66,51	5,87	9,25	9,12	4,21

EXEMPLO 90: CLORIDRATO DE 3-{5-CLORO-2-[(3S)-3-(4-MORFOLINILMETIL)-3,4-DI-HIDRO-2(1H)-ISOQUINOLINIL)CARBONIL]-FENIL}-N-(4-HIDROXIBUTIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-1-INDOLIZINA CARBOXAMIDA

[00219] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(3-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}butil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	67,01	6,41	9,09	4,60
<i>Encontrada</i>	66,93	5,88	9,23	4,30

EXEMPLO 91: CLORIDRATO DE N-(3-FLÚOR-4-METILFENIL)-3-(5-FLÚOR-2-[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00220] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 4 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-3-flúor-4-metilanilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,56	5,75	7,44	4,71
<i>Encontrada</i>	68,57	5,23	7,53	4,74

EXEMPLO 92: CLORIDRATO DE N-(3-FLÚOR-4-METILFENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-6-(6-[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-3,4-DI-HIDRO-1H-PIRROLO[2,1-C][1,4]OXAZINA-8-CARBOXAMIDA

[00221] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 21 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-3-flúor-4-metilanilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	66,11	5,42	7,17	4,54
<i>Encontrada</i>	66,02	4,92	7,13	4,26

EXEMPLO 93: CLORIDRATO DE 3-(5-CORO-2-[(3R)-3-(MOR-

**FOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-
IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-
5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA**

[00222] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, os compostos das Preparações 1 e 1' usado na Etapa A pelos compostos das Preparações 3 e 2' e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,35	5,74	8,86	8,97	4,48
<i>Encontrada</i>	68,27	5,14	8,92	8,70	4,08

**EXEMPLO 94: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-
1H-INDAZOL-5-IL)-3-(6-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-
HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-
IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA**

[00223] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	67,45	5,66	10,49	4,42
<i>Encontrada</i>	67,40	5,19	10,40	4,11

**EXEMPLO 95: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-
1H-INDOL-5-IL)-3-(5-METIL-2-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-
DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-5,6,7,8-
TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA**

O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 25 e, por outro lado, o composto da Preparação 1"

usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	71,72	6,28	9,09	4,60
<i>Encontrada</i>	71,17	5,66	8,85	4,47

EXEMPLO 96: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-5-(6-[[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-2,3-DI-HIDRO-1H-PIRROLIZINA-7-CARBOXAMIDA

[00224] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 18 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,74	5,64	8,91	4,51
<i>Encontrada</i>	68,41	4,96	8,84	4,31

EXEMPLO 97: CLORIDRATO DE N-(3-CLORO-4-METILFENIL)-3-(5-CLORO-2-[[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00225] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-3-cloro-4-metilanilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
Calculada	65,69	5,51	7,13	4,51
Encontrada	65,58	5,03	7,05	4,25

EXEMPLO 98: CLORIDRATO DE N-(3-FLÚOR-4-METILFENIL)-6-(5-FLÚOR-2-[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-3,4-DI-HIDRO-1H-PIRROLO[2,1-C][1,4]OXAZINA-8-CARBOXAMIDA

[00226] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 26 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela N-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-3-flúor-4-metilanilina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₂H₄₀F₂N₄O₅

[M+H]⁺ calculada: 719,3045

[M+H]⁺ medida: 719,3030

EXEMPLO 99: CLORIDRATO DE 6-(5-FLÚOR-2-[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-FLUORFENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-3,4-DI-HIDRO-1H-PIRROLO[2,1-C][1,4]OXAZINA-8-CARBOXAMIDA

[00227] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 26 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela 4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}-N-(4-fluorfenil)anilina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₁H₃₈F₂N₄O₅

[M+H]⁺ calculada: 705,2889

[M+H]⁺ medida: 705,2882

EXEMPLO 100: CLORIDRATO DE 3-(5-FLÚOR-2-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-7-HIDRÓXI-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

ETAPA A: 3'-(5-FLÚOR-2-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-5',6'-DI-HIDRO-8'H-ESPIRO[1,3-DIOXOLANO-2,7'-INDOLIZINA]-1'-CARBOXILATO DE METILA

[00228] O procedimento é como no processo da Etapa A do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1 pelo composto da Preparação 27.

ETAPA B: 3-(5-FLÚOR-2-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-7-(PROP-2-EN-1-ILÓXI)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXILATO DE METILA

[00229] O procedimento é como no processo das Etapas B, C e D do Exemplo 113.

ETAPA C: N-(4-{[TERC-BUTIL(DIMETIL)SILIL]ÓXI}FENIL)-3-(5-FLÚOR-2-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-FENIL-7-(PROP-2-EN-1-ILÓXI)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00230] O procedimento é como nos processos das Etapas B e C do Exemplo 1.

ETAPA D: N-(4-{[TERC-BUTIL(DIMETIL)SILIL]ÓXI}FENIL)-3-(5-FLÚOR-2-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-FENIL-7-HIDRÓXI-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00231] Efetua-se subsequentemente uma reação de desproteção do grupo alila, na presença da 1,3-dimetilpirimidina-2,4,6(1H,3H,5H)-

triona (também chamada barbiturato de dimetila) e do tetrakis(trifenilfosfina)paládio, em uma mistura de metanol e diclorometano.

ETAPA E: CLORIDRATO DE 3-(5-FLÚOR-2-[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-7-HIDRÓXI-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00232] A desproteção do grupo *terc*-butilsililóxi é realizada de acordo com o processo da Etapa D do Exemplo 1.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N
<i>Calculada</i>	71,98	5,90	7,99
<i>Encontrada</i>	71,18	5,98	7,18

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₂H₄₂FN₄O₅

[M+H]⁺ calculada: 701,3139

[M+H]⁺ medida: 701,3134

EXEMPLO 101: CLORIDRATO DE 6-(5-CORO-2-[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDAZOL-5-IL)-3,4-DI-HIDRO-1H-PIRROLO[2,1-C][1,4]OXAZINA-8-CARBOXAMIDA

[00233] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 20 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N
<i>Calculada</i>	65,07	5,33	10,59
<i>Encontrada</i>	65,54	4,86	10,57

EXEMPLO 102: CLORIDRATO DE (2R)-5-(5-FLÚOR-2-[[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-2-HIDRÓXI-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-FENIL-2,3-DI-HIDRO-1H-PIRROLIZINA-7-CARBOXAMIDA

ETAPA A: (2R)-2-[[[TERC-BUTIL(DIMETIL)SILIL]ÓXI}-5-(5-FLÚOR-2-[[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-2,3-DI-HIDRO-1H-PIRROLIZINA-7-CARBOXILATO DE METILA

[00234] O procedimento é como no processo da Etapa A do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1 pelo composto da Preparação 28.

ETAPA B: (2R)-5-(5-FLÚOR-2-[[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-2-HIDRÓXI-2,3-DI-HIDRO-1H-PIRROLIZINA-7-CARBOXILATO DE METILA

[00235] A uma solução do composto da Etapa A (1 g; 1,54 mmol) em THF (8 mL) adiciona-se uma solução de fluoreto de tetrabutilamônio a 1 M (1,7 mL; 1,7 mmol). A mistura de reação é agitada por 3 horas, na temperatura ambiente, e então o THF é evaporado e substituído pelo acetato de etila. A fase orgânica é lavada com água e então com salmoura, antes de ser secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada até a secura. O produto bruto obtido (830 mg) é usado como tal na etapa seguinte.

RMN- ^1H : δ (500 MHz; dmsO-d_6 ; 26,9°C) 7,55-6,9 (m, 7H, H aromático); 6,55-6,35 (m, 1H, H di-hidropirrolizina aromática); 5,5-5,3 (m, 1H, álcool); 5,25-4,6 (m, 1H, H tetra-hidroisoquinolina terciária); 5,0-4,2 (m, 2H, H tetra-hidroisoquinolina alifática); 4,95-4,62 (m, 1H, HCOH); 3,7-3,6 (sl, 3H, OMe); 3,6-3,2, (m, 2H, 2H, H di-hidropirrolizina alifática); 3,7-3,5 (m, 4H, H morfolina); 3,0-2,4 (m, 2H, H tetra-hidroisoquinolina alifática); 2,6-1,96 (m, 4H, H morfolina); 2,6-1,96 (m, 2H, H di-hidropirrolizina alifática)

ETAPA C: (2R)-5-(5-FLÚOR-2-([(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-2-(PROP-2-EN-1-ILÓXI)-2,3-DI-HIDRO-1H-PIRROLIZINA-7-CARBOXILATO DE METILA

[00236] A uma suspensão de 62 mg (1,54 mmol) de hidreto de sódio em 8 mL de THF anidro, esfriado para 0°C, adiciona-se uma solução do composto da Etapa B (820 mg; 1,54 mmol) em THF (6 mL). A suspensão é agitada por 15 minutos, a 0°C. Adiciona-se subsequentemente 0,15 mL (1,69 mmol) de brometo de alila, gota a gota. A mistura de reação é agitada por 5 horas, na temperatura ambiente, e então hidrolisada com uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio e extraída com diclorometano. A fase orgânica é secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada até a secura. O óleo assim obtido é purificado por cromatografia flash (gradiente: diclorometano/metanol amoniacal) para produzir o produto do título na forma sólida.

RMN-¹H: δ (500 MHz; dmso-d₆; 26,9°C): 7,5-6,8 (m, 7H, H aromático); 6,55-6,3 (m, 1H, H di-hidropirrolizina aromática); 5,9 (s, 1H, H alil); 5,3-5,2 (m, 2H, H alil); 5,2-5,0 (m, 1H, H tetra-hidroisoquinolina terciária); 5,0-4,2 (m, 2H, H tetra-hidroindolizina alifática); 4,7-4,42 (m, 1H, HCOalil); 4,6-3,85 (m, 2H, H di-hidropirrolizina alifática); 4,6-3,85 (m, 2H, CH₂ alílico); 3,7-3,5 (m, 3H, OMe); 3,65-3,5 (m, 4H , morfolina); 3,3-2,4 (m, 4H, morfolina e H di-hidropirrolidina alifática); 2,4-1,7 (m, 6H, morfolina e CH₂N)

ETAPA D: (2R)-N-(4-{[TERC-BUTIL(DIMETIL)SILIL]ÓXI}FENIL)-5-(5-FLÚOR-2-([(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-FENIL-2-(PROP-2-EN-1-ILÓXI)-2,3-DI-HIDRO-1H-PIRROLIZINA-7-CARBOXAMIDA

[00237] O procedimento é como nos processos das Etapas B e C do Exemplo 1.

ETAPA E: (2R)-N-(4-{[TERC-BUTIL(DIMETIL)SILIL]ÓXI}FENIL)-5-(5-

**FLÚOR-2-([(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUI-
NOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-2-HIDRÓXI-N-FENIL-2,3-DI-
HIDRO-1H-PIRROLIZINA-7-CARBOXAMIDA**

[00238] Efetua-se então uma reação de desproteção do grupo alila na presença da 1,3-dimetilpirimidina-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (também chamada barbiturato de dimetila) e de tetraquis(trifenilfosfina)paládio (*Synlett*, **2007**, 21, pág. 3136).

**ETAPA F: CLORIDRATO DE (2R)-5-(5-FLÚOR-2-([(3S)-3-(MORFO-
LIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-
FENIL)-2-HIDRÓXI-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-FENIL-2,3-DI-HIDRO-1H-
PIRROLIZINA-7-CARBOXAMIDA**

[00239] A desproteção do grupo *terc*-butilsililóxi é realizada de acordo com o processo da Etapa D do Exemplo 1.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,09	5,57	7,75	4,90
<i>Encontrada</i>	67,73	5,10	7,54	4,84

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₁FH₃₉N₄O₅

[M+H]⁺ calculada: 687,2983

[M+H]⁺ medida: 687,2958

**EXEMPLO 103: 3-(5-CLORO-2-([(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-
DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDRO-
XIFENIL)-N-(1-METIL-1H-PIRROLO[2,3-B]PIRIDIN-5-IL)-5,6,7,8-TE-
TRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA**

[00240] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina.

Massa de alta resolução (ESI+):Fórmula empírica: C₄₄ClH₄₄N₆O₄[M+H]⁺ calculada: 755,3113[M+H]⁺ medida: 755,3088

EXEMPLO 104: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-3-(5-METÓXI-2-[[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(1-METIL-1H-INDAZOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00241] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 6 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indazol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,65	6,02	10,67	4,50
<i>Encontrada</i>	67,91	5,52	10,53	4,08

EXEMPLO 105: BIS(CLORIDRATO) DE N-(4-HIDROXIFENIL)-3-(6-[[[(3S)-3-{[4-(2-METOXIETIL)PIPERAZIN-1-IL]METIL}-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00242] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1' usado na Etapa A pelo composto da Preparação 9'.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N
<i>Calculada</i>	65,71	6,11	8,33
<i>Encontrada</i>	66,57	6,16	8,44

EXEMPLO 106: CLORIDRATO DE (2S)-5-(5-FLÚOR-2-[[[(3S)-3-

**(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-
IL]CARBONIL}FENIL)-2-HIDRÓXI-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-FENIL-
2,3-DI-HIDRO-1H-PIRROLIZINA-7-CARBOXAMIDA**

[00243] O procedimento é como no processo do Exemplo 102 substituindo o composto da Preparação 28 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 29.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,09	5,57	7,75	4,90
<i>Encontrada</i>	68,16	5,13	7,74	4,97

EXEMPLO 107: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[(3S)-3-[(4-METIL-3-OXOPIPERAZIN-1-IL)METIL]-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00244] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, os compostos das Preparações 1 e 1' usados na Etapa A pelos compostos respectivos das Preparações 3 e 10' e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1H-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl	% de Cl-
<i>Calculada</i>	67,56	5,67	10,28	8,67	4,34
<i>Encontrada</i>	67,31	5,14	10,18	8,27	3,76

EXEMPLO 108: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[(3S)-3-[(2-METOXIETIL)(METIL)AMINO]METIL}-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00245] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, os compostos das Preparações 1 e 1' usados na Etapa A pelos compostos respectivos das Preparações 3 e 11' e, por

outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,18	5,98	8,83	4,47
<i>Encontrada</i>	68,30	5,61	8,78	4,46

EXEMPLO 109: N-(4-HIDROXIFENIL)-3-(6-{[(3*S*)-3-{(4-OXIDOMORFOLIN-4-IL)METIL}-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1*H*)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00246] A uma solução do composto do Exemplo 1, obtido na forma da base livre, em 10 mL de CH₂Cl₂, adiciona-se, em porções, o ácido *meta*-cloroperbenzoico (0,242 mg; 1,4 mmol). O todo é subsequentemente agitado na temperatura ambiente, durante a noite. A mistura de reação é subsequentemente concentrada até a secura, e então o resíduo é purificado por cromatografia flash em fase invertida (gradiente: acetonitrila/água/ácido trifluoracético). Obtém-se, após a concentração, o produto do título na forma de um sólido.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N
<i>Calculada</i>	71,06	5,82	7,71
<i>Encontrada</i>	70,59	5,36	7,69

Massa de alta resolução (ESI⁺):

Fórmula empírica: C₄₃H₄₂N₄O₇

[M+H]⁺ calculada: 727,3132

[M+H]⁺ medida: 727,3110

EXEMPLO 110: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-{[(3*S*)-3-{[ETIL(2-METOXIETIL)AMINO]METIL}-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1*H*)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1*H*-INDOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00247] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, os compostos das Preparações 1 e 1' usados na Etapa A pelos compostos respectivos das Preparações 3 e 12' e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-indol-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,48	6,12	8,68	4,39
<i>Encontrada</i>	68,40	5,78	8,61	4,23

EXEMPLO 111: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-{[(3*S*)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1*H*)-IL]CARBONIL}FENIL)-*N*-(4-FLUORFENIL)-*N*-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00248] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela 4-{[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}-*N*-(4-fluorfenil)anilina.

Massa de alta resolução (ESI⁺):

Fórmula empírica: C₄₂H₄₀ClN₄O₄

[M+H]⁺ calculada: 719,2722

[M+H]⁺ medida: 719,2806

EXEMPLO 112: CLORIDRATO DE *N*-(4-HIDROXIFENIL)-3-(5-METÓXI-2-{[(3*S*)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1*H*)-IL]CARBONIL}FENIL)-*N*-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00249] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 6.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	70,43	6,19	7,64	4,83
<i>Encontrada</i>	70,17	5,79	7,60	4,69

EXEMPLO 113: CLORIDRATO DE 7-HIDRÓXI-N-(4-HIDROXIFENIL)-3-(6-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

ETAPA A: 3'-(6-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-5',6'-DI-HIDRO-8'H-ESPIRO[1,3-DIOXOLANO-2,7'-INDOLIZINA] - 1'-CARBOXILATO DE METILA

[00250] O procedimento é como no processo da Etapa A do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1 pelo composto da Preparação 30.

ETAPA B: 3-(6-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-7-OXO-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXILATO DE METILA

[00251] 2,75 g do composto da Etapa A (4,47 mmoles), em solução, em 75 mL de THF, são agitados na presença de 37 mL de HCl a 1 M ao refluxo, por 15 horas. 100 mL de água e 100 mL de acetato de etila são adicionados à mistura de reação. Adicionam-se subsequentemente 4 g de NaHCO₃ (4,7 mmoles) na forma de pó até um pH básico ser atingido. O composto é extraído com acetato de etila, e a fase orgânica é secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada até a secura. O produto do título é obtido na forma de um óleo.

RMN-¹H: δ (500 MHz; dmso-d₆; 26,9°C): 7,9-7,2 (m, 4H, H aromático); 7,02 (m, 1H, H aromático); 6,88 (m, 1H, H aromático); 6,44-5,87 (m, 1H, H tetra-hidroindolizina aromática); 6,17 (d, 2H, CH₂ metilenodióxi); 5,07/4,85/3,79 (m, 1H, H tetra-hidroisoquinolina terciária-

ria); 4,88/4,27/4,24 (m, 2H, H tetra-hidroisoquinolina alifática); 4,22-3,43 (m, 4H, H tetra-hidroindolizina alifática); 3,59-3,49 (m, 4H, H morfolina alifática); 3,75-3,52 (s, 3H, Me); 2,93-2,49 (m, 2H, H tetra-hidroindolizina alifática); 2,75-2,28 (m, 2H, H tetra-hidroindolizina alifática); 2,68-1,68 (m, 6H, H morfolina alifática + CH₂)

ETAPA C: 7-HIDRÓXI-3-(6-[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXILATO DE METILA

[00252] A uma solução de 2,55 g do composto obtido na Etapa B (4,47 mmoles) em 30 mL de metanol são adicionados, em porções, 558 mg (14,75 mmoles) de boro hidreto de sódio. A mistura de reação é agitada por uma hora, na temperatura ambiente. 50 mL de HCl a 1 M são subsequentemente adicionados, e o metanol é evaporado. A fase aquosa é subsequentemente neutralizada com NaHCO₃ e então extraída com diclorometano. A fase orgânica é lavada, em sequência, com H₂O, secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada até a secura. O óleo assim obtido é purificado por cromatografia flash (gradiente de diclorometano/etanol-amônia). O produto do título é obtido na forma de um sólido.

RMN-¹H: δ (500 MHz; dmso-d₆; 26,9°C): 7,22-6,97 (m, 4H, H tetra-hidroisoquinolina aromática); 7,05 (s, 1H, H aromático); 6,89 (s, 1H, H aromático); 6,37/6,3/6,07 (m, 1H, H tetra-hidroindolizina aromática); 6,16 (d, 2H, CH₂ metilenodióxi); 5,09 (m, 1H, H tetra-hidroisoquinolina terciária); 4,87-4,21 (m, 2H, H tetra-hidroindolizina alifática); 4,20-3,67 (m, 2H, H tetra-hidroindolizina alifática); 4,10-3,86 (m, 1H, H tetra-hidroindolizina terciária); 3,69-3,58 (s, 3H, Me); 3,69-3,52 (m, 4H, H morfolina alifática); 2,96 + 2,43 (m, 2H, H tetra-hidroisoquinolina alifática); 2,55-2,0 (m, 6H, H morfolina alifática + CH₂); 2,4-1,5 (m, 4H, H tetra-hidroindolizina alifática)

IV: OH: 3239 cm^{-1} ; -C=O (éster): 1696 cm^{-1} ; -C=O (amida): 1624 cm^{-1} ; C-C-OH (álcool secundário): 1034 cm^{-1}

ETAPA D: 3-(6-[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-7-(PROP-2-EN-1-ILÓXI)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXILATO DE METILA

[00253] A uma suspensão de 331 mg (8,26 mmoles) de hidreto de sódio em 15 mL de THF anidro, esfriado para 0°C, são adicionados 2,37 g (4,13 mmoles) do composto obtido na Etapa C. A suspensão é agitada por 15 minutos, a 0°C, e então uma solução de 790 μL (9,1 mmoles) de brometo de alila em 10 mL de THF é adicionada lentamente (durante um período de 15 minutos). A mistura de reação é agitada por uma hora, a 0°C, e então por 15 horas na temperatura ambiente. A solução é hidrolisada com uma solução saturada aquosa de NH_4Cl . O composto é extraído com acetato de etila; a fase orgânica é secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada até a secura. O óleo assim obtido é purificado por cromatografia flash (gradiente de ciclohexano/acetato de etila). O produto do título é obtido na forma de um sólido.

RMN- ^1H : δ (500 MHz; dmsO-d_6 ; 26,9°C): 7,2-6,9 (m, 4H, H tetra-hidroisoquinolina aromática); 7,2-6,8 (m, 2H, H aromático); 6,4-6,0 (m, 1H, H tetra-hidroindolizina aromática); 6,10 (d, 2H, CH_2 metilenodióxi); 5,9 (m, 1H, alil); 5,35-5,10 (m, 2H, alil); 5,1+4,75 (m, 1H, H tetra-hidroisoquinolina terciária); 4,15-3,9 (m, 2H, CH_2 alil); 3,9-3,6 (m, 1H, H tetra-hidroindolizina terciária); 4,1-3,4 (m, 4H, H morfolina alifática); 4,9-3,4 (m, 4H, 2H tetra-hidroindolizina alifática + 2H tetra-hidroisoquinolina alifática); 3,8-3,6 (s, 3H, Me); 2,55-1,6 (m, 6H, H morfolina alifática + CH_2); 3,3-1,5 (m, 6H, 4H tetra-hidroindolizina alifática + 2H tetra-hidroisoquinolina alifática)

ETAPA E: N-(4-[(TERC-BUTIL(DIMETIL)SILIL)ÓXI]FENIL)-3-(6-

{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-FENIL-7-(PROP-2-EN-1-ILÓXI)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00254] O procedimento é como nos processos das Etapas B e C do Exemplo 1.

ETAPA F: N-(4-{[TERC-BUTIL(DIMETIL)SILIL]ÓXI}FENIL)-7-HIDRÓXI-3-(6-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00255] Efetua-se então uma reação de desproteção do grupo alila, na presença da 1,3-dimetilpirimidina-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (também chamada barbiturato de dimetila) e da tetraquis(trifenilfosfina)paládio, em uma mistura de metanol e diclorometano.

ETAPA G: CLORIDRATO DE 7-HIDRÓXI-N-(4-HIDROXIFENIL)-3-(6-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00256] A desproteção do grupo sililóxi é efetuada de acordo com o processo da Etapa D do Exemplo 1.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	67,66	5,68	7,34	4,64
<i>Encontrada</i>	67,02	5,27	7,36	4,61

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₃H₄₃N₄O₇

[M+H]⁺ calculada: 727,3132

[M+H]⁺ medida: 727,3121

EXEMPLO 114: CLORIDRATO DE N-(3-FLÚOR-4-METILFENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-3-(5-METÓXI-2-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-5,6,7,8-

TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00257] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 6 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{{*terc*-butil(dimetil)silil}óxi}fenil)-3-flúor-4-metilanilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	69,05	6,06	7,32	4,63
<i>Encontrada</i>	68,90	5,56	7,33	4,41

EXEMPLO 115: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-{{(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL}CARBONIL}FENIL)-N-(2-FLUORFENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00258] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela 4-{{*terc*-butil(dimetil)silil}óxi}-*N*-(2-fluorfenil)anilina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₂H₄₀ClN₄O₄

[M+H]⁺ calculada: 719,2722

[M+H]⁺ medida: 719,2802

EXEMPLO 116: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-{{(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL}CARBONIL}FENIL)-N-(3-FLUORFENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00259] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Pre-

paração 1" usado na Etapa C pela 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi]-*N*-(3-fluorfenil)anilina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₂H₄₀ClN₄O₄

[M+H]⁺ calculada: 719,2722

[M+H]⁺ medida: 719,2819

EXEMPLO 117: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[[*(3S)*-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-*N*-(2,4-DIFLUORFENIL)-*N*-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00260] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*tert*-butila (dimetil)silil]óxi}fenil)-2,4-difluoranilina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₂H₃₉ClF₂N₄O₄

[M+H]⁺ calculada: 737,2628

[M+H]⁺ medida: 737,2660

EXEMPLO 118: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[[*(3S)*-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-*N*-(3,4-DIFLUORFENIL)-*N*-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00261] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-3,4-difluoranilina.

Microanálise elementar:

% de C % de H % de N % de Cl-

<i>Calculada</i>	65,20	5,21	7,24	4,58
<i>Encontrada</i>	65,26	5,01	6,90	4,57

EXEMPLO 119: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(3-CIANOFENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00262] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela 3-[(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)amino]benzonitrila.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	67,71	5,42	9,18	4,65
<i>Encontrada</i>	67,00	5,20	8,89	4,54

EXEMPLO 120: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-6-(6-[[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-FENILPIRROLO[1,2-A]-PIRAZINA-8-CARBOXAMIDA

[00263] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 31.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₂H₃₇N₅O₆

[M+H]⁺ calculada: 708,2822

[M+H]⁺ medida: 708,2788

EXEMPLO 121: CLORIDRATO DE N-(3-FLUORFENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-6-(6-[[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL]PIRROLO[1,2-A]PIRAZINA-8-CARBOXAMIDA

[00264] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 31 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela 4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-*N*-(3-fluorfenil)anilina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₂H₃₆FN₅O₆

[M+H]⁺ calculada: 726,2728

[M+H]⁺ medida: 726,2723

EXEMPLO 122: CLORIDRATO DE N-(3-FLUORFENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-3-(6-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00265] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela 4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-*N*-(3-fluorfenil)anilina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica : C₄₃H₄₁FN₄O₆

[M+H]⁺ calculada : 729,3088

[M+H]⁺ medida : 729,3068

EXEMPLO 123: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-3-(6-{[(3S)-3-{[4-(METILSULFONIL)PIPERAZIN-1-IL]METIL}-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00266] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1' usado na Etapa A pelo composto da Preparação 13'.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de S	% de Cl-
<i>Calculada</i>	64,11	5,62	8,50	3,89	4,30

<i>Encontrada</i>	64,19	5,07	8,52	3,87	4,02
-------------------	-------	------	------	------	------

EXEMPLO 124: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(3-METOXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00267] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-3-metoxianilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	67,27	5,78	7,30	4,62
<i>Encontrada</i>	67,54	5,35	7,32	4,62

EXEMPLO 125: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(3,5-DIFLUORFENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00268] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-3,5-difluoranilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	65,20	5,21	7,24	4,58
<i>Encontrada</i>	65,85	4,93	7,04	4,76

EXEMPLO 126: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(3-METILFENIL)-5,6,7,8-TETRA-

HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00269] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-3-metilanilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,70	5,90	7,45	4,72
<i>Encontrada</i>	68,94	5,72	7,21	4,84

EXEMPLO 127: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-FENIL-3-(6-{[(3S)-3-{[4-(2,2,2-TRIFLUORETIL)PIPERAZIN-1-IL]METIL}-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00270] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1' usado na Etapa A pelo composto da Preparação 14'.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	65,25	5,48	8,45	4,28
<i>Encontrada</i>	64,91	5,23	8,37	4,96

EXEMPLO 128: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-3-(6-{[(3S)-3-{[4-METIL-3-OXOPIPERAZIN-1-IL]METIL}-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00271] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1' usado na Etapa A pelo composto da Preparação 10'.

Microanálise elementar:

% de C	% de H	% de N	% de Cl-
--------	--------	--------	----------

<i>Calculada</i>	68,25	5,73	9,04	4,58
<i>Encontrada</i>	68,04	5,09	8,82	4,64

EXEMPLO 129: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-CIANO FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00272] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela 4-[(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)amino]benzonitrila.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N
<i>Calculada</i>	67,71	5,42	9,18
<i>Encontrada</i>	68,17	5,15	8,71

EXEMPLO 130: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N,N-DIFENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00273] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-fenil anilina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₂H₄₀Cl₂N₄O₄

[M+H]⁺ calculada: 735,2427

[M+H]⁺ medida: 735,2524

EXEMPLO 131: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(3-CLOROFENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-

HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00274] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-3-cloroanilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	65,33	5,35	7,26	4,59
<i>Encontrada</i>	64,08	5,29	6,92	4,59

EXEMPLO 132: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[[3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBON-IL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(PIRIMIDIN-2-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00275] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)pirimidin-2-amina.

[00276] Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N
<i>Calculada</i>	64,95	5,45	11,36
<i>Encontrada</i>	64,62	5,07	10,92

EXEMPLO 133: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[[3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBON-IL}FENIL)-N-(CICLOBUTILMETIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00277] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Pre-

paração 1" usado na Etapa C pela 4- $\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}$ -*N*-(ciclobutilmetil)anilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,16	6,39	7,76	3,93
<i>Encontrada</i>	68,69	5,93	7,45	3,81

EXEMPLO 134: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2- $\{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL\}$ FENIL)-*N*-(2-CIANO FENIL)-*N*-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00278] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela 2- $\{[(4-\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}$ fenil)amino]benzonitrila.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N
<i>Calculada</i>	67,71	5,42	9,18
<i>Encontrada</i>	67,34	4,95	8,73

EXEMPLO 135: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2- $\{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL\}$ FENIL)-*N*-(4-HIDROXIFENIL)-*N*-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00279] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4- $\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}$ fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina.

Microanálise elementar:

% de C	% de H	% de N	% de Cl-
--------	--------	--------	----------

<i>Calculada</i>	64,77	5,71	11,33	4,78
------------------	-------	------	-------	------

<i>Encontrada</i>	64,62	5,33	10,71	4,10
-------------------	-------	------	-------	------

EXEMPLO 136: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(CICLOPROPILMETIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00280] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela 4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi]-*N*-(ciclopropilmetil)anilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	67,13	6,20	7,83	4,95
<i>Encontrada</i>	67,58	5,79	7,36	4,16

EXEMPLO 137: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00281] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	64,77	5,71	11,33	4,78
<i>Encontrada</i>	64,20	5,47	10,78	5,27

EXEMPLO 138: CLORIDRATO DE N-(BUT-2-IN-1-IL)-3-(5-CLORO-2-[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-

IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDRO-INDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00282] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela 4-{{*tert*-butil(dimetil)silil}óxi}-N-(but-2-in-1-il)anilina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	64,95	5,45	11,36	4,79
<i>Encontrada</i>	65,53	5,19	10,88	5,38

EXEMPLO 139: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-{{(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(PIRIDIN-2-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00283] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela N-(4-{{*tert*-butil(dimetil)silil}óxi}fenil)piridin-2-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N
<i>Calculada</i>	66,66	5,59	9,48
<i>Encontrada</i>	67,12	5,37	9,11

EXEMPLO 140: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-{{(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(PIRIDAZIN-3-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00284] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A

pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)piridazin-3-amina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₂H₃₉ClN₆O₄

[M+H]⁺ calculada: 703,2721

[M+H]⁺ medida: 703,2783

EXEMPLO 141: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[[*(3S)*-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1*H*)-IL]CARBONIL}FENIL)-*N*-(4-HIDROXIFENIL)-*N*-(PIRIMIDIN-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00285] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)pirimidin-5-amina.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,32	5,59	11,95	5,04
<i>Encontrada</i>	68,05	5,52	11,83	5,50

EXEMPLO 142: BIS(CLORIDRATO) DE 3-(5-CLORO-2-[[*(3S)*-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1*H*)-IL]CARBONIL}FENIL)-*N*-(4-HIDROXIFENIL)-*N*-(PIRIDIN-3-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00286] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)piridin-3-amina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₁H₄₀ClN₅O₄

[M+H]⁺ calculada: 702,2769

[M+H]⁺ medida: 702,2858

EXEMPLO 143: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(3,5-DIFLÚOR-4-METOXIFENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00287] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-3,5-diflúor-4-metoxianilina.

Massa de alta resolução (ESI⁺):

Fórmula empírica: C₄₃H₄₁ClF₂N₄O₅

[M+H]⁺ calculada: 767,2734

[M+H]⁺ medida: 767,2804

EXEMPLO 144: BIS(CLORIDRATO) DE 3-(5-CLORO-2-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(PIRIDIN-4-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00288] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)piridin-4-amina.

Massa de alta resolução (ESI⁺):

Fórmula empírica: C₄₁H₄₀ClN₅O₄

[M+H]⁺ calculada: 702,2842

[M+H]⁺ medida: 702,2842

EXEMPLO 145: CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-{[(3S)-3-(MOR-

FOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(3-FLÚOR-4-METOXIFENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,-7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00289] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1" usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-3-flúor-4-metoxianilina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₃H₄₂ClFN₄O₅

[M+H]⁺ calculada: 749,2828

[M+H]⁺ medida: 749,2878

EXEMPLO 146: CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-3-(6-{[(3S)-3-{[(2-METOXIETIL)(METIL)AMINO]METIL}-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00290] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1' usado na Etapa A pelo composto da Preparação 11'.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	68,93	6,05	7,48	4,73
<i>Encontrada</i>	68,84	5,85	7,56	4,60

EXEMPLO 147: CLORIDRATO DE 3-(6-{[(3S)-3-[(1,1-DIOXIDOTIOMORFOLIN-4-IL)METIL]-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00291] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1' usado na Etapa A pelo composto da Preparação 15'.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de S	% de Cl-
<i>Calculada</i>	64,94	5,45	7,04	4,03	4,46
<i>Encontrada</i>	65,27	5,13	7,14	3,90	4,30

EXEMPLO 148: TRIFLUORACETATO DE N-(5-HIDROXIPIRIMIDIN-2-IL)-3-(6-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

ETAPA A: N-[5-(BENZILÓXI)PIRIMIDIN-2-IL]-3-(6-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

O procedimento é como nas Etapas A, B e C do processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1" usado na **Etapa C** pela **5-(benzilóxi)-N-fenilpirimidin-2-amina**.

ETAPA B: TRIFLUORACETATO DE N-(5-HIDROXIPIRIMIDIN-2-IL)-3-(6-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00292] O composto da Etapa A (150 mg; 0,2 mmol) é dissolvido em 8 mL de metanol, e 30 mg de Pd/C (10% em massa de paládio) são adicionados. A mistura de reação é agitada sob uma atmosfera de hidrogênio [120 kPa (1,2 bar)], por 15 horas, e é então filtrada sobre um filtro Whatman, concentrada em *vacuo* e purificada por cromatografia em fase reversa (gradiente: acetonitrila/água na presença de ácido trifluoracético). O produto desejado é obtido na forma de um sal de trifluoracetato.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₁H₄₀N₆O₆

[M+H]⁺ calculada: 713,3082

[M+H]⁺ medida: 713,3080

EXEMPLO 149 : CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-3-(6-[[[(3S)-3-[(3-METOXIPIRROLIDIN-1-IL)METIL]-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00293] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1' usado na Etapa A pelo composto da Preparação 16'.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N	% de Cl-
<i>Calculada</i>	69,42	5,96	7,36	4,66
<i>Encontrada</i>	70,19	5,48	7,22	4,53

EXEMPLO 150 : CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(3-CIANO-4-METOXIFENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00294] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1'' usado na Etapa C pela 5-[(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)amino]-2-metoxibenzonitrila.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₄H₄₂ClN₅O₅

[M+H]⁺ calculada : 756,2874

[M+H]⁺ medida : 756,2917

EXEMPLO 151 : CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-3-(5-METÓXI-2-[[[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00295] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substitui-

tuindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 6 e, por outro lado, o composto da Preparação 1'' usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₁H₄₄N₆O₅

[M+H]⁺ calculada : 701,3446

[M+H]⁺ medida : 701,3446

EXEMPLO 152 : CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[[*(3S)*-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-[3-(TRIFLUORMETIL)FENIL]-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00296] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 3 e, por outro lado, o composto da Preparação 1'' usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-3-(trifluormetil)anilina.

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica: C₄₃H₄₀ClF₃N₄O₄

[M+H]⁺ calculada : 769,2690

[M+H]⁺ medida : 769,2718

EXEMPLO 153 : CLORIDRATO DE 3-(6-[[*(3S)*-3-[(3,3-DIFLUORPIRROLIDIN-1-IL)METIL]-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00297] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1' usado na Etapa A pelo composto da Preparação 17'.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N
<i>Calculada</i>	67,31	5,39	7,30
<i>Encontrada</i>	68,07	5,60	7,23

EXEMPLO 154 : CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-3-(7-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-2,3-DI-HIDRO-1,4-BENZODIOXIN-6-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00298] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 7 e, por outro lado, o composto da Preparação 1'' usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina.

EXEMPLO 155 : CLORIDRATO DE N-(4-HIDROXIFENIL)-3-(7-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-2,3-DI-HIDRO-1,4-BENZODIOXIN-6-IL)-N-(PIRIMIDIN-5-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00299] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 7 e, por outro lado, o composto da Preparação 1'' usado na Etapa C pela *N*-(4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)pirimidin-5-amina.

EXEMPLO 156 : N-(4-HIDROXIFENIL)-3-(6-{[(3S)-3-[(3-METOXIAZETIDIN-1-IL)METIL]-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00300] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1' usado na Etapa A pelo composto da Preparação 18'.

Microanálise elementar:

	% de C	% de H	% de N
<i>Calculada</i>	72,66	5,96	7,88
<i>Encontrada</i>	72,32	5,51	7,96

Massa de alta resolução (ESI+):

Fórmula empírica : C₄₃H₄₂N₄O₆

[M+H]⁺ calculada : 711,3177

[M+H]⁺ medida : 711,3178

EXEMPLO 157 : CLORIDRATO DE 3-(6-{[(3S)-3-[(3-FLUORAZETIDIN-1-IL)METIL]-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}-1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-FENIL-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00301] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo o composto da Preparação 1' usado na Etapa A pelo composto da Preparação 19'.

EXEMPLO 158 : CLORIDRATO DE 3-(5-FLÚOR-2-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)-5,6,7,8-TETRA-HIDROINDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00302] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 4 e, por outro lado, o composto da Preparação 1'' usado na Etapa C pela N-(4-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1H-pirazol-4-amina.

EXEMPLO 159 : CLORIDRATO DE 3-(5-FLÚOR-2-{[(3S)-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1H)-IL]CARBONIL}FENIL)-N-(4-HIDROXIFENIL)-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-4-IL)INDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00303] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A

pelo composto da Preparação 32 e, por outro lado, o composto da Preparação 1'' usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina.

EXEMPLO 160 : CLORIDRATO DE 3-(5-CLORO-2-[[*(3S)*-3-(MORFOLIN-4-ILMETIL)-3,4-DI-HIDROISOQUINOLIN-2(1*H*)-IL]CARBONIL}FENIL)-*N*-(4-HIDROXIFENIL)-*N*-(1-METIL-1*H*-PIRAZOL-4-IL)INDOLIZINA-1-CARBOXAMIDA

[00304] O procedimento é como no processo do Exemplo 1, substituindo, por um lado, o composto da Preparação 1 usado na Etapa A pelo composto da Preparação 14 e, por outro lado, o composto da Preparação 1'' usado na Etapa C pela *N*-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi}fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina.

ESTUDO FARMACOLÓGICO

EXEMPLO A: INIBIÇÃO DA BCL-2 PELA TÉCNICA DE POLARIZAÇÃO DA FLUORESCÊNCIA

[00305] Os testes de polarização da fluorescência foram realizados sobre microplacas (384 poços). A proteína Bcl-2, em uma concentração final de $2,50 \times 10^{-8}$ M, é misturada com um peptídeo fluorescente (Fluoresceína-REIGAQLRRMADDLNAQY), em uma concentração final de $1,00 \times 10^{-8}$ M, em uma solução de tampão (Hepes 10 mM, NaCl 150 mM, Tween20 0,05%, pH 7,4), na presença ou na ausência de concentrações crescentes dos compostos de teste. Após incubação por 2 horas, mede-se a polarização da fluorescência.

[00306] Os resultados são expressos em IC₅₀ (a concentração de composto que inibe a polarização da fluorescência em 50%) e são apresentados na Tabela 1 abaixo.

[00307] Os resultados mostram que os compostos da invenção inibem a interação entre a proteína Bcl-2 e o peptídeo fluorescente descrito mais acima.

EXEMPLO B: CITOTOXICIDADE IN VITRO

[00308] Os estudos de citotoxicidade foram realizados na linhagem de tumor de leucemia RS4;11. As células são distribuídas sobre as microplacas e expostas aos compostos de teste por 48 horas. A viabilidade da célula é então quantificada por um ensaio colorimétrico, o Ensaio de Tetrazólio em Microcultura (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

[00309] Os resultados são expressos em IC₅₀ (a concentração de composto que inibe a viabilidade da célula em 50%) e são apresentados na Tabela 1 abaixo.

[00310] Os resultados mostram que os compostos da invenção são citotóxicos.

TABELA 1: IC₅₀ DE INIBIÇÃO DA BCL-2 (TESTE DA POLARIZAÇÃO DA FLUORESCÊNCIA) E DE CITOTOXICIDADE PARA AS CÉLULAS RS4;11

	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11		IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11
Exemplo 1	18	60,1	Exemplo 32	34	71,3
Exemplo 2	20	49,8	Exemplo 33	23	12,2
Exemplo 3	20	44,7	Exemplo 34	27	65,8
Exemplo 4	19	27,1	Exemplo 35	15	11,7
Exemplo 5	51	98	Exemplo 36	43	135
Exemplo 6	15	30	Exemplo 37	19	11,6
Exemplo 8	15	25,6	Exemplo 38	21	61,8
Exemplo 9	13	16,1	Exemplo 39	16	14,1
Exemplo 10	18	11	Exemplo 40	15	32,2
Exemplo 13	12	8,63	Exemplo 41	26	44
Exemplo 14	16	10,7	Exemplo 42	13	53,6
Exemplo 15	17	20,4	Exemplo 43	110	142
Exemplo 16	18	23,4	Exemplo 44	14	45
Exemplo 17	81	120	Exemplo 45	47	76,8
Exemplo 18	32	24,9	Exemplo 46	21	56,8
Exemplo 19	27	42,3	Exemplo 47	58	194

Exemplo 20	35	105	Exemplo 48	130	229
Exemplo 21	22	34,6	Exemplo 49	45	169
Exemplo 22	27	19,1	Exemplo 50	13	4,01
Exemplo 23	14	23	Exemplo 51	32	26
Exemplo 24	17	29,8	Exemplo 52	16	19,8
Exemplo 25	29	143	Exemplo 53	180	138
Exemplo 26	17	40	Exemplo 54	180	106
Exemplo 27	17	35,4	Exemplo 55	34	19,4
Exemplo 28	25	76,1	Exemplo 56	20	25,9
Exemplo 29	35	85,5	Exemplo 57	12	8,62
Exemplo 30	13	8,59	Exemplo 58	22	40,1
Exemplo 31	33	340	Exemplo 59	13	8,13

	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11		IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11
Exemplo 60	19	11,7	Exemplo 98	12	73,5
Exemplo 61	22	14,5	Exemplo 99	25	213
Exemplo 62	22	19,3	Exemplo 100	22	856
Exemplo 63	21	18,8	Exemplo 101	5	22,1
Exemplo 64	31	23,3	Exemplo 103	6	16,8
Exemplo 65	14	9,19	Exemplo 104	7	21,6
Exemplo 66	16	21,7	Exemplo 105	10	28,9
Exemplo 67	24	17,7	Exemplo 107	7	8,29
Exemplo 69	26	16,7	Exemplo 108	9	36,4
Exemplo 70	19	14	Exemplo 109	30	483
Exemplo 71	21	24,4	Exemplo 110	29	129
Exemplo 72	220	270	Exemplo 111	15	81,5
Exemplo 74	24	241	Exemplo 112	9	139
Exemplo 76	17	49	Exemplo 113	16	190
Exemplo 77	23	70,4	Exemplo 114	9	43,1
Exemplo 78	31	101	Exemplo 115	8	58,1
Exemplo 79	31	67,5	Exemplo 116	10	43,6
Exemplo 80	18	18,8	Exemplo 117	15	194

Exemplo 81	28	39,3	Exemplo 118	15	71
Exemplo 82	33	21,9	Exemplo 119	9	31,6
Exemplo 83	18	41,2	Exemplo 121	34	445
Exemplo 84	18	20,6	Exemplo 122	16	43,5
Exemplo 85	41	246	Exemplo 123	22	92,1
Exemplo 86	22	29,5	Exemplo 124	28	101
Exemplo 87	27	121	Exemplo 125	38	81,8
Exemplo 91	8	65,5	Exemplo 126	26	115
Exemplo 92	5	40,2	Exemplo 127	26	129
Exemplo 94	3	8,16	Exemplo 128	10	63,4
Exemplo 95	6	13,5	Exemplo 129	9	46,7
Exemplo 96	11	58,8	Exemplo 131	30	88,4
Exemplo 97	20	45,4	Exemplo 134	37	305

	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11		IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11
Exemplo 135	6	37,4	Exemplo 144	n.d.	59,9
Exemplo 141	n.d.	72,5	Exemplo 145	n.d.	28,9
Exemplo 142	n.d.	66,1	Exemplo 146	n.d.	153
Exemplo 143	n.d.	43,8	Exemplo 147	n.d.	74,2

EXEMPLO C: INDUÇÃO DA ATIVIDADE DA CASPASE IN VIVO

[00311] A capacidade dos compostos da invenção de ativar a caspase 3 é avaliada em um modelo de xenoenxerto de células de leucemia RS4;11.

[00312] 1×10^7 células RS4;11 são enxertadas subcutaneamente em camundongos imunossuprimidos (cepa SCID). 25 a 30 dias após o enxerto, os animais são tratados oralmente com os diversos compostos. Dezesesseis horas após o tratamento, as massas de tumor são recuperadas e lisadas, e a atividade da caspase 3 é medida nos lisados de tumor.

[00313] A medição enzimática é realizada testando-se o aspecto de um produto de clivagem fluorogênico (atividade da DEVDase, Prome-

ga). Ela é expressa na forma de um fator de ativação correspondendo à razão entre as duas atividades da caspase: a atividade para os camundongos tratados dividida pela atividade para os camundongos de controle.

[00314] Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 2 e mostram que os compostos da invenção são capazes de induzir a apoptose nas células de tumor RS4;11 *in vivo*.

TABELA 2: FATORES DE ATIVAÇÃO DA CASPASE (ATIVIDADE DA DEVDASE NOS TUMORES DE CAMUNDONGOS TRATADOS VERSUS CAMUNDONGOS DE CONTROLE) IN VIVO, APÓS TRATAMENTO ORAL (DOSES EXATAS ENTRE COLCHETES)

Composto testado	Fator de ativação (versus controle)
Exemplo 1	29,3 (100 mg/kg)
Exemplo 2	27,8 (100 mg/kg)
Exemplo 3	5,7 (50 mg/kg)
Exemplo 4	29,2 (50 mg/kg)
Exemplo 8	9,8 (50 mg/kg)
Exemplo 9	20,6 (50 mg/kg)
Exemplo 10	13,8 (50 mg/kg)
Exemplo 22	11,3 (50 mg/kg)
Exemplo 23	22,7 (50 mg/kg)
Exemplo 58	23,3 (50 mg/kg)
Exemplo 59	23 (50 mg/kg)
Exemplo 66	24,7 (50 mg/kg)
Exemplo 67	18,9 (50 mg/kg)

EXEMPLO D: QUANTIFICAÇÃO DA FORMA CLIVADA DA CASPASE 3 IN VIVO

[00315] A capacidade dos compostos da invenção de ativar a caspase 3 é avaliada em um modelo de xenoenxerto de células de leuce-

mia RS4;11.

[00316] 1 x 10⁷ células RS4;11 são enxertadas subcutaneamente em camundongos imunossuprimidos (cepa SCID). 25 a 30 dias após o enxerto, os animais são tratados oralmente com os diversos compostos. Após o tratamento, as massas de tumor são recuperadas e lisadas, e a forma clivada (ativada) da caspase 3 é quantificada nos lisados de tumor.

[00317] A quantificação é efetuada usando o teste de "plataforma de ELISA Meso Scale Discovery (MSD)", que especificamente testa a forma clivada da caspase 3. Ela é expressa na forma de um fator de ativação correspondendo à razão entre a quantidade de caspase 3 clivada nos camundongos tratados dividida pela quantidade de caspase 3 clivada nos camundongos de controle.

[00318] Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 3 e mostram que os compostos da invenção são capazes de induzir a apoptose nas células de tumor RS4;11 *in vivo*.

TABELA 3: FATORES DE ATIVAÇÃO DA CASPASE (TESTE MSD DA CASPASE 3 CLIVADA NOS TUMORES DE CAMUNDONGOS TRATADOS VERSUS CAMUNDONGOS DE CONTROLE) IN VIVO, APÓS TRATAMENTO ORAL (DOSES EXATAS ENTRE COLCHETES)

Composto testado	Fator de ativação (versus controle)
Exemplo 78	10,4 (25 mg/kg)
Exemplo 87	18,3 (50 mg/kg)
Exemplo 122	17,4 (25 mg/kg)
Exemplo 135	60 (50 mg/kg)

EXEMPLO E: ATIVIDADE ANTITUMOR IN VIVO

[00319] A atividade antitumor dos compostos da invenção é avaliada em um modelo de xenoenxerto de células de leucemia RS4;11.

[00320] 1×10^7 células RS4;11 são enxertadas subcutaneamente em camundongos imunossuprimidos (cepa SCID). 25 a 30 dias após o enxerto, quando a massa de tumor tiver atingido cerca de 150 mm^3 , os camundongos são tratados oralmente com os diversos compostos em dois regimes diferentes (tratamento diário por cinco dias por semana, por duas semanas, ou dois tratamentos semanais por duas semanas). A massa de tumor é medida duas vezes semanalmente a partir do início do tratamento.

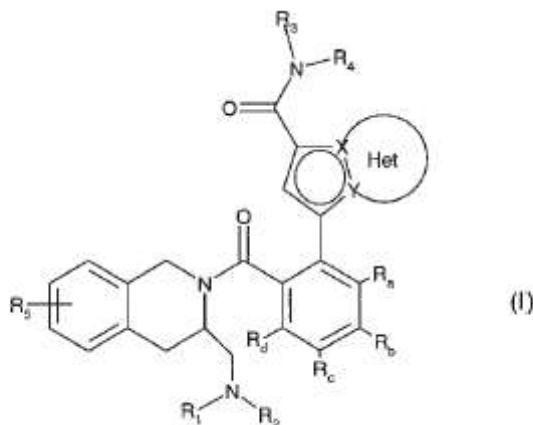
[00321] Os compostos da invenção têm atividades antitumor, pela rota oral, no modelo de leucemia de RS4;11 (leucemia linfoblástica aguda), com $\Delta T/C$ (parâmetro de qualificação da atividade de um produto, que é definido como a razão de volume de tumor do grupo tratado/volume de tumor do grupo de controle não tratado) variando de -15 a -56% em relação à regressão do tumor. Os resultados obtidos, portanto, mostram que os compostos da invenção são capazes de induzir uma regressão significativa do tumor durante o período de tratamento.

EXEMPLO F: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA: COMPRIMIDOS

1000 comprimidos contendo uma dose de 5 mg de um composto selecionado dos Exemplos 1 a 160	5 g
Amido de trigo	20 g
Amido de milho	20 g
Lactose	30 g
Estearato de magnésio	2 g
Sílica	1 g
Hidroxipropilcelulose	2 g

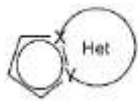
REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I):



em que:

X e Y representam um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio, sendo entendido que eles não podem representar simultaneamente dois átomos de carbono ou dois átomos de nitrogênio,

a porção Het do grupo  representa um anel opcionalmente substituído, aromático ou não aromático, composto de 5, 6 ou 7 membros no anel, que pode conter, além do nitrogênio representado por X ou por Y, de um a 3 heteroátomos selecionados independentemente a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio, sendo entendido que o nitrogênio em questão pode ser substituído por um grupo representando um átomo de hidrogênio, um grupo (C₁-C₆)alquila linear ou ramificada ou um grupo -C(O)-O-Alk, em que Alk é um grupo (C₁-C₆)alquila linear ou ramificada,

R₁ e R₂, independentemente um do outro, representam um átomo de hidrogênio ou um grupo (C₁-C₆)alquila linear ou ramificada,

ou R₁ e R₂ formam com o átomo de nitrogênio que os carrega uma heterocicloalquila composta de 4 a 7 membros no anel, que pode conter, além do átomo de nitrogênio, outro heteroátomo selecio-

nado a partir de oxigênio, enxofre, SO_2 e NR, em que R representa um átomo de hidrogênio, um grupo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila linear ou ramificada, um grupo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilsulfonila, um grupo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ poli-haloalquila linear ou ramificada ou um grupo $-\text{C}(\text{O})\text{-O-Alk}$, em que Alk é um grupo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila linear ou ramificada,

R_3 representa um grupo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila linear ou ramificada, um grupo $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquenila, um grupo $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquinila, um grupo cicloalquila, um grupo $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ cicloalquila- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, em que o grupo alquila pode ser linear ou ramificado, um grupo arila ou um grupo heteroarila,

R_4 representa um grupo arila, heteroarila, cicloalquila ou $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila linear ou ramificada,

R_5 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio,

R_a , R_b , R_c e R_d , independentemente um do outro, representam um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila linear ou ramificada, um grupo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcóxi linear ou ramificado, um grupo hidróxi, um grupo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ poli-haloalquila linear ou ramificada, ou um grupo trifluormetóxi, ou os substituintes de um dos pares (R_a, R_b) , (R_b, R_c) ou (R_c, R_d) formam com os átomos de carbono que os carregam um anel composto de 5 a 7 membros no anel, que pode conter de um a 3 heteroátomos selecionados a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio, sendo entendido que o nitrogênio em questão pode ser substituído por um grupo representando um átomo de hidrogênio, um grupo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila linear ou ramificada ou um grupo $-\text{C}(\text{O})\text{-O-Alk}$, em que Alk é um grupo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila linear ou ramificada, também sendo entendido que um ou mais átomos de carbono do anel definido mais acima podem ser deuterados,

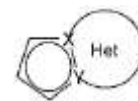
sendo entendido que:

"arila" significa um grupo fenila, naftila, bifenila ou indenila,

"heteroarila" significa qualquer grupo mono- ou bicíclico composto de 5 a 10 membros no anel, tendo pelo menos uma porção aromática e contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio,

"cicloalquila" significa qualquer grupo carbocíclico mono- ou bicíclico, não aromático, contendo de 4 a 10 membros no anel,

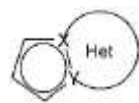
sendo possível para os grupos alquila, arila, heteroarila, cicloalquila e heterocicloalquila assim definidos serem substituídos por de 1 a 3 grupos selecionados a partir de (C₁-C₆)alquila linear ou ramificada opcionalmente substituída, (C₃-C₆)espiro, (C₁-C₆)alcóxi linear ou ramificado, (C₁-C₆)alquila-S-, hidróxi, oxo (ou *N*-óxido, em que apropriado), nitro, ciano, -COOR', NR'R'', (C₁-C₆)poli-haloalquila linear ou ramificada, trifluormetóxi, (C₁-C₆)alquilsulfonila ou halogênio, sendo entendido que R' e R'', independentemente um do outro, representam um átomo de hidrogênio ou um grupo (C₁-C₆)alquila linear ou ramificada,



sendo possível para a porção Het do grupo definida mais acima ser substituída por um grupo selecionado a partir de (C₁-C₆)alquila linear ou ramificada, hidróxi, NR₁'R₁'' e halogênio, sendo entendido que R₁' e R₁'' têm as mesmas definições que os grupos R' e R'' mencionados mais acima,

seus enantiômeros e diastereoisômeros, e seus sais de adição com um ácido ou uma base farmacologicamente aceitável.

2. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação



1, caracterizado pelo fato de que o grupo

representa um dos seguintes grupos: 5,6,7,8-tetra-hidroindolizina opcionalmente substituída por um hidróxi, indolizina, 1,2,3,4-tetra-hidropirrolo[1,2-*a*]pirazina, 3,4-di-hidropirrolo[1,2-*a*]pirazina-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butila, 3,4-di-hidro-1*H*-pirrolo[2,1-

c][1,4]oxazina, 2,3-di-hidro-1*H*-pirrolizina opcionalmente substituída por um hidróxi, 6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepina ou pirrolo[1,2-*a*]pirazina.

3. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_1 e R_2 , cada um, representam um grupo alquila opcionalmente substituído por um metóxi, ou R_1 e R_2 formam com o átomo de nitrogênio que os carrega uma heterocicloalquila selecionada a partir dos seguintes grupos: morfolina opcionalmente substituída por uma ou mais (C_1 - C_6)alquilas lineares ou ramificadas, oxidomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1,4-oxazepano, 3-metoxipirrolidina, 3,3-difluorpirrolidina, 3-metoxiazetidina, 3-fluorazetidina, oxopiperazina ou piperazina, os últimos dois grupos sendo substituídos por um grupo (C_1 - C_6)alquila linear ou ramificada, grupo (C_1 - C_6)—poli-haloalquila linear ou ramificada ou grupo metilsulfo-nila.

4. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_a e R_d , cada um, representam um átomo de hidrogênio, e (R_b, R_c) formam com os átomos de carbono que os carregam um grupo 1,3-dioxolano, em que um dos átomos de carbono é opcionalmente deuterado, um grupo 1,4-dioxana, um grupo 1,4-dioxepano, ou R_a , R_c e R_d , cada um, representam um átomo de hidrogênio e R_b representa um halogênio, uma metila, um metóxi, um etóxi, uma trifluormetila ou um trifluormetóxi.

5. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_4 representa um grupo 4-hidroxifenila, um grupo 3-flúor-4-hidroxifenila ou um grupo 5-hidroxipirimidina.

6. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_3 representa um grupo selecionado a partir de fenila, indol, indolina, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina, 3,4-di-

hidro-2*H*-1,4-benzoxazina, indano, 1*H*-indazol, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina, pirimidina, ciclobutilmetila, ciclopropilmetila, 1*H*-pirazol, piridina, piridazina, estes grupos opcionalmente tendo um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, (C₁-C₆)alquila linear ou ramificada, ciano e (C₁-C₆)alcóxi linear ou ramificado.

7. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do seguinte grupo:

N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

3-{5-cloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

N-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{2,2-dideutério-6-[(*(3S)*-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

N-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-(6-{[(*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-1-carboxamida,

N-(4-hidroxifenil)-3-{7-[(*(3S)*-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

N-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(*(3S)*-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-di-hidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida,

N-[4-(hidróxi)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morfolinil metil)-3,4-di-hidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-

hidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-1-indolizina carboxamida,

3-{5-cloro-2-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida,

6-{5-cloro-2-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil]-*N*-(3-flúor-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-di-hidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida,

3-(5-cloro-2-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}fenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-1-carboxamida,

N-(3-flúor-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

N-[4-(hidróxi)fenil]-*N*-(1-metil-2,3-di-hidro-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

3-{5-cloro-2-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-di-hidro-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

N-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida,

3-{5-cloro-2-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-2,3-di-hidro-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida,

6-{5-cloro-2-[[((3*S*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil]-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-fenil-3,4-di-hidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida,

N-(3-fluorfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3-(6-{[(3*S*)-3-(morfolin-4-

ilmetil)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-1-carboxamida,

seus enantiômeros e diastereoisômeros, e seus sais de adição com um ácido ou uma base farmaceuticamente aceitável.

8. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do seguinte grupo:

N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(*(3S)*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

3-{5-cloro-2-[(*(3S)*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

N-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-{2,2-dideutério-6-[(*(3S)*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

N-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-3-(6-[(*(3S)*)-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil}-1,3-benzodioxol-5-il)-5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-1-carboxamida,

N-(4-hidroxifenil)-3-{7-[(*(3S)*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil]carbonil]-2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

N-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(*(3S)*)-3-(4-metil-1-piperazinil)metil]-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-1-indolizina carboxamida,

N-[4-(hidróxi)fenil]-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-3-{6-[(*(3S)*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida,

N-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(*(3S)*)-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(1*H*)-isoquinolinil]carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-1-

indolizina carboxamida,

3-{5-cloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-indolizina carboxamida,

6-{5-cloro-2-[(*(3S)*-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]fenil}-*N*-(3-flúor-4-metilfenil)-*N*-(4-hidroxifenil)-3,4-di-hidro-1*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,4]oxazina-8-carboxamida,

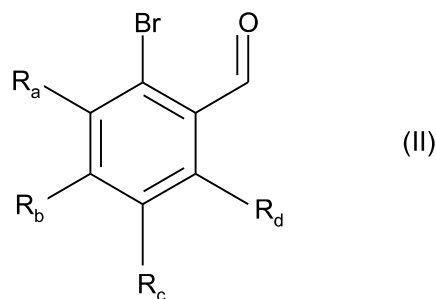
3-(5-cloro-2-{[(*(3S)*-3-(morfolin-4-ilmetil)-3,4-di-hidroisoquinolin-2(*1H*)-il]carbonil]fenil}-*N*-(4-hidroxifenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetra-hidroindolizina-1-carboxamida,

seus enantiômeros e diastereoisômeros, e seus sais de adição com um ácido ou uma base farmaceuticamente aceitável.

9. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é *N*-(4-hidroxifenil)-3-{6-[(*(3S)*-3-(4-morfolinilmetil)-3,4-di-hidro-2(*1H*)-isoquinolinil)carbonil]-1,3-benzodioxol-5-il}-*N*-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-1-indolizina carboxamida.

10. Sal de cloridrato, caracterizado pelo fato de ser de um composto da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicação 7 a 9.

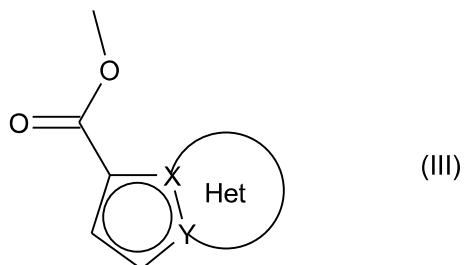
11. Processo para a preparação de um composto da fórmula (I) como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que se utiliza como material de partida o composto da fórmula (II):



em que R_a , R_b , R_c e R_d são como definidos para a fórmula (I),

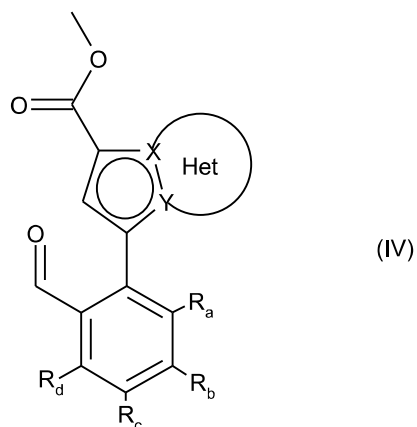
cujo composto da fórmula (II) é submetido a uma reação de

Heck, em um meio aquoso ou orgânico, na presença de um catalisador de paládio, de uma base, de uma fosfina e do composto da fórmula (III):



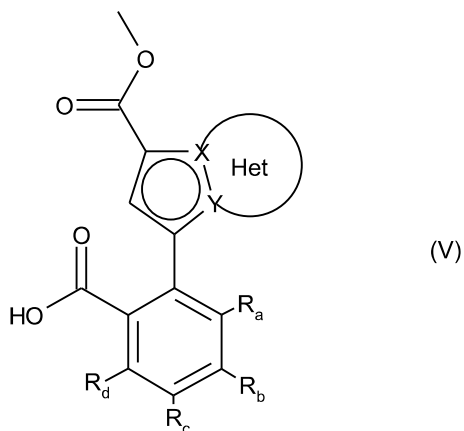
em que os grupos X, Y e Het são como definidos para a fórmula (I),

para obter o composto da fórmula (IV):



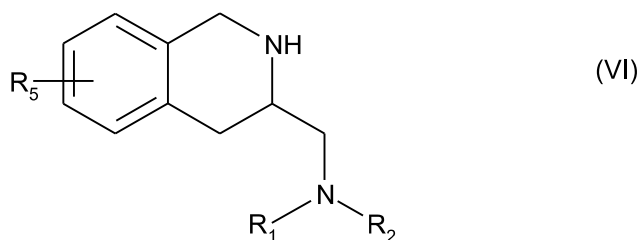
em que R_a , R_b , R_c , R_d , X, Y e Het são como definidos para a fórmula (I),

a função aldeído de cujo composto da fórmula (IV) é oxidada até o ácido carboxílico para formar o composto da fórmula (V):

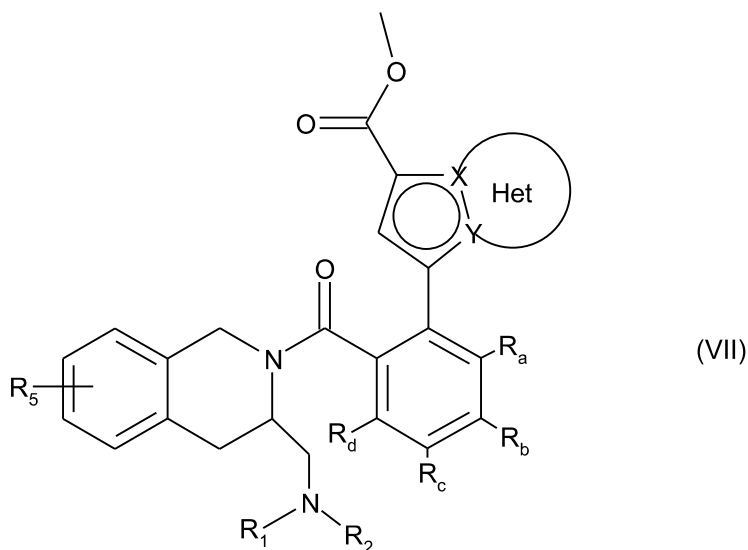


em que R_a , R_b , R_c , R_d , X , Y e Het são como definidos para a fórmula (I),

cujo composto da fórmula (V) é então submetido ao acoplamento de peptídeo com um composto da fórmula (VI):



em que R_1 , R_2 e R_5 são como definidos para a fórmula (I),
para produzir o composto da fórmula (VII):



em que R_a , R_b , R_c , R_d , R_1 , R_2 , R_5 , X , Y e Het são como definidos para a fórmula (I),

a função éster de cujo composto da fórmula (VII) é hidrolisada para produzir o ácido carboxílico ou o carboxilato correspondente, que pode ser convertido em um derivado de ácido, tal como o cloreto de acila ou o anidrido correspondente, antes de ser acoplado com uma amina NHR_3R_4 , em que R_3 e R_4 têm os mesmos significados que para a fórmula (I), para produzir o composto da fórmula (I),

cujo composto da fórmula (I) pode ser purificado de acordo com uma técnica de separação convencional, que é convertido, se de-

sejado, em seus sais de adição com um ácido ou uma base farmacêuticamente aceitável e que é opcionalmente separado em seus isômeros de acordo com uma técnica de separação convencional,

sendo entendido que em qualquer momento considerado apropriado durante o curso do processo descrito acima, alguns grupos (hidróxi, amino...) dos reagentes de partida ou dos intermediários da síntese podem ser protegidos e subsequentemente desprotegidos, conforme requerido pela síntese.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, para a preparação de um composto da fórmula (I), em que um dos grupos R_3 e R_4 é substituído por uma função hidróxi, caracterizado pelo fato de que a amina NHR_3R_4 é submetida com antecedência a uma reação de proteção da função hidróxi antes de acoplar com o ácido carboxílico formado a partir do composto da fórmula (VII), ou com um seu derivado de ácido correspom quente, o composto da fórmula (I) protegido resultante subsequentemente sofre uma reação de desproteção e é então opcionalmente convertido em um de seus sais de adição com um ácido ou uma base farmacêuticamente aceitável.

13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9 ou um seu sal de adição com um ácido ou uma base farmacêuticamente aceitável em combinação com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de ser para uso como agentes pró-apoptóticos.

15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de cânceres e de doenças imunes e autoimunes.

16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindica-

ção 13, caracterizada pelo fato de ser para uso no tratamento de cânceres da bexiga, cérebro, mama e útero, leucemias linfoides crônicas, câncer do cólon, esôfago e fígado, leucemias linfoblásticas, linfomas foliculares, melanomas, hemopatias malignas, mielomas, câncer ovariano, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer da próstata e câncer de pulmão de células pequenas.

17. Uso de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 13, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de medicamentos para uso como agentes pró-apoptóticos.

18. Uso de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 13, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de medicamentos para uso no tratamento de cânceres e de doenças imunes e autoimunes.

19. Uso de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 13, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de medicamentos para uso no tratamento de cânceres da bexiga, cérebro, mama e útero, leucemias linfoides crônicas, câncer do cólon, esôfago e fígado, leucemias linfoblásticas, linfomas foliculares, melanomas, hemopatias malignas, mielomas, câncer ovariano, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer da próstata e câncer de pulmão de células pequenas.

20. Uso de um composto da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou de um seu sal de adição com um ácido ou uma base farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de medicamentos para uso no tratamento de cânceres da bexiga, cérebro, mama e útero, leucemias linfoides crônicas, câncer do cólon, esôfago e fígado, leucemias linfoblásticas, linfomas foliculares, melanomas, hemopatias malignas, mielomas, câncer ovariano, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer da próstata e câncer de pulmão de células pequenas.