

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

(21) **PI0709759-0 A2**



* B R P I 0 7 0 9 7 5 9 A 2 *

(22) Data de Depósito: 02/05/2007
(43) Data da Publicação: 25/10/2011
(RPI 2129)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/04
C07D 519/00
A61K 31/55
A61P 25/06

(54) **Título:** COMPOSTOS RESTRITO COMO ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE CGRP, COMPOSIÇÃO QUE COMPREENDE REFERIDO COMPOSTO E USO DO MESMO

(30) **Prioridade Unionista:** 01/05/2007 US 11/742,626, 03/05/2006 US 60/797,400

(73) **Titular(es):** Bristol-Myers Squibb Company

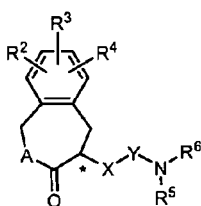
(72) **Inventor(es):** Gene M. Dubowchik, Graham S. Poindexter, Guanglin Luo, Haiquan Fang, Prasad V. Chaturvedula, Stephen E. Mercer, Xiaojun Han

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

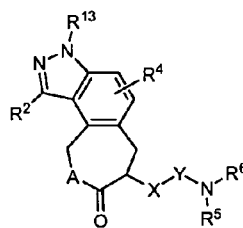
(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007067998 de 02/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/131020 de 15/11/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTO RESTRITO COMO ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE CGRP, COMPOSIÇÃO QUE COMPREENDE REFERIDO COMPOSTO E USO DO MESMO. A presente invenção refere-se a antagonistas de receptor de CGRP bi-cíclicos e tri-cíclicos restritos, métodos para a identificação deles, composições farmacêuticas compreendendo-os, e métodos para seu emprego em terapia para tratamento de enxaqueca e outras cefaléias, vasodilatação neurogênica, inflamação neurogênica, lesão térmica, choque circulatório, rubor associado com menopausa, doenças inflamatórias das vias aéreas, tais como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), e outras condições cujo tratamento pode ser realizado pelo antagonismo de receptores de CGRP. Fórmulas I e II.



(I)



(II)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTO RESTRITO COMO ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE CGRP, COMPOSIÇÃO QUE COMPREENDE REFERIDO COMPOSTO E USO DO MESMO**".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

5 O peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) é um peptídeo de 37 aminoácidos de ocorrência natural identificado primeiramente em 1982 (Amara, S. G. e outros, *Science* 1982, 298, 240-244). Duas formas do peptídeo são expressas (α CGRP e β CGRP) as quais diferem por um e três aminoácidos em ratos e seres humanos, respectivamente. O peptídeo é amplamente distribuído tanto no sistema nervoso central (CNS) quanto no periférico (PNS), principalmente localizado nos neurônios centrais e aferentes sensoriais, e apresenta vários efeitos biológicos, inclusive vasodilatação.

Quando liberado da célula, CGRP liga-se a receptores acoplados à proteína G de superfície celular específica e exerce sua ação biológica predominantemente por ativação de adenilato ciclase intracelular (Poyner, D. R. e outros, *Br J Pharmacol* 1992, 105, 441-7; Van Valen, F. e outros, *Neurosci Lett* 1990, 119, 195-8.). Duas classes de receptores de CGRP, CGRP1 e CGRP2, foram propostas com base nas propriedades de antagonista do fragmento de peptídeo CGRP(8-37) e na capacidade de análogos lineares de CGRP para ativar receptores de CGRP2 (Juaneda, C, e outros *TIPS* 2000, 21, 432-438). Entretanto, há falta de evidência molecular com relação ao receptor de CGRP2 (Brain, S. D. e outros, *TiPS* 2002, 23, 51-53). O receptor de CGRP1 tem três componentes: (i) um receptor do tipo receptor de calcitonina transmembrana 7 (CRLR); (ii) a proteína tipo um modificadora de atividade receptora transmembrana única (RAMP1); e (iii) a proteína componente de receptor intracelular (RCP) (Evans B. N. e outros, *J Biol Chem.* 2000, 275, 31438-43). RAMP1 é requerida para transporte de CRLR para a membrana plasmática e para ligação de ligando ao receptor de CGRP (McLatchie, L. M. e outros, *Nature* 1998, 393, 333-339). RCP é requerida para transdução de sinal (Evans B. N. e outros, *J Biol Chem.* 2000, 275, 31438-43). Há diferenças específicas por espécie conhecidas na ligação de antagonistas de molécula pequena ao receptor de CGRP com afinidade tipi-

camente maior observada para o antagonismo do receptor humano do que para outras espécies (Brain, S. D. e outros, *TIPS* 2002, 23, 51-53). A sequência de aminoácidos de RAMP1 determina a seletividade da espécie, em particular, o resíduo de aminoácido Trp74 é responsável pelo fenótipo do receptor humano (Mallee e outros *J Biol Chem* 2002, 277, 14294-8).

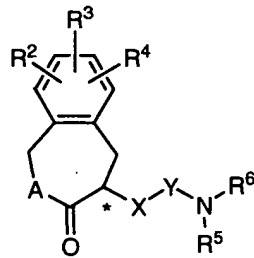
Os inibidores no nível de receptor para CGRP são postulados serem úteis em condições patofisiológicas onde a ativação de receptor de CGRP excessiva ocorreu. Algumas destas incluem vasodilatação neurogênica, inflamação neurogênica, enxaqueca, cefaléia em salvas e outras cefaléias, lesão térmica, choque circulatório, rubor da menopausa, e asma. A ativação de receptor de CGRP foi implicada na patogênese de cefaléia hemicrânia (Edvinsson L. *CNS Drugs* 2001; 15(10):745-53; Williamson, D. J. *Microsc. Res. Tech.* 2001, 53, 167-178.; Grant, A. D. *Brit. J. Pharmacol.* 2002, 135, 356-362.). Os níveis de soro de CGRP são elevados durante a enxaqueca (Goadsby PJ, e outros *Ann Neurol* 1990; 28: 183-7) e o tratamento com fármacos anti-enxaqueca faz voltar os níveis de CGRP ao normal coincidente com o alívio da cefaléia (Gallai V. e outros *Cephalalgia* 1995;15: 384-90). Pessoas que sofrem de enxaqueca exibem níveis de CGRP basais elevados comparados a controles (Ashina M, e outros, *Pain* 2000, 86(1-2):133-8.2000). Infusão de CGRP intravenosa produz cefaléia persistente em pessoas que sofrem de enxaqueca (Lassen LH e outros *Cephalalgia* Fevereiro de 2002; 22(1): 54-61). Estudos pré-clínicos em cachorro e rato relatam que o bloqueio de CGRP sistêmico com o antagonista de peptídeo CGRP(8-37) não altera a hemodinâmica sistêmica em repouso nem o fluxo de sangue regional (Shen, Y-T. e outros, *J Pharmacol Exp Ther* 2001, 298, 551-8). Por conseguinte, antagonistas de receptor de CGRP podem oferecer um novo tratamento para enxaqueca o qual evita os riscos cardiovasculares de vasoconstrição ativa associada com agonistas de 5-HT_{1B/1D} não seletivos, 'triptanos' (por exemplo, sumatriptano).

30 DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos de Fórmula I que são os antagonistas de CGRP. A invenção também abrange composições e

métodos de utilizar estes compostos em tratamento terapêutico.

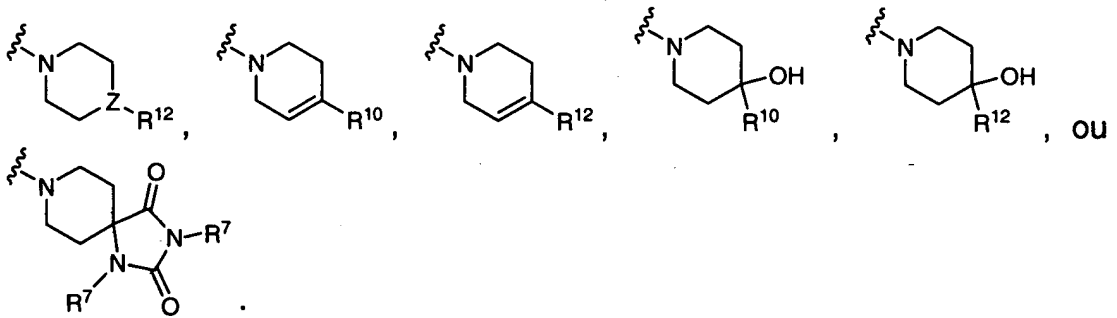
Um aspecto da invenção é um composto de Fórmula I



I

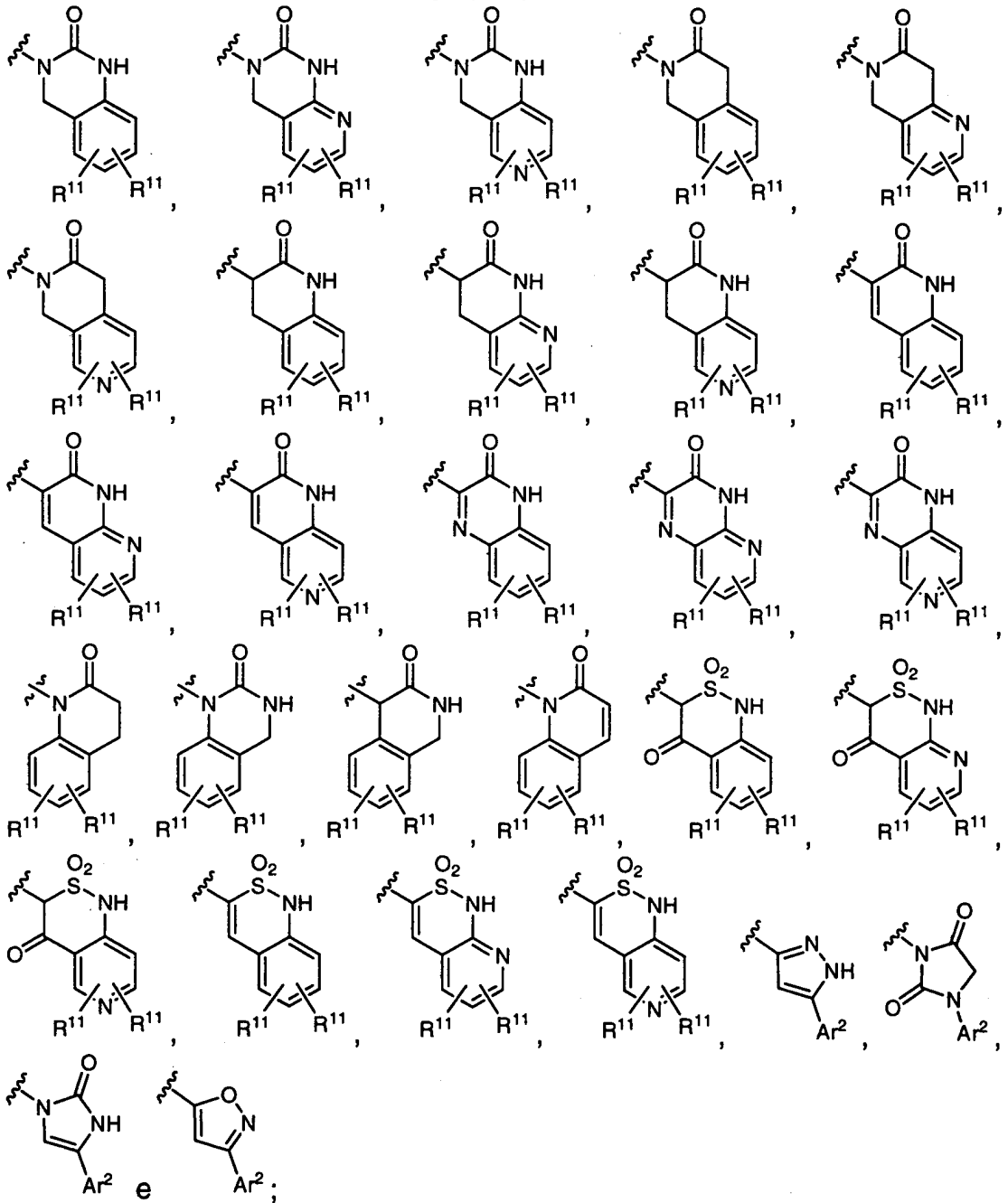
onde:

- 5 A é O ou NR¹;
 R¹ é alquila, alquenila, cicloalquila, C₅₋₇ cicloalquenila, (cicloalquil)alquila, haloalquila, alcóxialquila, (Ar¹)alquila, (NR⁷R⁸)alquila, N-(R⁹)-pirrolidinila ou N-(R⁹)-piperidinila;
 R² é hidrogênio, halo, alquila, ou alquenila;
 10 R³ é hidrogênio, halo, alquila ou alquenila;
 ou R² e R³ empregados juntos são N(R¹³)N=C(R⁴);
 R⁴ é hidrogênio, halo, alquila ou alquenila;
 NR⁵R⁶ considerado junto é



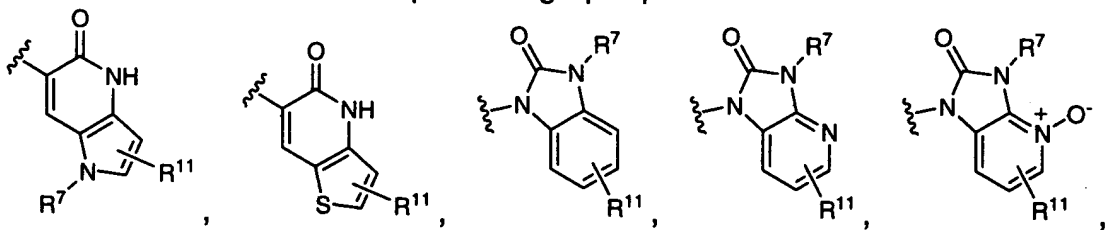
- R⁷ é hidrogênio ou alquila;
 15 R⁸ é hidrogênio ou alquila;
 ou NR⁷R⁸ considerado junto é selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, piperidinila, N-(R⁹)-piperazinila, morfolinila e tiomorfolinila;
 R⁹ é hidrogênio, alquila, alquilcarbonila ou alcóxicarbonila;
 R¹⁰ é fenila, naftila, piridinila, N-óxido de piridinila, quinolinila, N-
 20 óxido de quinolinila, isoquinolinila ou N-óxido de isoquinolinila, e é substituído com 0 - 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halo, alquila, haloalquila, alcóxi, hidróxi e fenila;

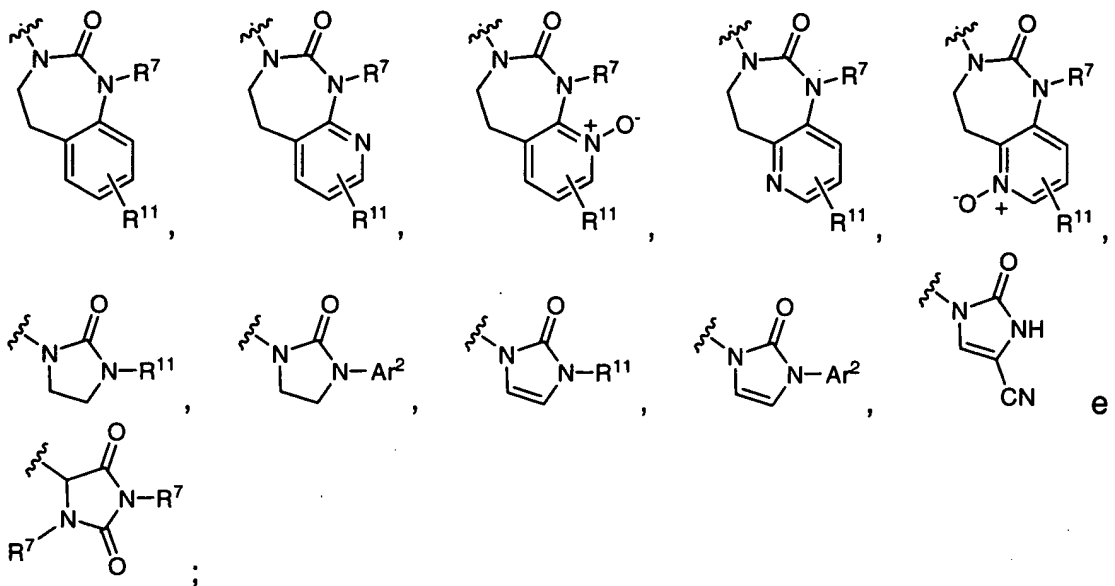
ou R^{10} é selecionado a partir do grupo que consiste em



R^{11} é hidrogênio, halo, alquila, haloalquila ou alcóxi;

R^{12} é selecionado a partir do grupo que consiste em





R^{13} é hidrogênio, alquila, alquenila, alcoialquila ou benzila;

Ar^1 é fenila, naftila, piridinila ou imidazolila, e é substituído com 0 - 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halo, alquila e haloalquila;

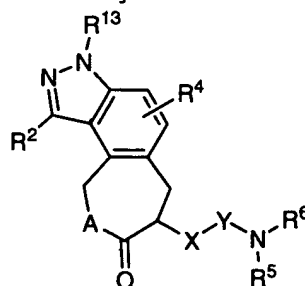
5 Ar^2 é fenila, naftila ou piridinila, e é substituído com 0 - 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halo, alquila e haloalquila;

X-Y é aminocarbonila, oxicarbonila, metilenocarbonila, etileno ou amino(ciano)iminometila;

10 Z é N ou CH; e

o carbono que leva o asterisco, é a configuração (S) ou a configuração (R); ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Outro aspecto da invenção é um composto de fórmula II



II

15 onde:

A é O ou NR^1 ;

R^1 é alquila, alquenila, cicloalquila, C_{5-7} cicloalquenila, (cicloal-

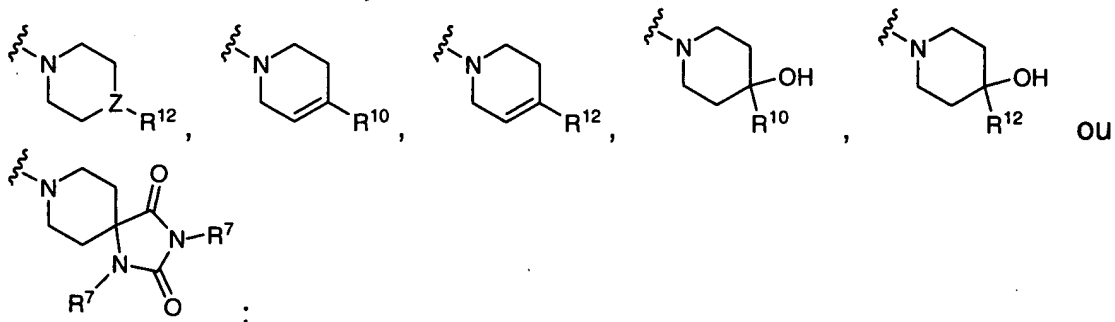
quil)alquila, haloalquila, alcoxialquila, (Ar¹)alquila, (NR⁷R⁸)alquila, N-(R⁹)-pirrolidinila ou N-(R⁹)-piperidinila;

R² é hidrogênio, halo, alquila ou alquenila;

R³ é hidrogênio, halo, alquila ou alquenila;

5 R⁴ é hidrogênio, halo, alquila ou alquenila;

NR⁵R⁶ considerado junto é



R⁷ é hidrogênio ou alquila;

R⁸ é hidrogênio ou alquila;

ou NR⁷R⁸ considerado junto é selecionado a partir do grupo que consiste em

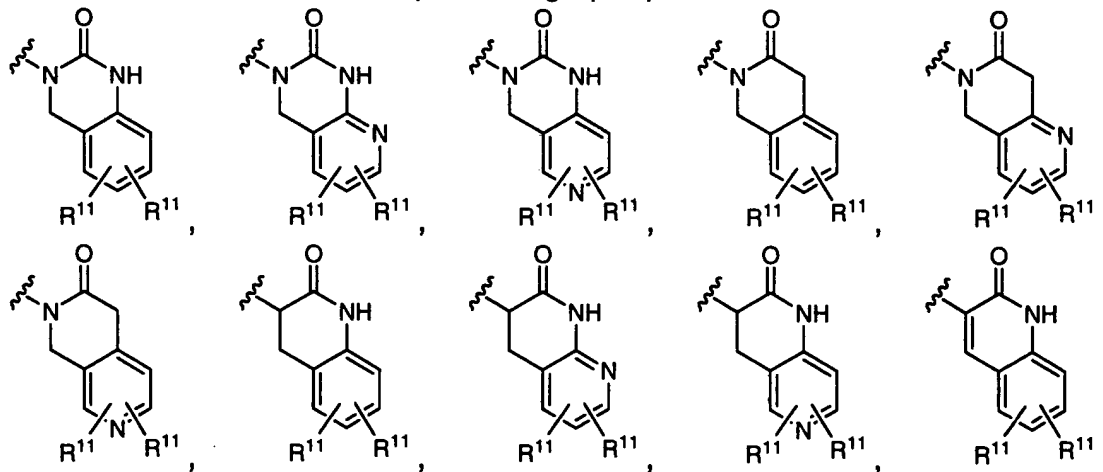
10 pirrolidinila, piperidinila, N-(R⁹)-piperazinila, morfolinila e tiomorfolinila;

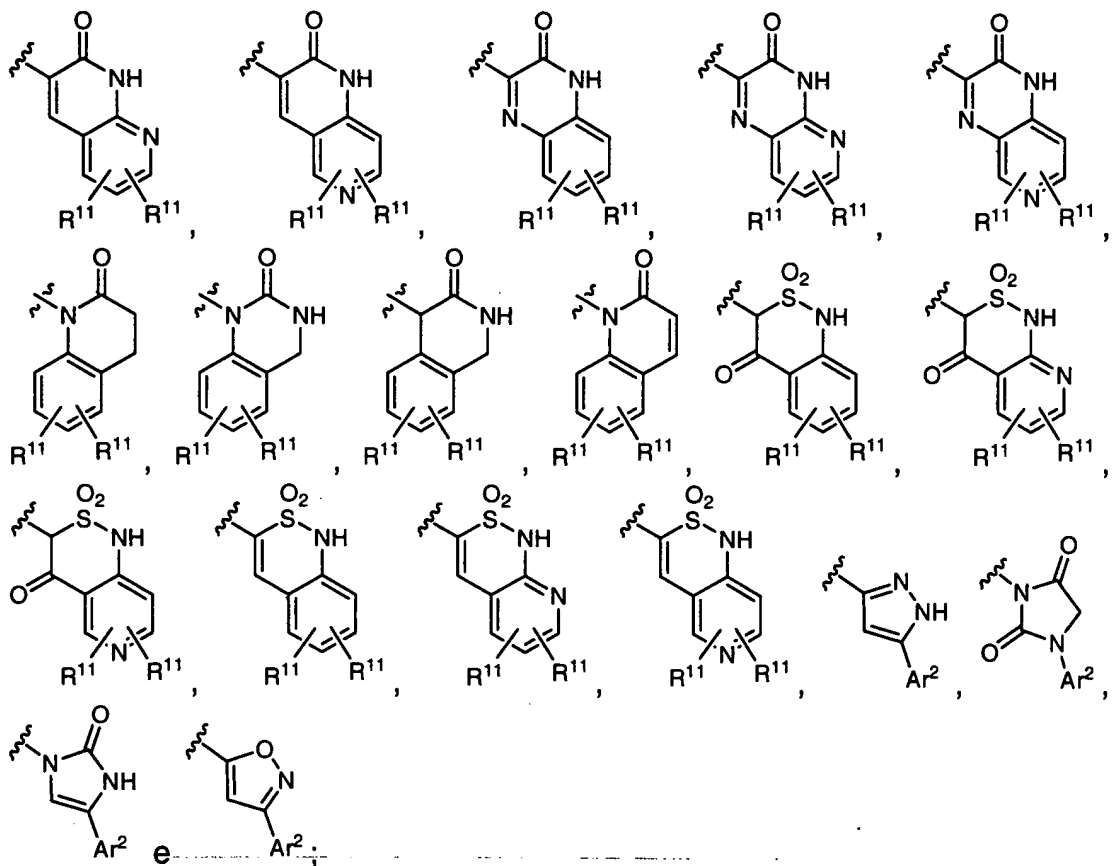
R⁹ é hidrogênio, alquila, alquilcarbonila ou alcoxicarbonila;

R¹⁰ é fenila, naftila, piridinila, N-óxido de piridinila, quinolinila, N-óxido de quinolinila, isoquinolinila ou N-óxido de isoquinolinila, e é substituído com 0 - 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em

15 halo, alquila, haloalquila, alcóxi, hidróxi e fenila;

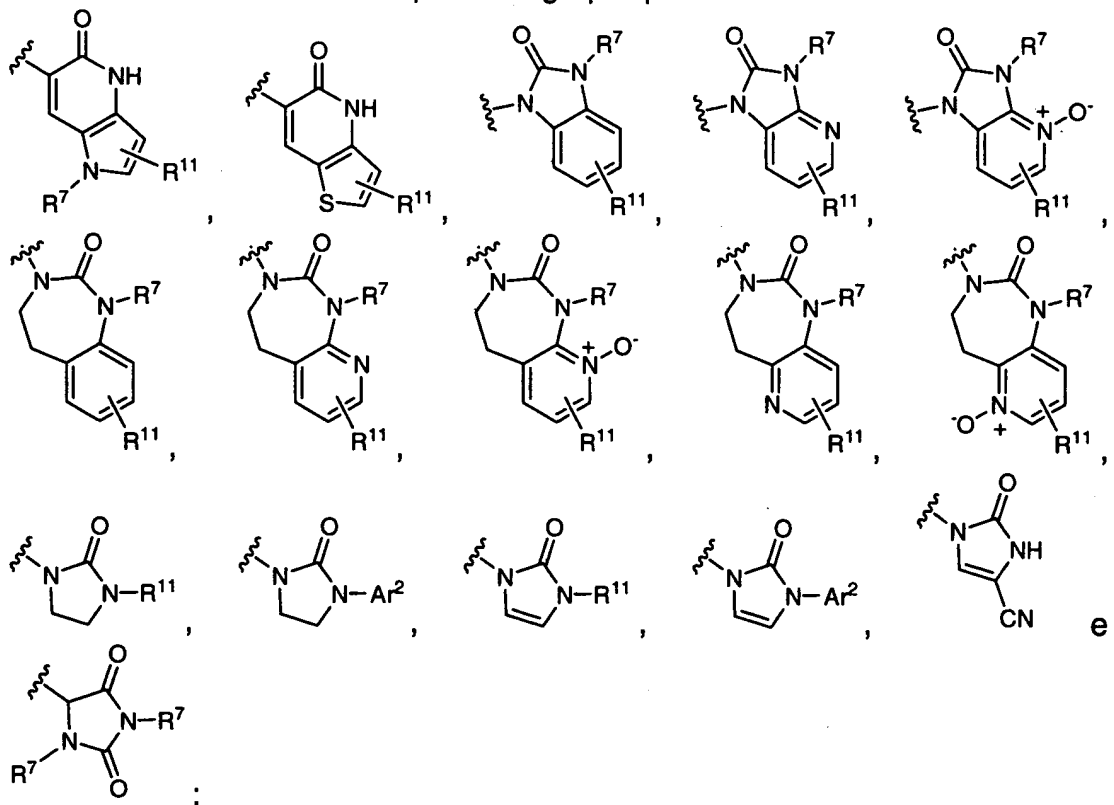
ou R¹⁰ é selecionado a partir do grupo que consiste em





5 R^{11} é independentemente hidrogênio, halo, alquila, haloalquila ou alcóxi;

R^{12} é selecionado a partir do grupo que consiste em



R^{13} é hidrogênio, alquila, alquenila, alcoxialquila ou benzila;

Ar^1 é fenila, naftila, piridinila ou imidazolila, e é substituído com 0 - 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halo, alquila e haloalquila;

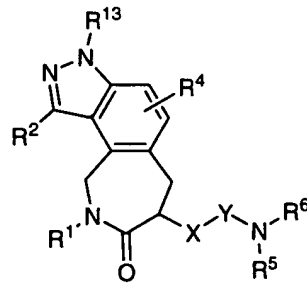
5 Ar^2 é fenila, naftila ou piridinila, e é substituído com 0 - 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halo, alquila e haloalquila;

X-Y é aminocarbonila, oxicarbonila, metilenocarbonila, etileno ou amino(ciano)iminometila;

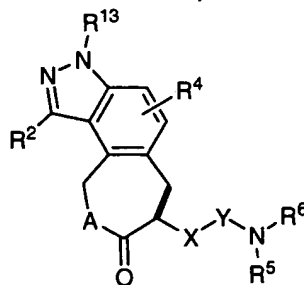
10 Z é N ou CH; e

o carbono que leva o asterisco é a configuração (S) ou a configuração (R); ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

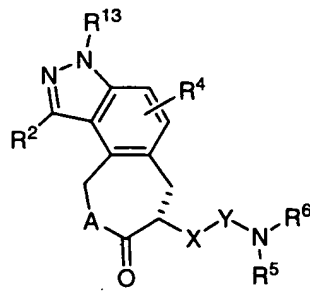
Outro aspecto da invenção é um composto da seguinte fórmula II, onde A é NR^1



15 Outro aspecto da invenção é um composto de Fórmula II, onde o carbono marcado com um asterisco é da estereoquímica (S).



Outro aspecto da invenção é um composto de Fórmula II, onde o carbono marcado com um asterisco é da estereoquímica (R).



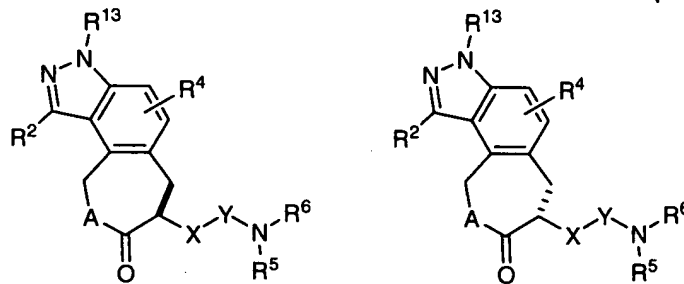
Outro aspecto da invenção é que qualquer escopo de uma variável, incluindo R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, Ar¹, Ar², X, Y, A e Z, pode ser utilizado com qualquer escopo de qualquer outro exemplo de uma variável.

- 5 A menos que de outra maneira especificado, estes termos têm os seguintes significados. "Alquila" significa um grupo alquila linear ou ramificado composto de 1 a 6 carbonos. "Alquenila" significa uma grupo alquila linear ou ramificado composto de 2 a 6 carbonos com pelo menos uma ligação dupla. "Cicloalquila" significa um sistema de anel monocíclico composto
- 10 de 3 a 7 carbonos. "Hidroalquila," "alcóxi" e outros termos com um porção de alquila substituída, incluem isômeros lineares e ramificados compostos de 1 a 6 átomos de carbono para a porção de alquila. "Haloalquila" e "haloalcóxi" incluem todos os isômeros halogenados a partir de alquila substituída por monoalo a alquila substituída por peralo. "Arla" inclui sistemas de anel
- 15 aromáticos carbocíclicos e heterocíclicos. "Amino" inclui porções de amina primária, secundária e terciária. "Carbonila" significa CO. "Oxi" significa -O-. "Aminocarbonila" significa -N(R)C(=O)-. "Oxicarbonila" significa -OC(=O)-. "Metilencarbonila" significa -CH₂C(=O). "Amino(ciano)iminometila" significa -NHC(=NCN)-. Os termos parentéticos e multiparentéticos pretende-se que
- 20 esclareção as relações de ligação para aqueles versados na técnica. Por exemplo, um termo tal como ((R)alquil) significa um substituinte de alquila também substituído com o substituinte R. Um termo tal como N-(R)-pirrolidinila indica que o nitrogênio é substituído com o substituinte R.

- 25 A invenção inclui todas as formas de sal farmacologicamente aceitáveis dos compostos. Os sais farmacologicamente aceitáveis são aqueles nos quais os contraíons não contribuem significativamente para a atividade fisiológica ou toxicidade dos compostos e como tais funcionam como equi-

valentes farmacológicos. Estes sais podem ser feitos de acordo com técnicas orgânicas comuns que empregam reagentes comercialmente disponíveis. Algumas formas de sal aniônicas incluem acetato, acistrato, besilato, brometo, cloreto, citrato, fumarato, glicouronato, bromidreto, cloridrato, hidriodeto, iodeto, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartarato, tosilato e xinofoato. Algumas formas de sal catiônicas incluem amônio, alumínio, benzatina, bismuto, cálcio, colina, dietilamina, dietanolamina, lítio, magnésio, meglumina, 4-fenilcicloexilamina, piperazina, potássio, sódio, trometamina e zinco.

10 Alguns compostos da invenção podem existir em formas estereoisoméricas, um exemplo das quais é mostrado abaixo. A invenção inclui todas as formas estereoisoméricas e tautoméricas dos compostos.



Métodos sintéticos

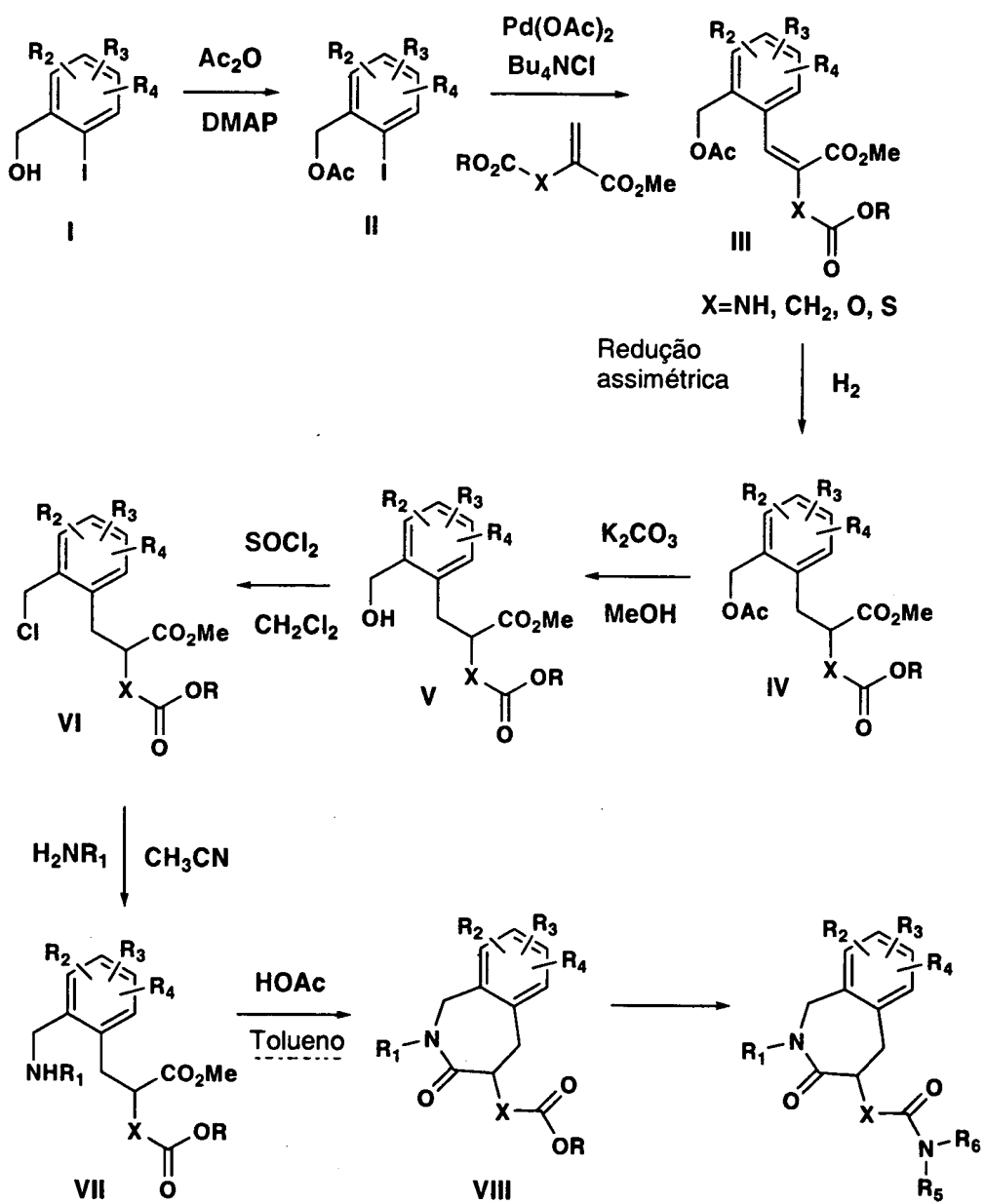
Os compostos descritos na presente invenção podem ser sintetizados pelos métodos conhecidos na técnica, alguns dos quais são descritos nos Esquemas 1 a 9 bem como outros procedimentos descritos na seção de modalidades específicas. Os materiais de partida são comercialmente disponíveis ou sintetizados através de procedimentos sintéticos comuns. Variações dos compostos e dos procedimentos para produzi-los que não estão ilustradas, estão dentro da versatilidade da técnica. As variáveis que descrevem os aspectos e fórmulas estruturais gerais nos esquemas sintéticos, são distintas e não deveriam ser confundidas com as variáveis nas reivindicações ou no resto do relatório descritivo. Estas variáveis entende-se apenas que ilustram como produzir alguns dos compostos da invenção.

25 O esquema 1 descreve como produzir certos compostos da invenção. A introdução regioespecífica de iodo em um anel aromático adequadamente substituído, pode ser realizada utilizando-se monoclóreto de

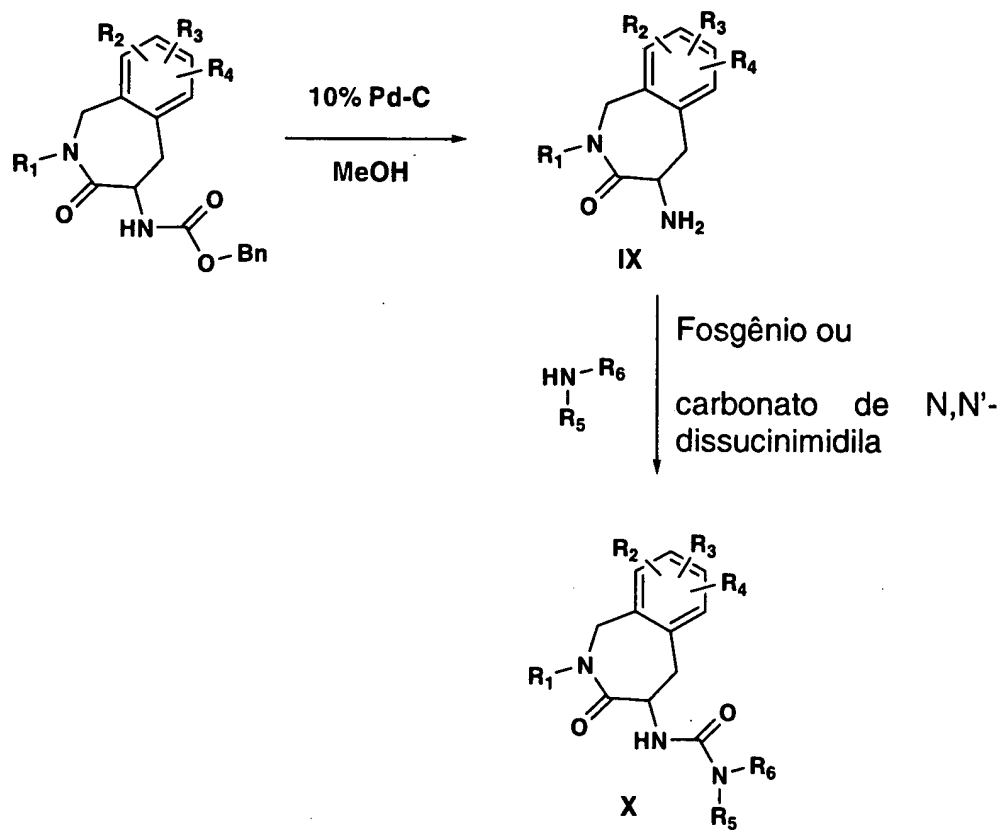
iodo. Iodetos de arila (II) são bons parceiros de acoplamento em reações de Heck mediadas por paládio. Os produtos de Heck (III) podem ser reduzidos com hidrogênio mediado por diversos catalisadores assimétricos para produzir materiais enantiomericamente puros (IV). A hidrólise subsequente da funcionalidade de acetato com carbonato de potássio metanólico seguida por tratamento de álcool (V) com cloreto de tionila, pode produzir cloretos benzílicos (VI). O tratamento de cloretos benzílicos com várias aminas em acetonitrila, pode liberar as aminas requeridas (VII).

As aminas (VII) podem ser convertidas em azepinonas desejadas (VIII) na refluxação de tolueno mediada por ácido acético catalítico. Os intermediários de azepinona VIII ($X = \text{NH}, \text{CH}_2, \text{O}$) podem por sua vez ser elaborados em produtos finais. A hidrogenólise de VIII ($X = \text{NH}$) sob Pd sobre carbono a 10% produz o intermediário de amina IX (Esquema II). A funcionalidade de amina pode ser transformada para a funcionalidade de uréia desejada (X) com a ajuda de fosgênio ou dicarbonato de N,N'-dissucinimila e várias aminas (Esquema 2). Alternativamente, o éster succínico VIII ($X = \text{CH}_2$) pode ser convertido para ácido carboxílico (XI) com hidróxido de lítio, seguido por reação com uma amina apropriada sob condições de acoplamento de TBTU para produzir amidas desejadas (XII) (Esquema 3).

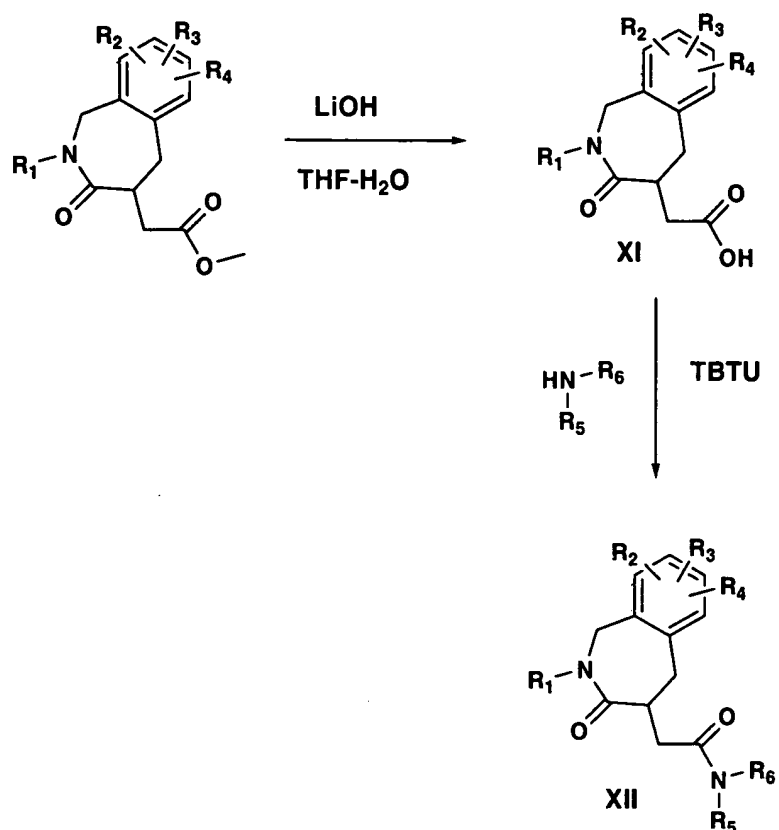
Esquema 1.



Esquema 2.

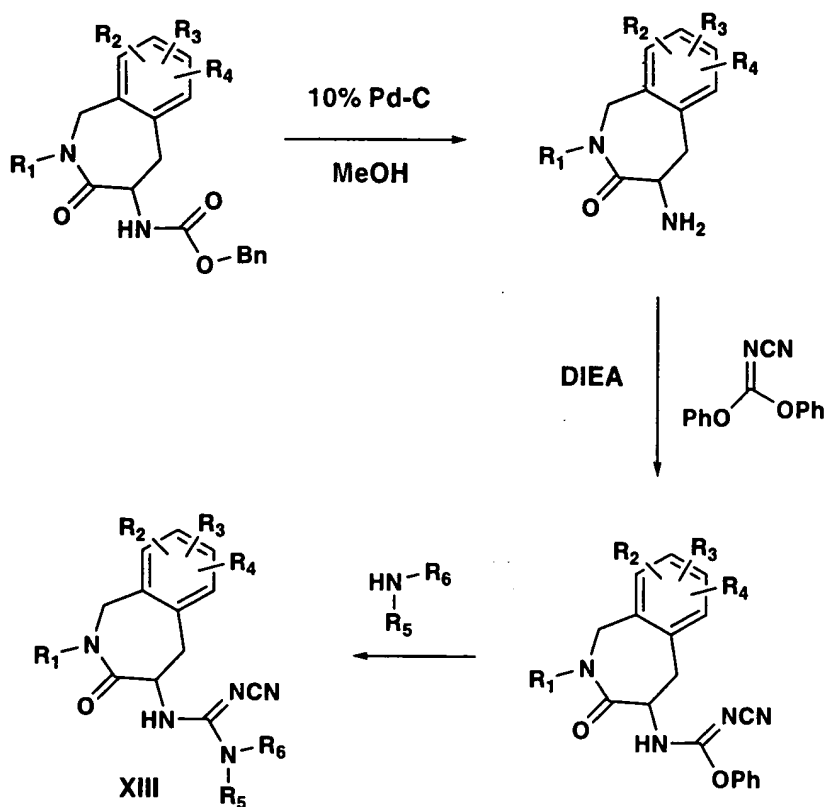


Esquema 3.

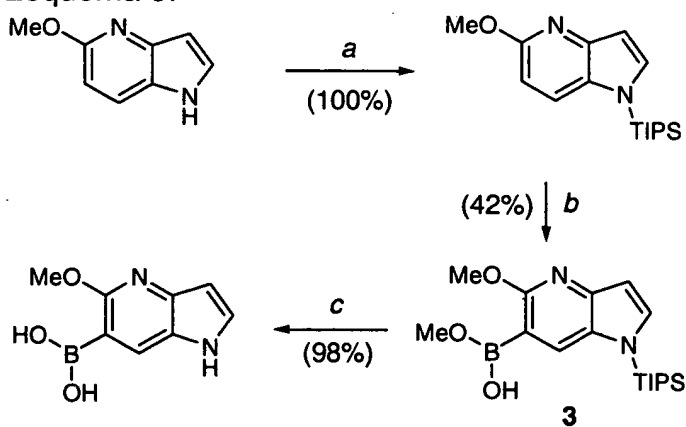


De uma maneira similar à formação de uréia, cianoguanidina XIII pode ser preparada utilizando-se N-cianocarboimidato de difenila e várias aminas substituídas (Esquema 4).

Esquema 4.

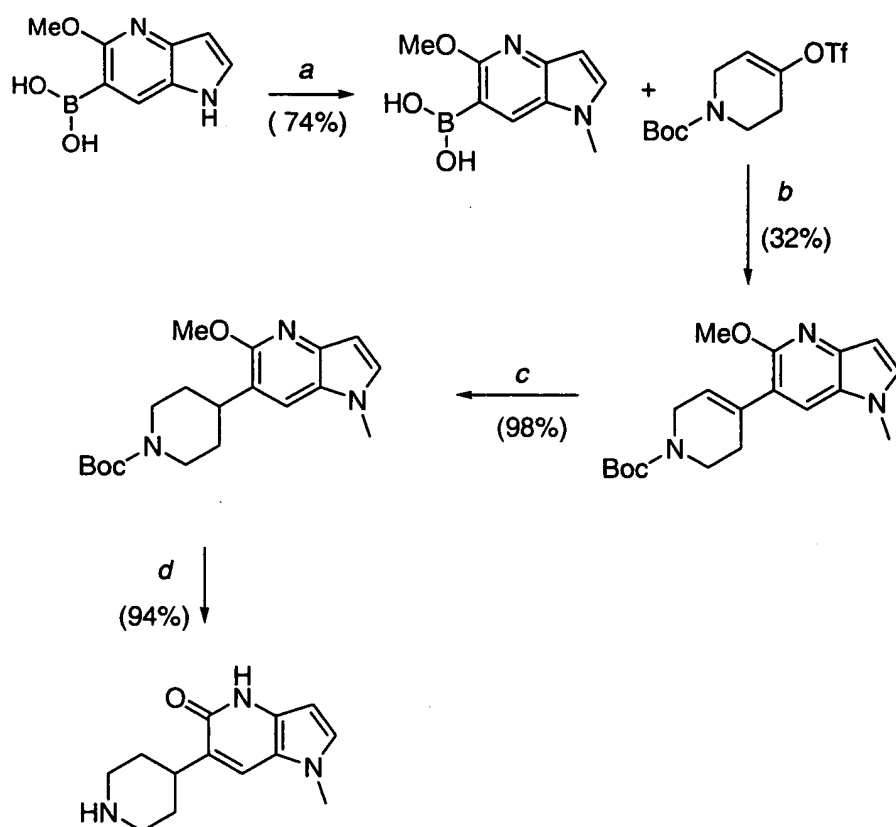


Esquema 5.



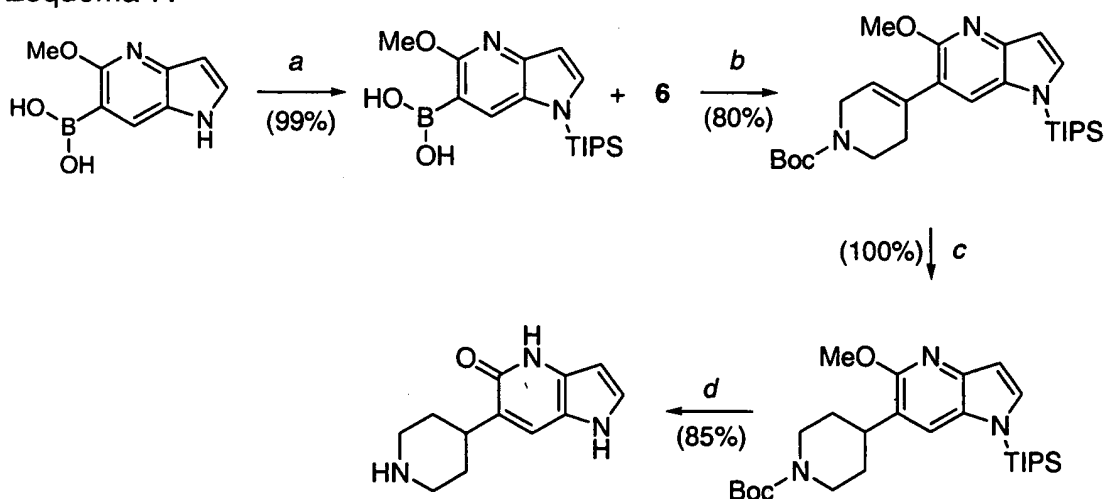
- Condições: (a) NaH (60%), THF, 0°C e em seguida TIPS-Cl. (b) sec-BuLi, THF, -78°C, e em seguida (MeO)₃BO, -78°C. (c) HCl (4M em 1,4-dioxano), THF, 0°C -> temperatura ambiente.

Esquema 6.



Condições: (a) NaH (60%), THF, 0°C, e em seguida I-Me. (b) Na₂CO₃, LiCl, ((PPh₃)₄Pd(0), 1,4-dioxano/H₂O, 80°C. (c) Pd (0)/C, H₂ (4,22 kg/cm²), MeOH, temperatura ambiente. (d) TMS-I, CH₂Cl₂, 60°C.

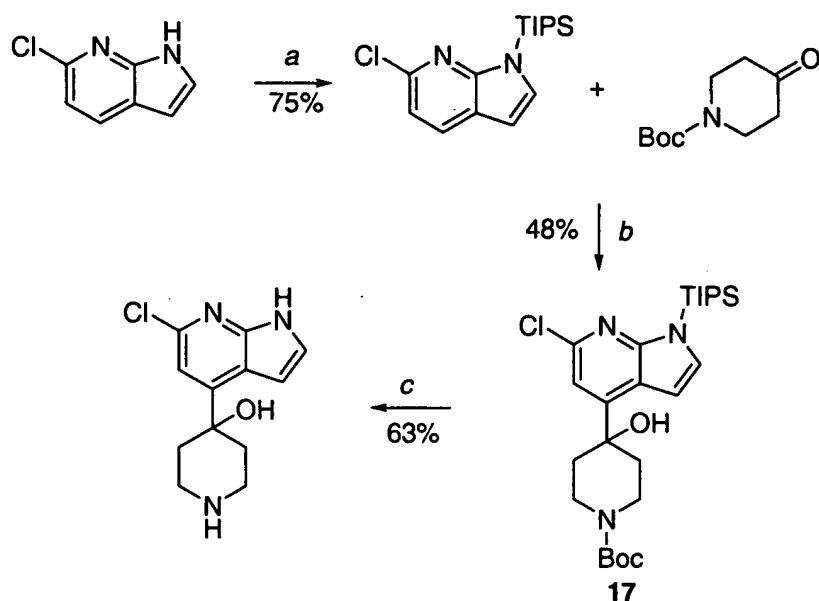
Esquema 7.



5

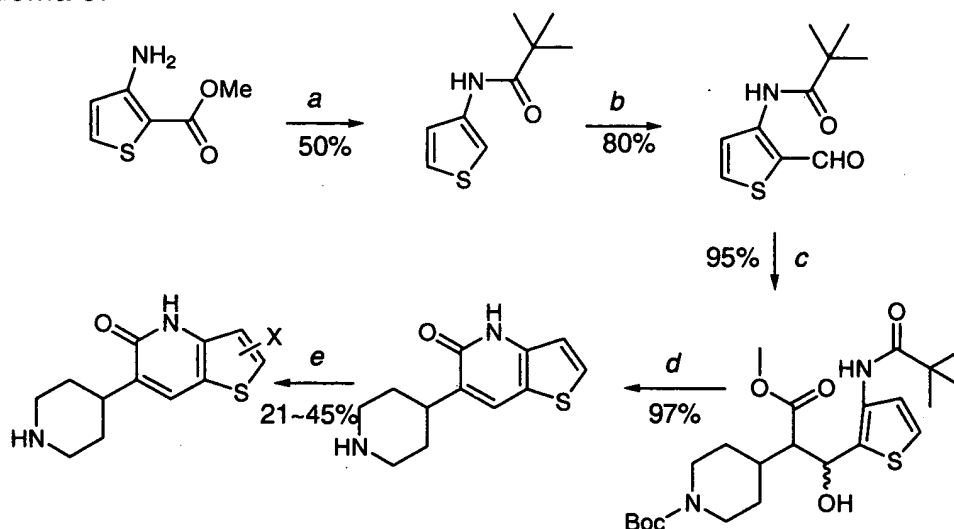
Condições: (a) NaH (60%), TIPS-Cl. THF, 0°C. (b) Na₂CO₃, LiCl, ((PPh₃)₄Pd(0), 1,4-dioxano/H₂O, 80°C. Pd (0)/C, H₂ (4,22 kg/cm²), MeOH, temperatura ambiente. (d) TMS-I, CH₂Cl₂, 60°C.

Esquema 8.



Condições: (a) NaH (60%), TIPS-Cl. THF, 0°C. (b) Sec.-BuLi, THF, -78°C. (c) TMS-I, CH₂Cl₂, 60°C.

Esquema 9.



- Condições: (a) cloreto de pivaloíla, pi, refluxo. (b) n-BuLi, THF, -78°C, e em seguida DMF, -78°C -> temperatura ambiente. (c) DIEA, n-BuLi, -78°C, THF; NaH(60%), THF, 0°C. (d) HCl conc., H₂O, MeOH, refluxo. (e) MeOH, sílica-gel, NBS ou NCS, temperatura ambiente ou 60°C.

Métodos biológicos

- Ensaio de Ligação de CGRP.* Cultura de tecido. Células de SK-N-MC foram cultivadas a 37°C em CO₂ a 5% como uma monocamada em meio que consiste em MEM com sais de Earle e L-glutamina (Gibco) suplementado com soro bovino fetal a 10% (Gibco). *Péletes de células.* As célu-

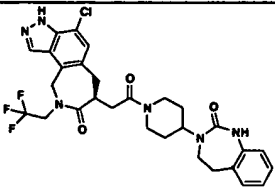
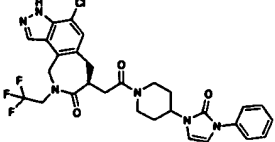
las foram enxaguadas duas vezes com solução salina tamponada por fosfato (NaCl a 155 mM, Na₂HPO₄ a 3,3 mM, KH₂PO₄ a 1,1 mM, pH 7,4), e incubadas durante 5 a 10 minutos a 4°C em tampão de lise hipotônico que consiste em Tris a 10 mM (pH 7,4) e EDTA a 5 mM. As células foram transferidas de placas para tubos de polipropileno (16 x 100 mm) e homogeneizadas utilizando-se um *polytron*. Os homogeneizados foram centrifugados a 32.000 x g durante 30 minutos. Os péletes foram re-suspensos em tampão de lise hipotônico frio com coquetel de inibidor de protease mamífera a 0,1% (Sigma) e analisadas com relação à concentração de proteína. O homogeneizado de SK-N-MC foi em seguida aliquoteado e armazenado a -80°C até que seja necessário.

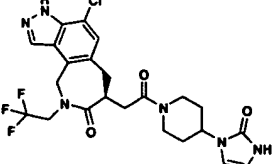
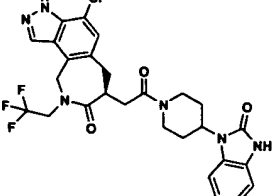
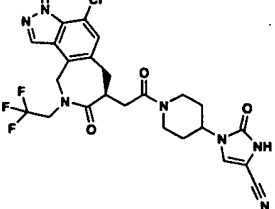
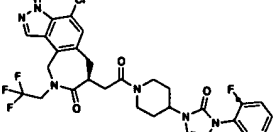
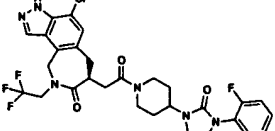
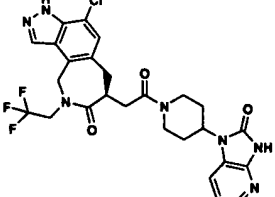
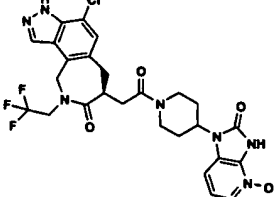
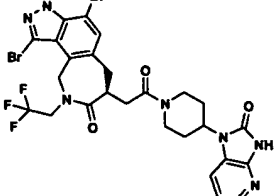
Ensaio de Ligação de Radioligando. Os compostos da invenção foram solubilizados e passados através de diluições seriais utilizando DMSO a 100%. Aliquotas das diluições em série do composto também foram diluídas 25 vezes em tampão de ensaio (Tris-Cl a 50 mM pH 7,5, MgCl₂ a 5 mM, Tritão X-100 a 0,005%) e transferidas (50 µl de volume) para placas de ensaio de 96 cavidades. [¹²⁵I]-CGRP (Amersham Biosciences) foi diluído a 60 pM em tampão de ensaio e um volume de 50 µl foi adicionado a cada cavidade. Péletes de SK-N-MC foram descongeladas, diluídas em tampão de ensaio com coquetel de inibidor de protease mamífera a 0,1% fresco (Sigma), e homogeneizadas de novo. Homogeneizado de SK-N-MC (5 µg/cavidade) foi adicionado em um volume de 100 µl. As placas de ensaio foram em seguida incubadas em temperatura ambiente durante 2 horas. Os ensaios foram interrompidos por adição de tampão de lavagem frio excessivo (Tris-Cl a 20 mM pH 7,5, BSA a 0,1%) imediatamente seguida por filtração por filtros de fibra de vidro (Whatman GF/B) previamente saturados em PEI a 0,5%. A ligação não específica foi definida com beta-CGRP a 1 µM. A radioatividade ligada à proteína foi determinada utilizando-se um contador gama ou de cintilação. O IC₅₀ foi definido como a concentração de um composto da invenção requerida para remover 50% de ligação de radioligando.

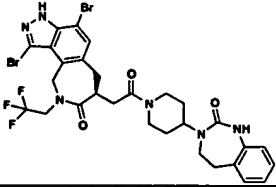
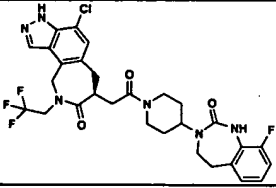
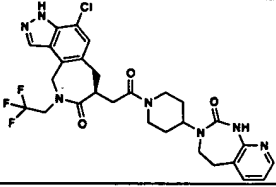
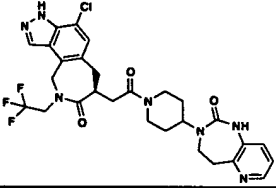
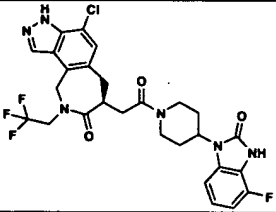
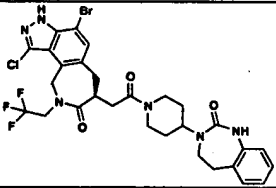
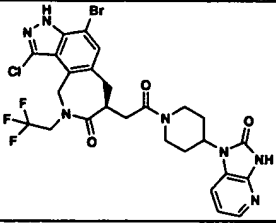
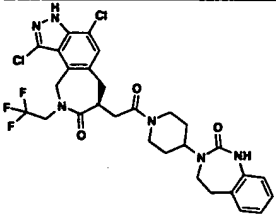
Ensaio de Antagonismo Funcional de AMP Cíclico. O antagonismo dos compostos da invenção foi determinado por medição da forma-

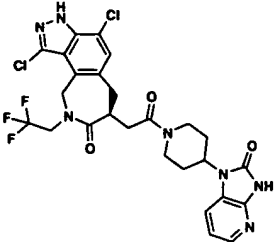
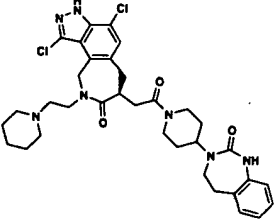
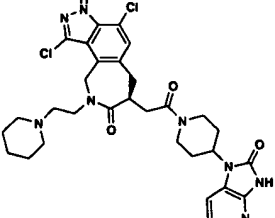
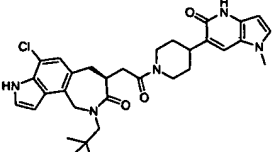
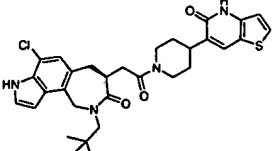
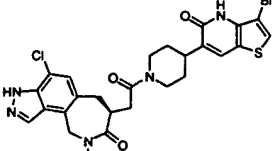
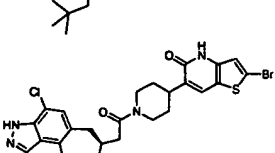
ção de AMP cíclico (monofosfato de adenosina 3'5'-cíclico) em células de SK-N-MC que expressam endogenamente o receptor de CGRP humano. O complexo de receptor de CGRP é acoplado com proteína Gs e a ligação de CGRP a este complexo conduz à produção de AMP cíclico por meio da ativação dependente de Gs de uma adenilato ciclase (Juaneda C e outros, *TiPS*, 2000; 21:432-438; incorporado por referência aqui). Conseqüentemente, antagonistas de receptor CGRP inibem formação de AMP cíclico induzida por CGRP em células de SK-N-MC (Doods H e outros, *Br J Pharmacol*, 2000; 129(3):420-423; incorporado por referência aqui). Para avaliações de AMP cíclico células de SK-N-MC foram incubadas com CGRP a 0,3 nM sozinho ou na presença de várias concentrações dos compostos de invenção durante 30 minutos em temperatura ambiente. Os compostos de invenção foram pré-incubadas com células de SK-N-MC durante 15 minutos antes da adição de CGRP para permitir a ocupação de receptor (Edvinsson e outros, *Eur J Pharmacol*, 2001, 415:39-44; incorporou incorporado por referência aqui). AMP cíclico foi extraído utilizando-se o reagente de lise e sua concentração foi determinada por meio de radioimunoensaio utilizando *Kit* de Ensaio de Análise Direta de RPA559 cAMP SPA (Amersham Pharmacia Biotech). Os valores de IC_{50} foram calculados utilizando-se ajustamento de Excel. Os compostos testados da invenção foram determinados ser antagonistas quando eles exibiram uma inibição dependente da dose da produção de AMP cíclico induzida por CGRP.

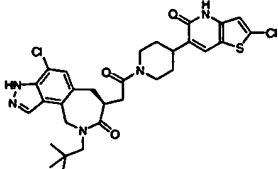
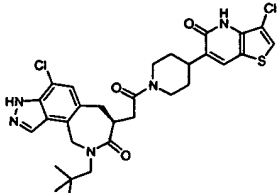
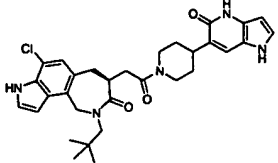
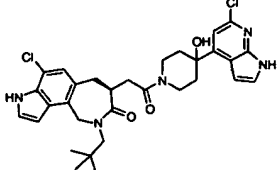
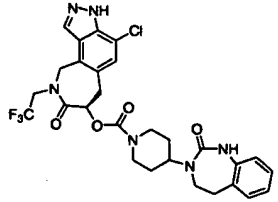
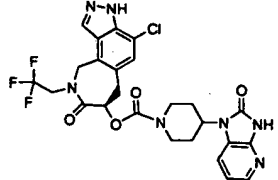
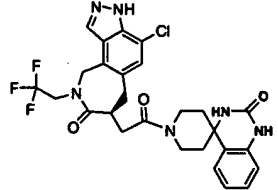
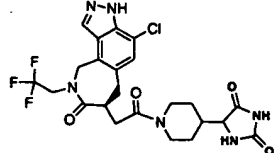
Tabela 1. Ligação de CGRP.

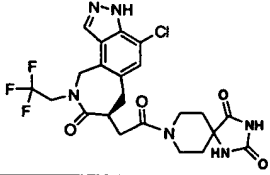
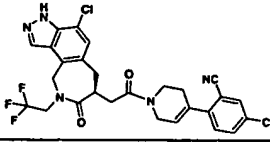
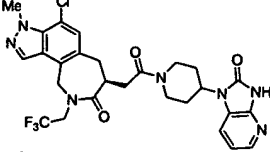
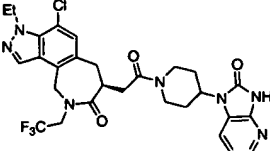
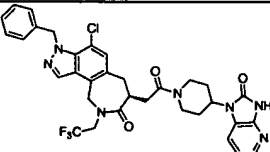
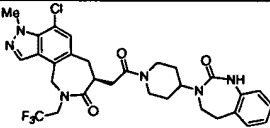
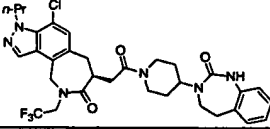
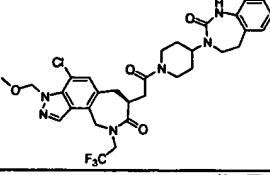
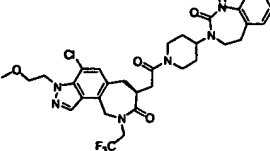
Composto	Ligação de CGRP IC_{50} (nM)
	A
	C

Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (nM)
	A
	A
	B
	D
	D
	A
	B
	A

Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (nM)
	A
	B
	A
	A
	A
	A
	A
	A

Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (nM)
	A
	A
	A
	A
	A
  mistura	A

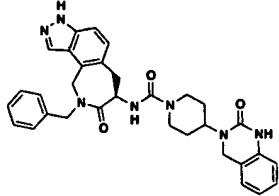
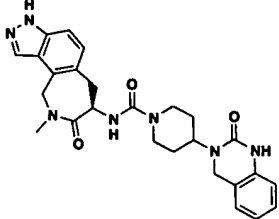
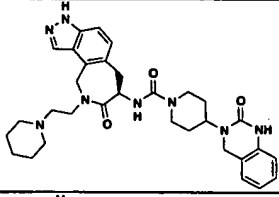
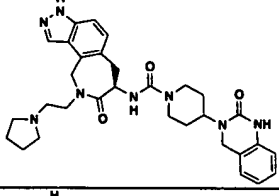
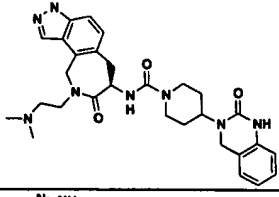
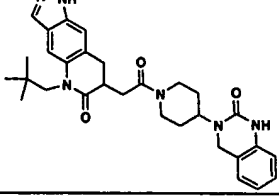
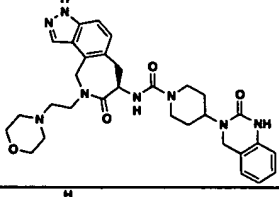
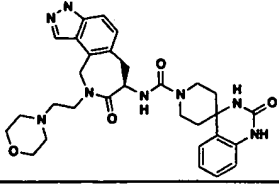
Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (nM)
  mistura	A
	A
	C
	A
	A
	A
	C

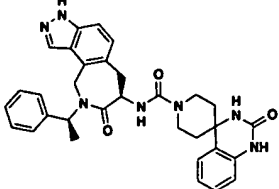
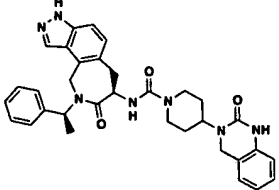
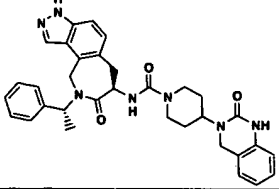
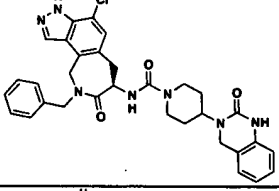
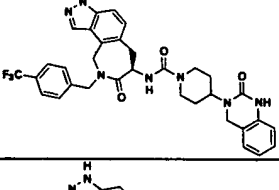
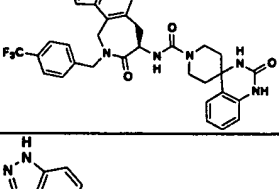
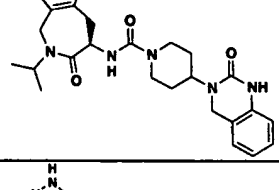
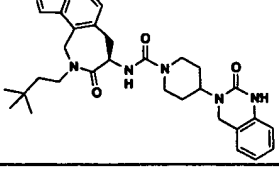
Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (nM)
	B
	B
	A
	B
	B
	A
	B
	B
	A

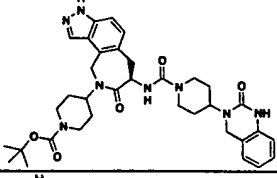
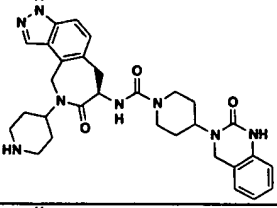
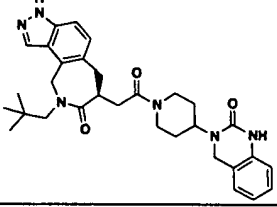
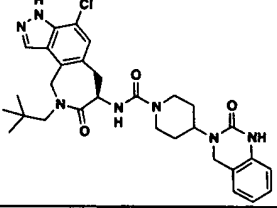
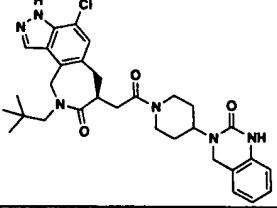
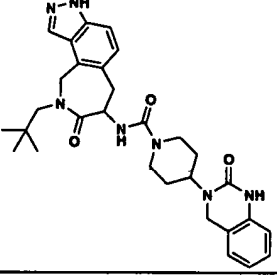
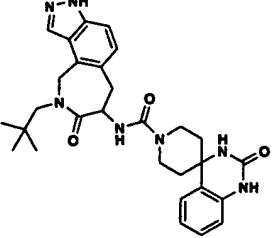
A 0,01 - 10 nM; B = 10 - 100 nM; C = 100 - 1000 nM; D > 1000 nM.

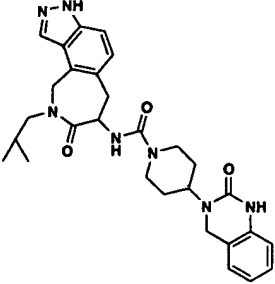
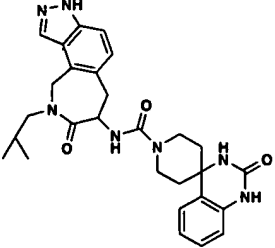
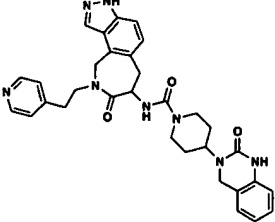
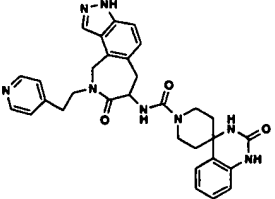
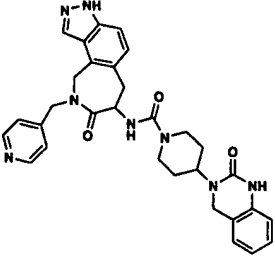
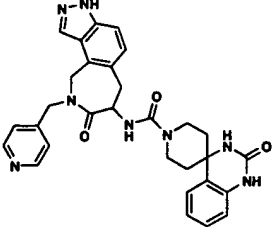
A Tabela 2 descreve alguns compostos que mostraram inibir CGRP. Os resultados para a Tabela 2 são denotados como segue: A 0,01 - 10 nM; B = 10 - 100 nM; C = 100 - 1000 nM; D > 1000 nM.

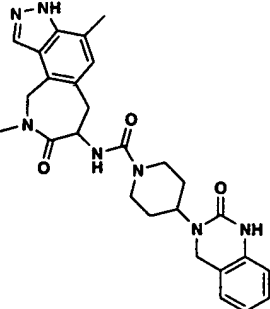
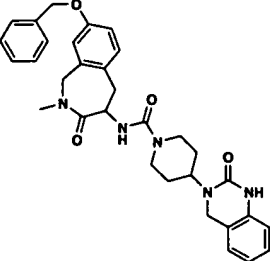
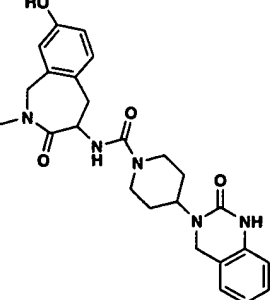
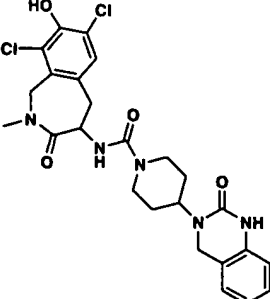
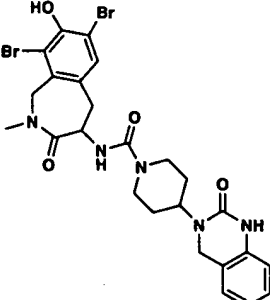
Tabela 2. Dados Funcionais de cAMP e Ligação de CGRP

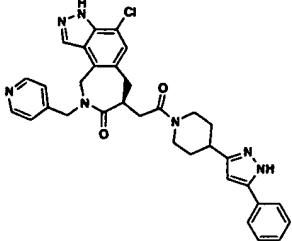
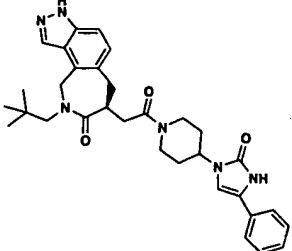
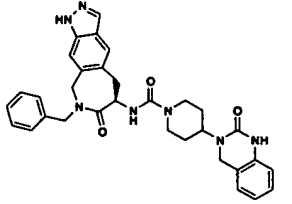
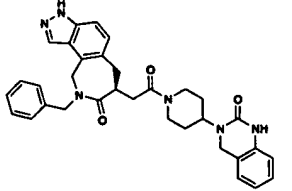
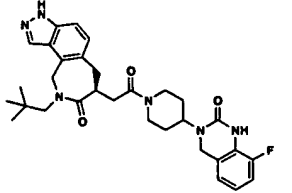
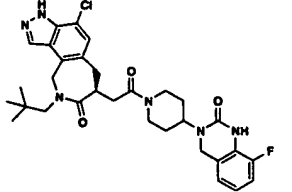
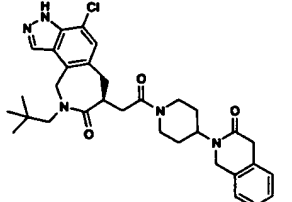
Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (NM)	Função de cAMP IC ₅₀ (NM)
	B	B
	C	*
	C	*
	C	*
	C	*
	B	B
	B	*
	D	*

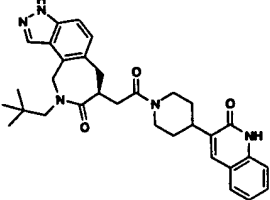
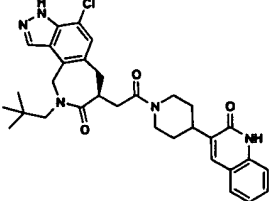
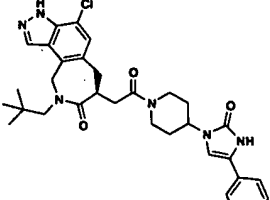
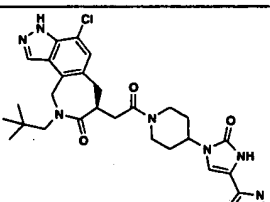
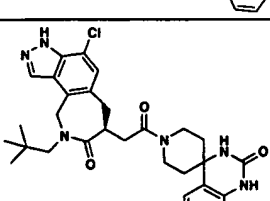
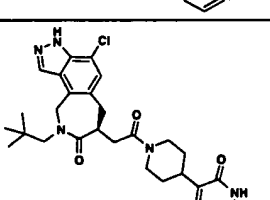
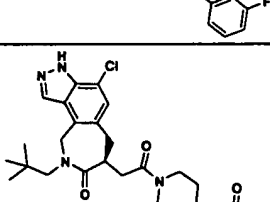
Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (NM)	Função de cAMP IC ₅₀ (NM)
	C	*
	B	B
	B	B
	A	A
	B	*
	C	*
	B	*
	A	A

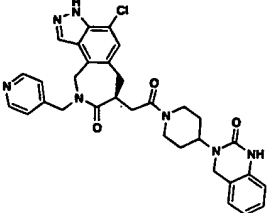
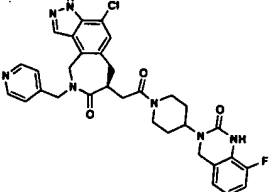
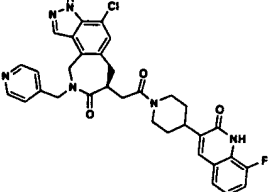
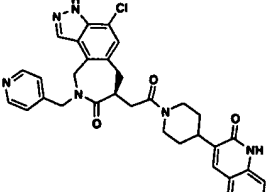
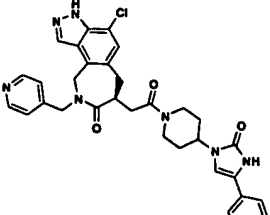
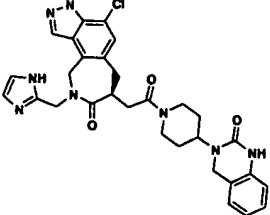
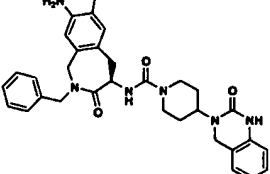
Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (NM)	Função de cAMP IC ₅₀ (NM)
	B	*
	C	*
	B	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	*

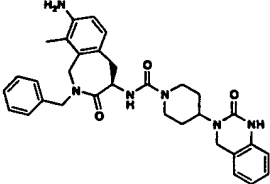
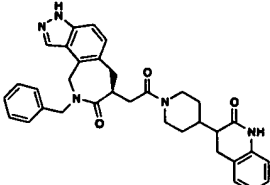
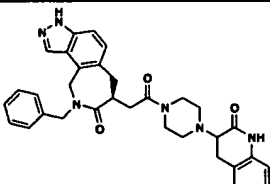
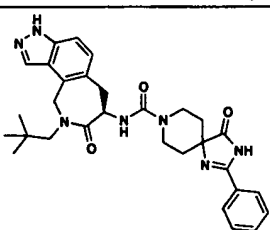
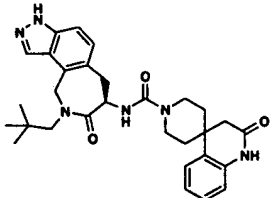
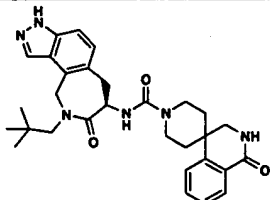
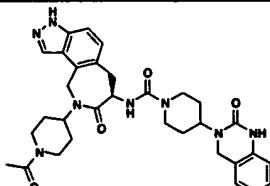
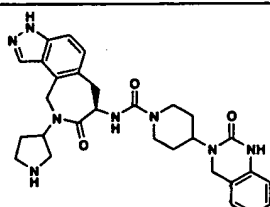
Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (NM)	Função de cAMP IC ₅₀ (NM)
	B	B
	C	*
	A	A
	C	*
	B	B
	C	*

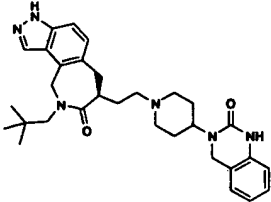
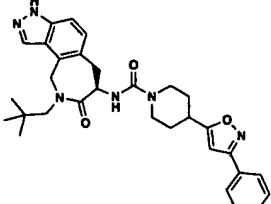
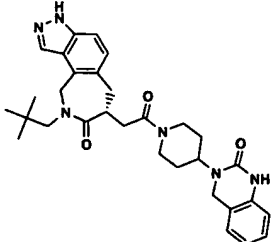
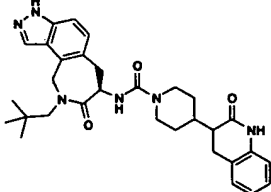
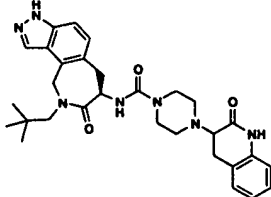
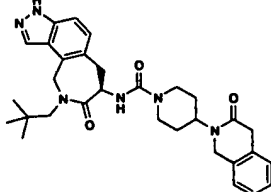
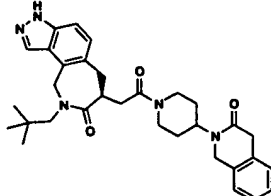
Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (NM)	Função de cAMP IC ₅₀ (NM)
	B	B
	D	*
	C	*
	D	*
	C	*

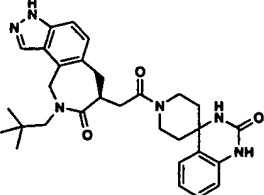
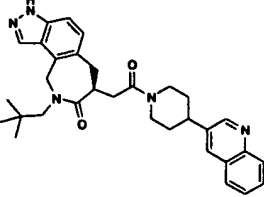
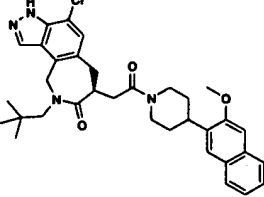
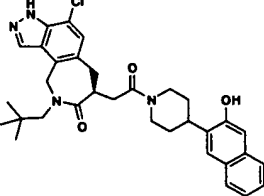
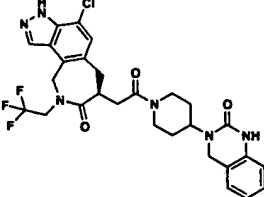
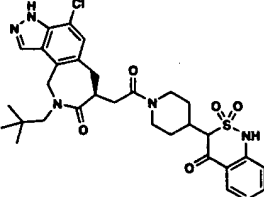
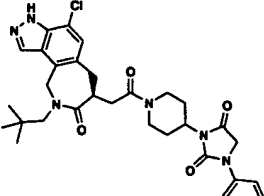
Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (NM)	Função de cAMP IC ₅₀ (NM)
	B	*
	B	B
	A	B
	C	*
	B	B
	A	A
	A	A

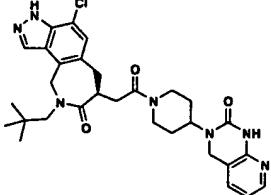
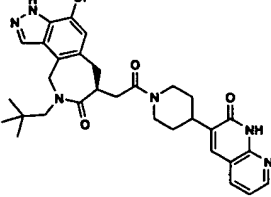
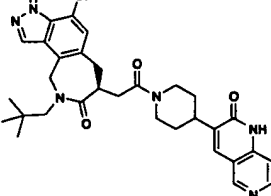
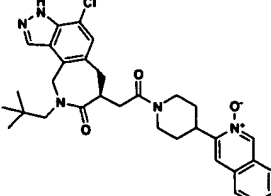
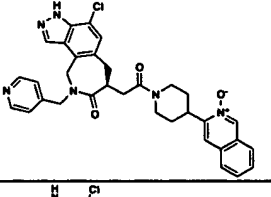
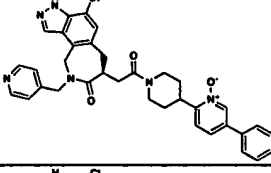
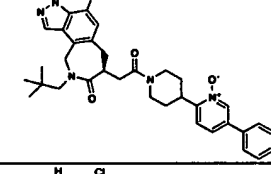
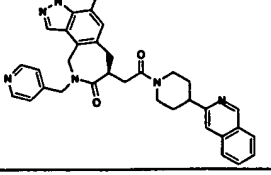
Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (NM)	Função de cAMP IC ₅₀ (NM)
	B	B
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	B
	B	*

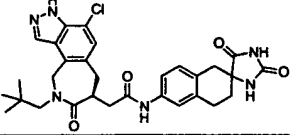
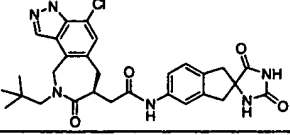
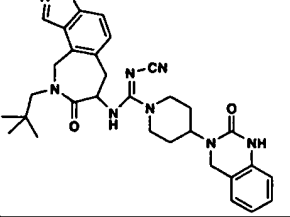
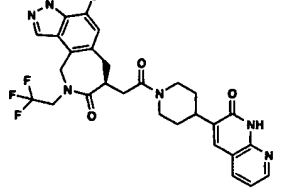
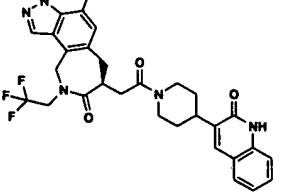
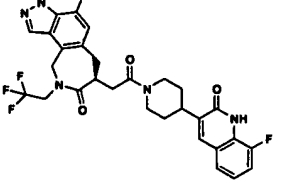
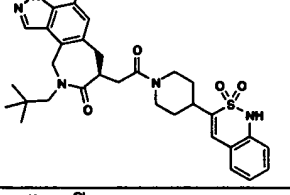
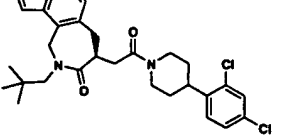
Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (NM)	Função de cAMP IC ₅₀ (NM)
	A	A
	A	A
	A	*
	A	A
	A	A
	A	A
	C	*

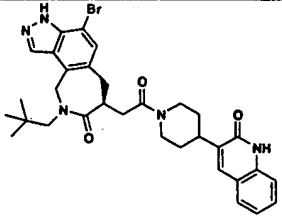
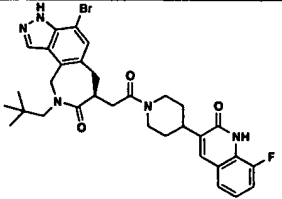
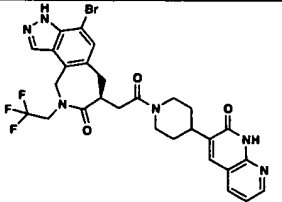
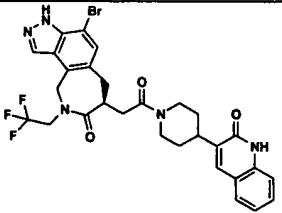
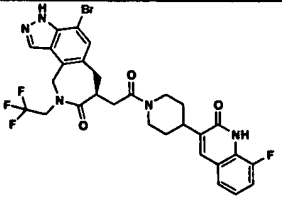
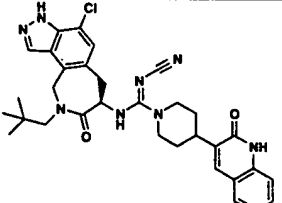
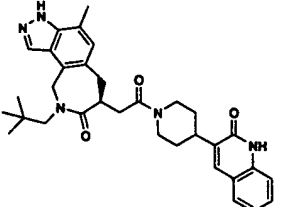
Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (NM)	Função de cAMP IC ₅₀ (NM)
	C	*
	C	*
	C	*
	C	*
	D	*
	D	*
	B	*
	C	*

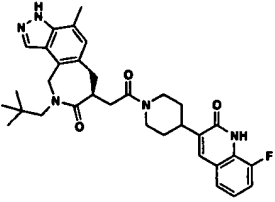
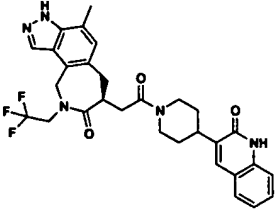
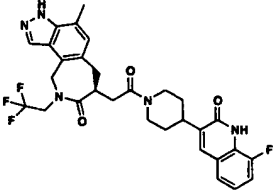
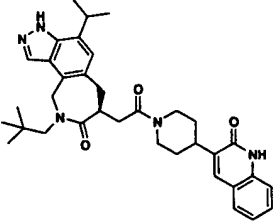
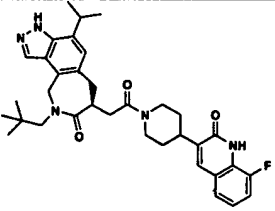
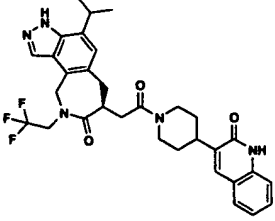
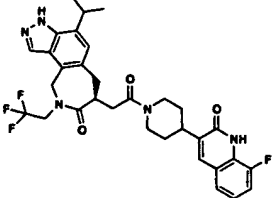
Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (NM)	Função de cAMP IC ₅₀ (NM)
	D	*
	D	*
	B	*
	B	*
	C	*
	B	*
	C	*

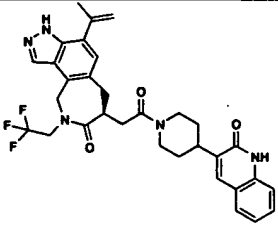
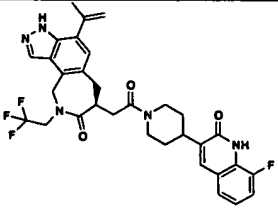
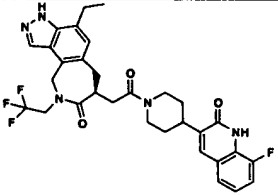
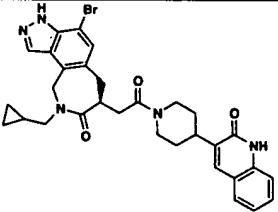
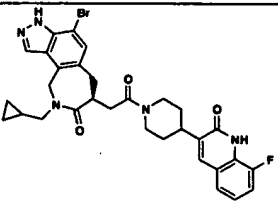
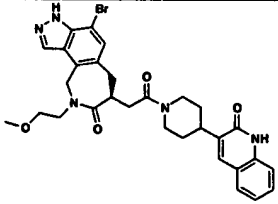
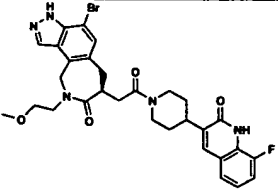
Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (NM)	Função de cAMP IC ₅₀ (NM)
	C	*
	D	*
	D	*
	D	*
	A	*
	B	*
	B	*

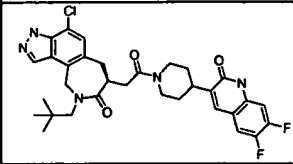
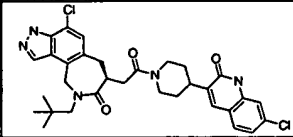
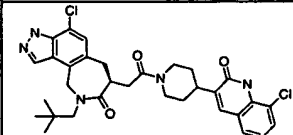
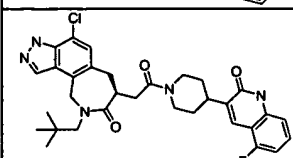
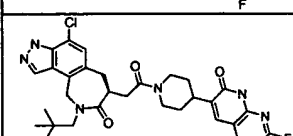
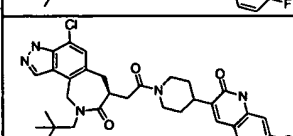
Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (NM)	Função de cAMP IC ₅₀ (NM)
	A	*
	A	*
	B	B
	B	*
	A	*
	C	*
	C	*
	B	B

Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (NM)	Função de cAMP IC ₅₀ (NM)
	A	*
	B	*
	A	*
	A	*
	A	*
	A	*
	B	*
	C	*

Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (NM)	Função de cAMP IC ₅₀ (NM)
	A	*
	B	*
	A	*
	A	*
	B	*
	A	*
	A	*

Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (NM)	Função de cAMP IC ₅₀ (NM)
	B	*
	A	*
	B	*
	B	*
	B	*
	B	*
	C	*

Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (NM)	Função de cAMP IC ₅₀ (NM)
	B	*
	C	*
	B	*
	A	*
	B	*
	A	*
	B	*

Composto	Ligação de CGRP IC ₅₀ (NM)	Função de cAMP IC ₅₀ (NM)
	B	*
	A	*
	C	*
	B	*
	D	*
	A	*

A 0,01 - 10 nM; B = 10 - 100 nM; C = 100 - 1000 nM; D > 1000 nM.

Composições farmacêuticas e Métodos de Tratamento

Os compostos de Fórmula I inibem o receptor de CGRP. Como tais, eles são úteis para tratamento de distúrbios associados com níveis de CGRP anormais ou onde a modulação de níveis de CGRP pode ter benefício terapêutico.

Conseqüentemente, outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I com um adjuvante, veículo, ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Os compostos são geralmente produzidos como composições farmacêuticas compreendidas de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável, e um veículo farmacêuticamente aceitável, e podem conter excipientes convencionais. Uma quantidade terapeuticamente eficaz é a quantidade necessária para fornecer um benefício significativo para o paciente como determinado

por médicos na técnica. Os veículos farmacologicamente aceitáveis são aqueles veículos convencionalmente conhecidos tendo perfis de segurança aceitáveis. As composições abrangem todas as formas sólidas e líquidas comuns incluindo cápsulas, comprimidos, losangos, e pós assim como suspensões líquidas, xaropes, elixires, e soluções. Composições sólidas podem ser formadas em formulações de liberação com o tempo ou prolongadas. As composições são preparadas utilizando-se técnicas de formulação comuns e excipientes convencionais (tais como agentes de ligação e umectantes) e veículos (tais como água e álcoois).

10 As composições sólidas são normalmente formuladas em unidades de dosagem fornecendo a partir de cerca de 1 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo por dose. Alguns exemplos de unidades de dosagem sólidas são 0,1 mg, 1 mg, 10 mg, 100 mg, 500 mg e 1000 mg. As composições líquidas geralmente estão em uma faixa de dosagem unitária de 1 - 100
15 mg/mL. Alguns exemplos de unidades de dosagem líquidas são 0,1 mg/mL, 1 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL e 100 mg/mL.

A invenção abrange todos os modos convencionais de administração incluindo métodos orais, parenterais, intranasais, sublinguais, e transdérmicos. Tipicamente, a dose diária será 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal
20 diariamente. Geralmente, mais composto é requerido oralmente e menos parenteralmente. O regime de dosagem específico, entretanto, deve ser determinado por um médico utilizando diagnóstico médico seguro.

Inibidores no nível de receptor para CGRP são postulados serem úteis em condições patofisiológicas onde a ativação de receptor de CGRP excessiva ocorreu. Algumas destas incluem vasodilatação neurogênica, inflamação neurogênica, enxaqueca, cefaléia em salvas e outras cefaléias, lesão térmica, choque circulatório, rubor da menopausa, e asma. A ativação de receptor de CGRP foi implicada na patogênese de cefaléia hemicrânica (Edvinsson L. CNS Drugs 2001; 15(10):745-53; Williamson, D. J. Microsc. Res. Tech. 2001, 53, 167-178.; Grant, A. D. Brit. J. Pharmacol. 2002, 135, 356-362.). Os níveis de soro de CGRP são elevados durante a enxaqueca (Goadsby PJ, e outros Ann Neurol 1990; 28: 183-7) e o trata-

mento com drogas anti-enxaqueca faz voltar os níveis de CGRP ao normal coincidente com o alívio da cefaléia (Gallai V. e outros Cephalalgia 1995;15: 384-90). Pessoas que sofrem de enxaqueca exibem níveis de CGRP basais elevados comparados a controles (Ashina M, e outros, Pain 2000, 86(1-2):133-8.2000). Infusão de CGRP intravenosa produz cefaléia persistente em pessoas que sofrem de enxaqueca (Lassen LH e outros Cephalalgia 2002; 22(1): 54-61). Estudos pré-clínicos em cachorro e rato relatam que o bloqueio de CGRP sistêmico com o antagonista de peptídeo CGRP(8-37) não altera a hemodinâmica sistêmica em repouso nem o fluxo de sangue regional (Shen, Y-T. e outros, J Pharmacol Exp Ther 2001, 298, 551-8). Por conseguinte, antagonistas de receptor de CGRP podem oferecer um novo tratamento para enxaqueca o qual evita os riscos cardiovasculares de vasoconstricção ativa associada com agonistas de 5-HT_{1B/1D} não seletivos, "triptanos" (por exemplo, sumatriptano).

15 Outro aspecto da invenção é um método de tratamento de enxaqueca ou cefaléia.

 "Enxaqueca", "cefaléia", e termos relacionados são tais como entendidos por clínicos médicos. Enxaqueca abrange todas as classes de enxaqueca incluindo comum, clássica, em salvas, fulgurante, hemiplégica, oftalmoplégica e oftálmica.

20 "Terapeuticamente eficaz" significa que há um benefício significativo para o paciente tal como entendido por clínicos médicos.

 "Paciente" significa uma pessoa que pode beneficiar-se do tratamento como determinado por clínicos médicos.

25 Outro aspecto da invenção refere-se a um método de tratamento de inflamação (particularmente inflamação neurogênica), dor, lesão térmica, choque circulatório, diabete, a síndrome de Reynaud, insuficiência arterial periférica, hemorragia subaracnóide/craniana, crescimento de tumor, rubor associado com menopausa e outras condições, cujo tratamento pode ser efetuado pelo antagonismo do receptor de CGRP pela administração de composições farmacêuticas compreendendo compostos de Fórmula (I) tais como definidos aqui.

Outro aspecto da invenção refere-se a métodos selecionados do grupo que consiste em (a) imunorregulação em mucosa intestinal, (b) efeito protetor contra lesão anafilática cardíaca, (c) estimulação ou prevenção de estimulação de interleucina-1b(IL-1b) de reabsorção óssea, (d) modulação da expressão de receptores de NK1 em neurônios espinhais e (e) doenças inflamatórias das vias aéreas e doença pulmonar obstrutiva crônica incluindo asma. Veja (a) Calcitonin Receptor-Like Receptor Is Expressed on Gastrointestinal Immune Cells. Hagner, Stefanie; Knauer, Jens; Haberberger, Rainer; Goeke, Burkhard; Voigt, Karlheinz; McGregor, Gerard Patrick. Institute of Physiology, Philipps University, Marburg, Germany. *Digestion* (2002), 66(4), 197-203; (b) Protective effects of calcitonin gene-related peptide-mediated evodiamine on guinea-pig cardiac anaphylaxis. Rang, Wei-Qing; Du, Yan-Hua; Hu, Chang-Ping; Ye, Feng; Tan, Gui-Shan; Deng, Han-Wu; Li, Yuan-Jian. School of Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacology, Central South University, Xiang-Ya Road 88, Changsha, Hunan, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology (2003), 367(3), 306-311; (c) The experimental study on the effect calcitonin gene-related peptide on bone resorption mediated by interleukin-1. Lian, Kai; Du, Jingyuan; Rao, Zhenyu; Luo, Huaican. Department of Orthopedics, Xiehe Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Peop. Rep. China. *Journal of Tongji Medical University* (2001), 21(4), 304-307, (d) Calcitonin gene-related Peptide regulates expression of neurokinin1 receptors by rat spinal neurons. Seybold VS, McCarson KE, Mermelstein PG, Groth RD, Abrahams LG. *J. Neurosci.* 2003 23 (5): 1816-1824. Department of Neuroscience, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota 55455, and Department of Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas 66160 (e) Attenuation of antigen-induced airway hyperresponsiveness in CGRP-deficient mice. Aoki-Nagase, Tomoko; Nagase, Takahide; Oh-Hashi, Yoshio; Shindo, Takayuki; Kurihara, Yukiko; Yamaguchi, Yasuhiro; Yamamoto, Hiroshi; Tomita, Tetsuji; Ohga, Eijiro; Nagai, Ryoza; Kurihara, Hiroki; Ouchi, Yasuyoshi. Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University

of Tokyo, Tokyo, Japan. American Journal of Physiology (2002), 283(5,Pt. 1), L963-L970; (f) Calcitonin gene-related peptide as inflammatory mediator. Springer, Jochen; Geppetti, Pierangelo; Fischer, Axel; Groneberg, David A. Charite Campus-Virchow, Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Division of Allergy Research, Humboldt-University Berlin, Berlin, Alemanha. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2003), 16(3), 121-130; e (g) Pharmacological targets for the inhibition of neurogenic inflammation. Helyes, Zsuzsanna; Pinter, Erika; Nemeth, Jozsef; Szolcsanyi, Janos. Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Faculty of Medicine, University of Pecs, Pecs, Hung. Current Medicinal Chemistry: Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents (2003), 2(2), 191-218 todos incorporados aqui por referência.

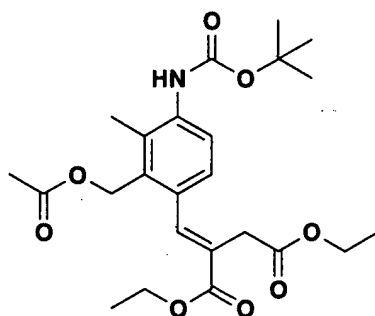
Outro aspecto desta invenção refere-se a um método de tratamento utilizando combinações de compostos de Fórmula I com um ou mais agentes selecionados a partir do grupo que consiste em inibidores de COX-2, NSAIDS, aspirina, acetaminofeno, triptanos, ergotamina e cafeína para o tratamento de enxaqueca.

DESCRIÇÃO DE MODALIDADES ESPECÍFICAS

Os espectros de ressonância magnética de próton (^1H RMN) foram registrados em um Bruker AC 300 ou AC 500. Todos os espectros foram determinados nos solventes indicados e os desvios químicos são informados em unidades δ a jusante do padrão interno tetrametilsilano (TMS) e as constantes de acoplamento interpróton são registradas em Hertz (Hz). Os padrões de separação são designados como segue: s, singleto; d, dupletto; t, tripleto; q, quarteto; m, multipletto; br, pico amplo. Os espectros de massa (MS) de baixa resolução e o (MH^+) ou (M-H^+) molecular aparente foram determinados em uma plataforma Micromass. A análise elementar é informada como percentagem em peso. Os produtos foram purificados por meio de HPLC Prep utilizando a coluna YMC S5 ODS (30 x 100 mm) a uma taxa de fluxo de 40,0 mL/minuto e tempo de gradiente de 8,0 minutos partindo da composição de solvente de MeOH a 40% - H_2O a 60% - TFA a 0,1% e terminando com a composição de solvente de MeOH a 95% - H_2O a

5% -TFA a 0,1%. Os produtos foram analisados por um instrumento de H-PLC utilizando uma coluna de XTERA (3,0 x 50 mm S7) partindo do solvente A (MeOH a 10% - água a 90% - ácido trifluoroacético (TFA) a 0,1%) e alcançando o solvente B (água a 10% - metanol a 90% - TFA a 0,1%) durante um tempo de gradiente de 2 minutos. A taxa de fluxo é 5 mL/minuto e o tempo de retenção (Rf) do produto foi medido a 220 nm de comprimento de onda.

Intermediário 1



Éster de dietila de ácido 2-(acetoximetil-4-terc-

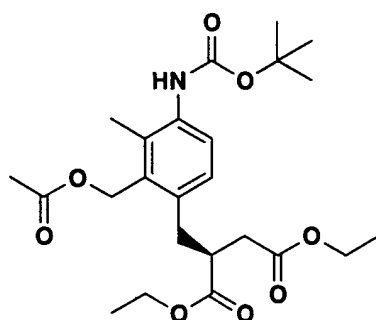
10 *butoxicarbonilamino-3-metil-benzilideno)-succínico*. Gás de nitrogênio foi borbulhado através de uma solução de éster de 3-*terc*-butoxicarbonilamino-6-iodo-2-metil-benzila de ácido acético (3,85 g, 9,5 mmols), éster de dietila de ácido itacônico (2,2 mL, 12 mmols), cloreto de tetrabutilamônio (3,4 g, 12 mmols), e trietilamina (4,0 mL, 29 mmols) em *N,N*-dimetilformamida (25 mL)

15 durante 5 minutos. Acetato de paládio (II) (0,32 g, 1,4 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 100 °C durante 45 minutos. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente em seguida diluída com éter de dietila (100 ml). A mistura foi lavada sucessivamente com água (3 X 50 mL), e salmoura (25 mL). O orgânico foi seco (MgSO₄), filtrado e concentrado a vácuo. A purifi-

20 cação de sílica-gel produziu o produto desejado em 99% de rendimento como um óleo ambarino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,0 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,27 (q, *J* = 7,3, 2H), 4,11 (q, *J* = 7,1, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,32 (t, *J* = 7,1, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,3, 3H). MS m/e (M-H)⁻ =

25 462,0.

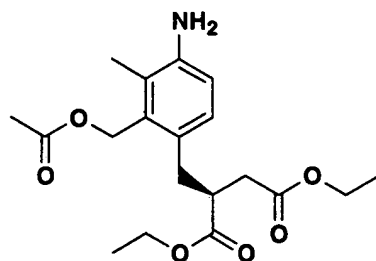
Intermediário 2



Éster de dietila de ácido 2-(S)-(acetoximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-benzil)-succínico. Éster de dietila de ácido 2-(S)-(acetoximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-benzilideno)-succínico (4,4 g, 9,5 mmols) e sulfonato de trifluorometano (-)-1,2-bis((2R,5R)-dietilfosfolano)benzeno(ciclooctadieno)ródio (I) (100 mg) foi dissolvido em etanol (80 mL). A mistura foi colocada em um mecanismo de hidrogenação de Parr. O vaso de reação foi carregado com 4,2184 (60 psi) kg/cm² de gás de hidrogênio. A mistura reacional foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reacional foi concentrada em vácuo. O resíduo foi passado através de um tampão de sílica-gel eluindo 80% de acetato de etila - hexanos (250 mL). O filtrado foi concentrado a vácuo para produzir o produto desejado em 97% de rendimento como um óleo ambarino.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,62 (d, J = 8,1, 1H), 7,01 (d, J = 8,4, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,20 (m, 2H), 4,09 (m, 4H), 3,14 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,38 (dd, J₁ = 16,8, J₂ = 4,8, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,56 (3, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,22 (m, 6H). MS m/e (M-H)⁻ = 464,0.

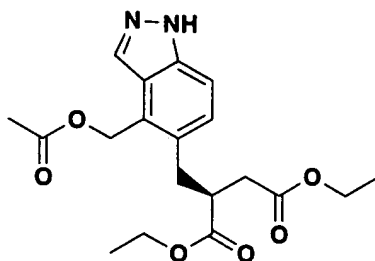
Intermediário 3



Éster de dietila de ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-3-metil-benzil)-succínico. Ácido trifluoroacético (10 mL) foi adicionado a uma solução de éster de dietila de ácido 2-(S)-(acetoximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-benzil)-succínico (4,6 g, 9,9 mmols) em diclorometano (40 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente

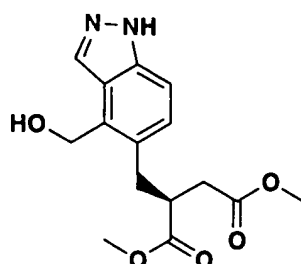
durante 1,5 hora. A mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (75 mL) e lavado sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 X 50 mL) e salmoura (30 mL). O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado a vácuo para produzir o produto desejado em 99% de rendimento como um óleo ambarino. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 6,85 (d, J = 8,1, 1H), 6,67 (d, J = 8,4, 1H), 5,18 (m, 2H), 4,09 (m, 4H), 3,09 (dd, J_1 = 6,2, J_2 = 13,9, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,37 (dd, J_1 = 4,6, J_2 = 16,7, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,20 (m, 6H). MS m/e ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2+\text{H}$) $^+$ = 306,2.

10 Intermediário 4



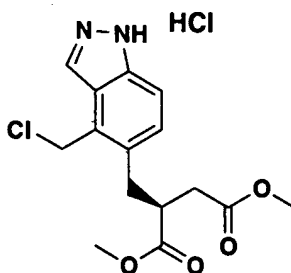
Éster de dietila de ácido 2-(S)-(4-acetoximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. Nitrito de isoamila (1,6 mL, 12 mmols) foi adicionado em gotas a uma solução resfriada (banho de gelo de água) de éster de dietila de ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-3-metil-benzil)-succínico em carbon-tetracloro (80 mL) e ácido acético (4 mL). A mistura foi agitada a 0 °C durante 2 horas. A mistura foi aquecida e agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (75 mL) em seguida lavado sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 X 50 mL), e salmoura (30 mL). O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado a vácuo. A cromatografia em sílica-gel (acetato de etila - hexanos) produziu o produto em 55% de rendimento como um óleo ambarino. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,19 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,8, 1H), 7,24 (d, J = 8,8, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,06 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,72 (dd, J_1 = 8,8, J_2 = 16,5, 1H) 2,43 (dd, J_1 = 5,1, J_2 = 16,5), 2,09 (s, 3H), 1,19 (m, 6H). MS m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 377,1.

Intermediário 5



Éster de dimetila de ácido 2-(S)-(4-hidroximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. Carbonato de potássio (1,6 g, 11,6 mmols) foi adicionado a uma solução de éster de dietila de ácido 2-(S)-(4-acetoximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (2,0 g, 5,5 mmols) em metanol (60 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A reação foi extinguida com a adição de ácido clorídrico a 1N (30 mL). O metanol foi removido da mistura em vácuo. O restante aquoso foi basificado com bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila (2 X 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com água (30 mL) e salmoura (30 mL). O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e em seguida concentrado a vácuo. O produto desejado foi obtido em 92% de rendimento como um óleo ambarino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,21 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,2, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,8, 1H), 5,02 (dd, *J*₁ = 12,4, *J*₂ = 17,9, 1H) 3,63 (s, 6H), 3,23 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,77 (dd, *J*₁ = 7,7, *J*₂ = 16,8, 1H), 2,53 (dd, *J*₁ = 6,4, *J*₂ = 16,7, 1H). MS m/e (M+H)⁺ = 307,0.

Intermediário 6

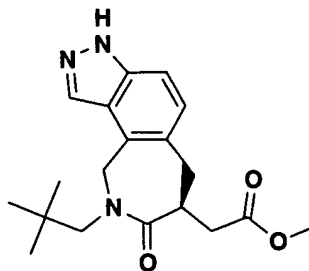


Cloridrato de éster de dimetila de ácido 2-(S)-(4-clorometil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. Cloreto de tionila (5,0 mL) foi adicionado a uma solução de éster de dimetila de ácido 2-(S)-(4-hidroximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (1,53 g, 5,0 mmols) em diclorometano (30 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado em tolueno (30 mL), em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi tratado com diclorometano (30

mL) em seguida concentrado a vácuo. O produto desejado foi obtido em 96% de rendimento como um sólido laranja. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,22 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,8, 1H), 7,15 (d, J = 8,8, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,05 (m, 3H), 2,69 (dd, J_1 = 8,1, J_2 = 16,5), 2,54 (m, 1H).

5 MS m/e ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 325,2.

Intermediário 7



Éster de metila de ácido [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. Neopentilamina (2,0 mL, 17 mmols) foi adicionado a uma mistura de carbonato de potássio (1,2 g, 8,7 mmols) e cloridrato de éster de dimetila de ácido 2-(S)-

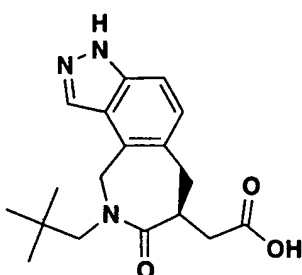
10 (4-clorometil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (1,56 g, 4,3 mmols) em acetonitrila (30 mL). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo até que o material de partida fosse considerado consumido por meio de HPLC (1,5 horas). A mistura foi resfriada à temperatura ambiente em seguida filtrada. O filtrado

15 foi concentrado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de tolueno (40 mL) e ácido acético (2 mL). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo até que se avaliasse completa por meio de HPLC (44 horas). A mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (50 mL) e lavado com bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 X 25 mL). O orgânico

20 foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado a vácuo. A cromatografia em sílica-gel (acetato de etila - hexanos) produziu o produto desejado em 90% de rendimento como uma espuma amarela. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,01 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4, 1H), 7,13 (d, J = 8,4, 1H), 5,41 (d, J = 16,8, 1H), 4,50 (d, J = 16,8, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (m, 1H),

25 3,50 (d, J = 13,9, 1H), 3,18 (d, J = 13,5, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,43 (dd, J_1 = 16,7, J_2 = 5,3, 1H), 0,83 (s, 9H). MS m/e ($\text{M}-\text{H}$)⁻ = 342,0.

Intermediário 8



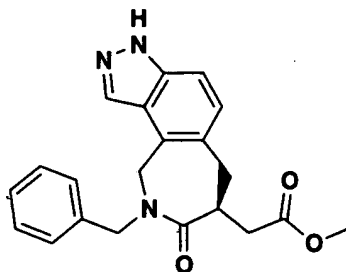
Ácido [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. Monoidrato de hidróxido de lítio (335 mg, 8,0 mmols) foi adicionado a uma solução de Éster de metila de ácido [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-

5 ciclohepta[e]inden-7-il]-acético (1,32 g, 3,8 mmols) em metanol (15 mL), tetraidrofurano (15 mL) e água (15 mL). A mistura reacional foi aquecida a 50 °C durante 1 hora. Os solventes orgânicos foram removidos da mistura em vácuo. O restante aquoso foi diluído com água (25 mL). A mistura foi neutra-

10 lizada com ácido clorídrico a 1 N (8,0 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2 X 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL) em seguida secadas (sulfato de magnésio), filtradas e concentradas em vácuo. O produto desejado foi obtido em 88% de rendimento como um sólido amarelo-claro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,98 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,8, 1H), 7,10 (d, J = 8,8, 1H), 5,38 (d, J = 16,8, 1H),

15 4,48 (d, J = 16,8, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,49 (d, J = 13,5, 1H), 3,18 (d, J = 13,9, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,92 (dd, J_1 = 8,2, J_2 = 16,3, 1H), 2,55 (dd, J_1 = 16,5, J_2 = 4,8, 1H) 0,81 (s, 9H). MS m/e (M-H) $^-$ = 328,0.

Intermediário 9

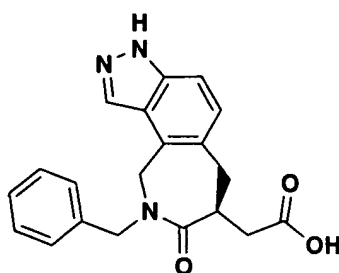


Éster de metila de ácido (9-benzil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il)-acético. Benzilamina (250 μL , 2,3 mmols) e cloridrato de éster de dimetila de ácido 2-(S)-(4-clorometil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico foram convertidos seguindo um procedimento análogo à preparação de éster de metila de ácido [9-(2,2-dimetil-propil)-8-

20

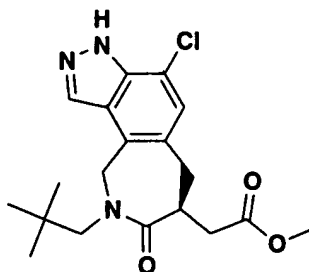
oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]-acético. A cromatografia em sílica-gel (acetato de etila - hexanos) produziu o produto desejado em 62% de rendimento como um óleo ambarino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,77 (s, 1H), 7,28 (m, 6H), 7,09 (d, J = 8,4, 1H), 5,18 (d, J = 16,8, 1H), 4,99 (d, J = 15,0, 1H), 4,43 (d, J = 5,9, 1H), 4,39 (d, J = 1,8, 1H), 4,34 (d, J = 4,0, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,51 (dd, J₁ = 5,5, J₂ = 16,8, 1H). MS m/e (M+H)⁺ = 364,0.

Intermediário 10



Ácido (9-benzil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il)-acético. Hidróxido de lítio (32 mg, 0,76 mmol) e éster de metila de ácido (9-benzil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il)-acético foram reagidos de uma maneira análoga à preparação de ácido [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il)-acético. O produto desejado foi obtido como um óleo amarelo em 99% de rendimento. ¹H RMN (300 MHz, DMSO, D₆): δ = 7,72 (s, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,16 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,8, 1H), 5,15 (d, J = 16,8, 1H), 4,95 (d, J = 15,0, 1H), 4,37 (m, 4H), 3,09 (m, 2H), 2,59 (dd, J₁ = 5,1, J₂ = 16,5, 1H). MS m/e (M+H)⁺ = 350,0.

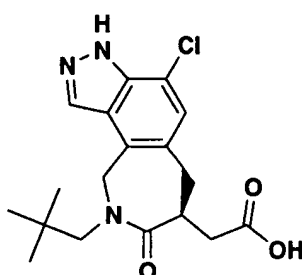
Intermediário 11



Éster de metila de ácido [4-cloro-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]-acético. Carbonato de potássio (190 mg, 1,4 mmol) foi adicionado a uma solução de éster de dietila de ácido 2-(S)-(4-acetoximetil-7-cloro-1H-indazol-5-ilmetil)-

succínico (240 mg, 0,58 mmol) em metanol (10 mL) e etanol (5 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A reação foi extinguida com a adição de ácido clorídrico a 1 N (10 mL). Os solventes orgânicos foram removidos da mistura em vácuo. O restante aquoso foi basificado com bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída 2X acetato de etila (15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio), filtradas e concentradas. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (6 mL). O Cloreto de tionila (2 mL) foi adicionado à mistura. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi tratado com diclorometano (25 mL) em seguida concentrado a vácuo. O resíduo foi suspenso em acetonitrila (5 mL). Carbonato de potássio (200 mg, 1,4 mmol) foi adicionado à mistura seguido por neopentilamina (150 μ L, 1,3 mmol). A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 1 hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente em seguida filtrada através de uma membrana de PTFE de 0,45 μ m. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de tolueno (5 mL) e ácido acético (250 μ L). A mistura reacional foi aquecida a 100°C durante 15 horas e em seguida aquecida ao refluxo durante 7 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e em seguida diluída com acetato de etila (15 mL). A mistura foi lavada sucessivamente bicarbonato de sódio aquoso saturado 2X (20 mL), água (15 mL) e salmoura (10 mL). O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado a vácuo. A cromatografia em sílica-gel (acetato de etila - hexanos) produziu o produto desejado em 48% de rendimento como um óleo amarelo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,02 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,42 (d, J = 17,2, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,53 (d, J = 13,9, 1H), 3,12 (d, J = 13,9, 1H), 3,03 (m, 3H), 2,44 (dd, J_1 = 5,9, J_2 = 16,9, 1H), 0,81 (s, 9H). MS m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 378,1.

Intermediário 12



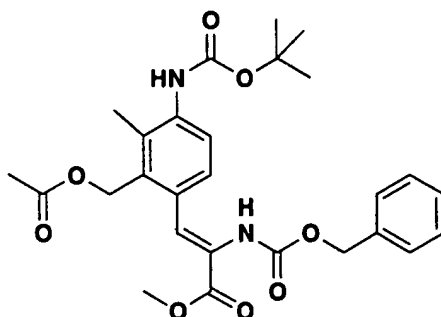
Ácido [4-cloro-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. Monoidrato de hidróxido de lítio (30 mg, 0,71 mmol) foi adicionado a uma solução de éster de metila de ácido [4-cloro-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-

5 (S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético (100 mg, 0,26 mmol) em metanol (2 mL), tetraidrofurano (2 mL) e água (2 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante duas horas seguida por aquecimento a 50 °C durante 40 minutos. Os solventes orgânicos foram removidos da mistura em vácuo. O restante aquoso foi neutralizado com ácido clorídrico a 1N (750

10 µL). A mistura foi extraída 2X acetato de etila (10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (10 mL) em seguida secada (sulfato de magnésio), filtrada e concentrada em vácuo. O produto desejado foi obtido em 93% de rendimento como um sólido laranja. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,98 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,35 (d, J = 17,2, 1H), 4,41 (d, J = 17,2, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,48 (d, J = 13,9, 1H), 3,12 (d, J = 13,9, 1H), 3,02

15 (m, 2H), 2,92 (dd, J₁ = 8,4, J₂ = 16,8, 1H), 2,45 (dd, J₁ = 5,1, J₂ = 16,8, 1H), 0,78 (s, 9H). MS m/e (M-H)⁻ = 362,0.

Intermediário 13

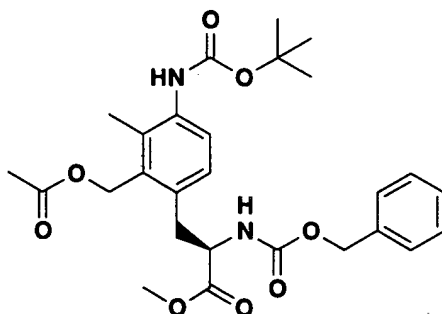


Éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-fenil)-2-benziloxicarbonilamino-acrílico. Acetato de paládio (II) (105 mg, 0,43 mmol) foi adicionado a uma mistura de éster de 3-terc-butoxicarbonilamino-6-iodo-2-metil-benzila de ácido acético (2,89 g,

20

7,1 mmols), éster de metila de Z-deidroalanina (2,20 g, 9,4 mmols), hidrato de cloreto de tetrabutilamônio (2,70 g, 9,7 mmols), e bicarbonato de sódio (1,80 g, 21,4 mmols) em THF (100 mL). A reação foi aquecida ao refluxo durante 3,75 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente em seguida filtrada através de uma tampão de sílica-gel eluindo 70% de acetato de etila - hexanos (500 mL). O filtrado foi concentrado a vácuo. A cromatografia em sílica-gel produziu o composto do título como um sólido amarelo em 69% de rendimento. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,79 (d, J = 8,4, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 (m, 6H), 6,30 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,51 (s, 9H). MS m/e (M-H^-) = 511,0.

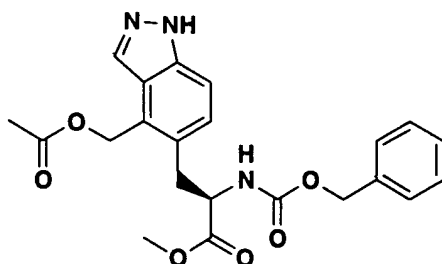
Intermediário 14



Éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-fenil)-2-(R)-benziloxicarbonilamino-propiónico.

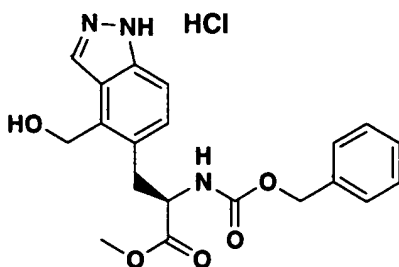
Uma solução de éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-fenil)-2-benziloxicarbonilamino-acrílico (2,51 g, 4,9 mmols) em metanol (50 mL) e acetato de etila (15 mL) foi reagida de uma maneira similar à preparação de éster de dietila de ácido 2-(S)-(acetoximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-benzil)-succínico. O composto do título foi obtido como um sólido esbranquiçado em 97% de rendimento. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,66 (d, J = 7,9, 1H), 7,31 (m, 5H), 6,99 (d, J = 8,5, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,31 (d, J = 7,6, 1H), 5,17 (d, J = 3,7, 2H), 5,04 (d, J = 5,80, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,23 (dd, J_1 = 5,80, J_2 = 14,7, 1H), 3,07 (dd, J_1 = 7,8, J_2 = 14,2, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). MS m/e (M-H^-) = 513,0.

25 Intermediário 15



- Éster de metila de ácido 3-(4-acetoximetil-1H-indazol-5-il)-2-(R)-benziloxycarbonilamino-propiãoico. Ácido trifluoroacético (2,5 mL) foi adicionado a uma solução de éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-fenil)-2-(R)-benziloxycarbonilamino-propiãoico
- 5 (770 mg, 1,5 mmol) em diclorometano (10 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi tratado com clorofórmio (40 mL) em seguida concentrado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em 5% de ácido acético em clorofórmio (10 mL). Nitrito de isoamila (240 μ L, 1,8 mmol) foi adicionado à mistura.
- 10 A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. O acetato de potássio (690 mg, 7,0 mmols) foi adicionado à mistura. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos. A mistura foi lavada sucessivamente com água (10 mL), e 2X bicarbonato de sódio aquoso saturado (15 mL). O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado. O produto bruto foi obtido em 81% de rendimento como um óleo ambarino e foi empregado sem purificação adicional. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,17 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4, 1H), 7,25 (m, 6H), 5,54 (d, J = 8,1, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,37 (dd, J_1 = 5,9, J_2 = 14,3, 1H), 3,22 (dd, J_1 = 8,1, J_2 = 14,3, 1H), 1,98 (s,
- 20 3H). MS m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 426,0.

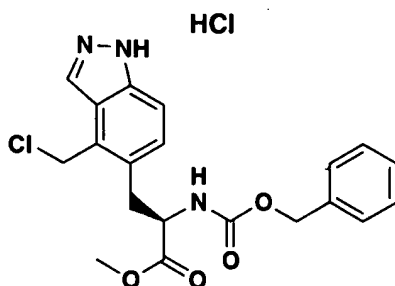
Intermediário 16



Cloridrato de éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxycarbonilamino-3-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-3-metil-

fenil)-propiónico. Carbonato de potássio (1,65 g, 12 mmols) foi adicionado a uma solução de éster de metila de ácido 3-(4-acetoximetil-1H-indazol-5-il)-2-benziloxicarbonilamino-propiónico (2,30 g, 5,4 mmols) em metanol (70 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi extinguida com ácido clorídrico a 1N (50 mL). O metanol foi removido da mistura em vácuo. O restante aquoso foi basificado com bicarbonato de sódio. o material aquoso foi extraído com acetato de etila (2 X 50 mL). Os extratos combinados foram lavados com água (30 mL) e salmoura (20 mL). O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado. O resíduo foi dissolvido em 1:1 acetato de etila : hexanos (50 mL). Ácido clorídrico a 1N em 1,4 dioxano (1,4 mL), foi adicionado a mistura em gotas fazendo com que um precipitado se forme. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Os sólidos foram filtrados, lavados com 1:1 de acetato de etila : hexanos, em seguida secos em vácuo. O produto foi obtido em 61% de rendimento como um sólido castanho. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6): δ = 8,67 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,22 (m, 5H), 4,99 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,13 (dd, J_1 = 9,9, J_2 = 13,9, 1H). MS m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 384,0.

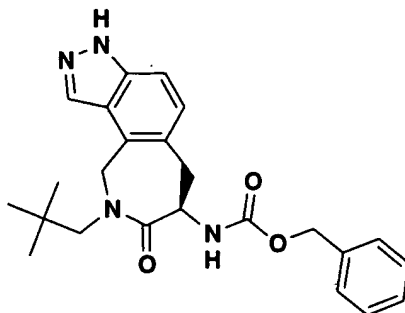
Intermediário 17



20 *Cloridrato de éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico*. Cloridrato de éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-3-metil-fenil)-propiónico foi reagido de uma maneira análoga à preparação de cloridrato de éster de dimetila de ácido 2-(S)-(4-clorometil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. O composto do título foi obtido como um sólido laranja em 99% de rendimento. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 8,43 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,8, 1H), 7,38 (d, J = 8,4, 1H),

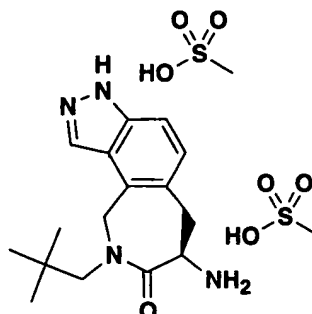
7,24 (m, 5H), 5,06 (d, $J = 11,0$, 1H), 4,98 (d, $J = 4,8$, 2H), 4,56 (dd, $J_1 = 5,7$, $J_2 = 9,3$, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,42 (dd, $J_1 = 5,5$, $J_2 = 14,3$, 1H), 3,17 (dd, $J_1 = 9,3$, $J_2 = 14,1$, 1H). MS m/e (M+H)⁺ = 402,0.

Intermediário 18



- 5 *Éster de benzila de ácido [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-cicloeppta[e]inden-7-il]-carbâmico.* Neopentilamina (600 μ L, 4,5 mmols) e cloridrato de éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propionico foram reagidos de uma maneira análoga à preparação de éster de metila de ácido
- 10 [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]-acético. A cromatografia em sílica-gel produziu o composto do título como um óleo ligeiramente colorido em 88% de rendimento. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,97$ (d, $J = 2,9$, 1H), 7,38 (d, $J = 4,0$, 3H), 7,31 (m, 3H), 7,06 (dd, $J_1 = 3,7$, $J_2 = 8,8$, 6,32 (d, $J = 6,3$, 1H), 5,24 (m, 2H),
- 15 5,15 (s, 2H), 4,42 (dd, $J_1 = 5,5$, $J_2 = 17,2$, 1H), 3,56 (d, $J = 13,9$, 1H), 3,45 (d, $J = 16,5$, 1H), 3,07 (m, 2H), 0,82 (s, 9H). (M+H)⁺ = 421,0.

Intermediário 19



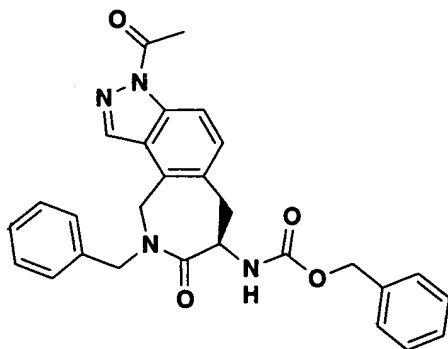
- Bismetanossulfonato de 7-(R)-amino-9-(2,2-dimetil-propil)-6,7,8,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-cicloeppta[e]iden-8-one.* Ácido metanosulfônico (1 mL) foi adicionado a uma solução de éster de benzila de ácido
- 20 [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-

cicloopta[e]inden-7-il]-carbâmico (145 mg, 0,34 mmol) e anisol (100 μ L, 0,92 mmol) em diclorometano (4 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 horas. A mistura foi diluída com éter de dietila (25 mL). A mistura foi deixada descansar em temperatura ambiente durante

5 30 minutos. Os solventes foram decantados. O resíduo restante foi lavado com éter de dietila (25 mL) em seguida seco em vácuo. O produto bruto foi obtido como um óleo laranja em produção quantitativa, e foi empregado sem purificação adicional. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 8,50 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,8, 1H), 7,39 (s, J = 8,8, 1H), 5,42 (d, J = 17,9, 1H), 5,10 (dd, J_1 = 4,4,

10 J_2 = 12,4, 1H), 4,75 (d, J = 17,6, 1H), 3,84 (d, J = 13,5, 1H), 3,42 (m, 3H), 3,10 (d, J = 13,9, 1H), 2,71 (s, 6H), 0,82 (s, 9H). $(\text{M}+\text{H})^+ = 287,1$.

Intermediário 20



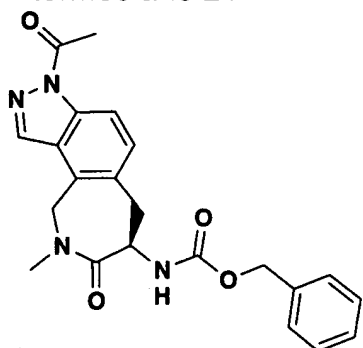
15 *Éster de benzila de ácido (3-acetil-9-benzil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-cicloopta[e]inden-7-il)-carbâmico.* Benzilamina (53 μ L, 0,49 mmol) foi adicionado a uma mistura de éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (125 mg, 0,31 mmol) e carbonato de potássio (50 mg, 0,36 mmol) em acetonitrila

20 (5 mL). A reação foi aquecida ao refluxo durante 1 hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e em seguida filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de tolueno (5 mL) e ácido acético (50 μ L). A mistura foi aquecida ao refluxo durante 2 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. Anidrido acético (500 μ L) foi adicionado à

25 mistura. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL). A mistura foi lavada sucessivamente com água (15 mL), ácido clorídrico a 1N (2 X 10 mL), e salmoura

(10 mL). O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado. A cromatografia em sílica-gel (acetato de etila - hexanos) produziu o composto do título em 43% de rendimento como um óleo ambarino. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,33$ (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,17 (m, 5H), 7,02 (d, $J = 9,2$, 1H), 6,28 (d, $J = 6,6$, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 5,43 (t, $J = 14,5$, 1H), 4,43 (d, $J = 5,9$, 1H), 4,32 (d, $J = 16,8$, 1h), 4,11 (m, 1H), 2,02 (s, 3H). MS m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 483,2.

Intermediário 21



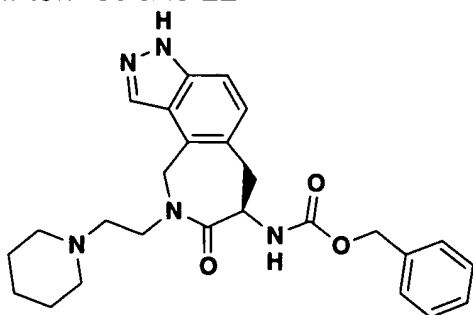
10

Éster de benzila de ácido (3-acetil-9-metil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il)-carbâmico. A solução de metilamina em metanol (2M, 2 mL, 4 mmols) foi adicionada a uma mistura de carbonato de potássio (130 mg, 0,94 mmol) e éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (165 mg, 0,41 mmol) em acetonitrila (5 mL). A mistura foi aquecida a 40 °C durante 1 hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi tratado com uma mistura de tolueno (5 mL) e ácido acético (200 μL). A mistura foi aquecida ao refluxo durante 45 minutos. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente em seguida anidrido acético foi adicionado (2 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (10 mL) em seguida lavado sucessivamente com água (10 mL), bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 X 15 mL) e salmoura (10 mL). O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado. A cromatografia em sílica-gel (acetato de etila - hexanos) produziu o produto desejado como um sólido amarelo em 18% de rendimento. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,70$ (s, 1H), 7,51 (d, $J =$

25

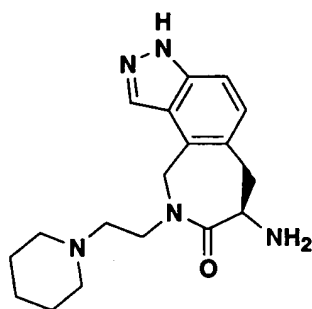
9,2, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,05 (d, $J = 9,2$, 1 H), 6,19 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,18 (d, $J = 17,2$, 1H), 3,46 (d, $J = 17,2$, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,89 (s, 3H). MS m/e (M+H)⁺ = 407,2.

5 Intermediário 22



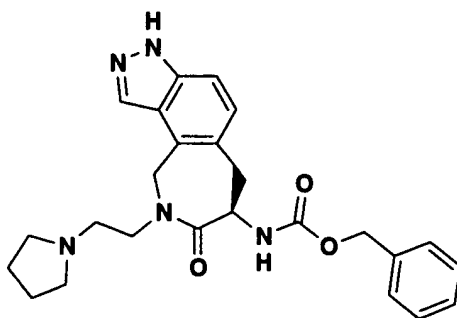
Éster de benzila de ácido [8-oxo-9-(2-piperidin-1-il-etil)-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbâmico. 1-(2-Aminoetil)piperidina (150 µL, 1,1 mmol) foi adicionado a uma mistura de carbonato de potássio (150 mg, 1,1 mmol) e cloridrato de éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (220 mg, 0,50 mmol) em acetonitrila (5 mL). A reação foi aquecida ao refluxo durante 1 hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e em seguida concentrada. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de diclorometano (10 mL) e ácido acético (200 µL). A mistura foi aquecida a 40 °C durante 32 horas e aquecida ao refluxo durante 8 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente em seguida lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 X 10 mL), água (10 mL) e salmoura (10 mL). O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado. O produto bruto foi obtido como um sólido castanho em 86% de rendimento. O material foi empregado adiante sem purificação adicional. MS m/e (M+H)⁺ = 462,4. HPLC r_f = 1,19 min.

Intermediário 23



- 7-(*R*)-Amino-9-(2-piperidin-1-yl-etil)-6,7,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. Ácido metanossulfônico (1 mL) foi adicionado a uma mistura de anisol (100 μ L, 0,92 mmol) e éster de benzila de ácido [8-oxo-9-(2-piperidin-1-yl-etil)-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(*R*)-ciclohepta[e]inden-7-yl]-carbâmico (200 mg, 0,43 mmol) em diclorometano (4 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi diluída com éter de dietila (30 mL). A mistura foi deixada descansar em temperatura ambiente durante 15 minutos. Os solventes foram decantados.
- 10 O resíduo restante foi dissolvido em água (5 mL). A mistura foi lavada com éter de dietila (2 X 10 mL). o material aquoso foi basificado com hidróxido de sódio a 1N (2 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2 X 15 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (5 mL). O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado. O composto do título foi
- 15 obtido como um óleo ambarino em 42% de rendimento. O material foi empregado adiante sem purificação adicional. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,06 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4, 1H), 7,11 (d, J = 8,4, 1H), 5,16 (d, J = 16,8, 1H), 4,57 (d, J = 16,8, 1H), 4,40 (dd, J_1 = 12,8, J_2 = 4,4, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,36 (m, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,38
- 20 (m, 4H). MS m/e ($M+H$) $^+$ = 328,3.

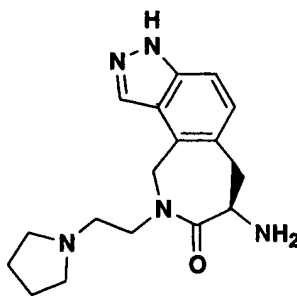
Intermediário 24



Éster de benzila de ácido [8-oxo-9-(2-pirrolidin-1-yl-etil)-

3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-cicloeppta[e]inden-7-il]-carbâmico. 1-(2-Aminoetil)pirrolidina (90 µL, 0,71 mmol) foi adicionado a uma mistura de éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (100 mg, 0,23 mmol) e carbonato de potássio (120 mg, 0,87 mmol) em acetonitrila (5 mL). A reação foi aquecida ao refluxo até que a HPLC sugerisse que o material de partida tinha sido consumido (2 horas). A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e em seguida filtrada. Ácido acético (200 µL) foi adicionado ao filtrado. A reação foi aquecida ao refluxo até que fosse julgada completa por meio de HPLC (1 hora). A mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL) em seguida lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado (15 mL), água (10 mL) e salmoura (10 mL). O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado. O produto bruto foi obtido em 69% de rendimento como um óleo amarelo. O material foi empregado adiante sem purificação adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,04 (s, 1), 7,38 (m, 5H), 7,28 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,8, 1H), 6,25 (d, *J* = 6,2, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,56 (d, *J* = 16,8, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,47 (dd, *J*₁ = 3,5, *J*₂ = 16,7, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,48 (m, 3H), 1,74 (m, 4H). MS m/e (M+H)⁺ = 448,4.

Intermediário 25



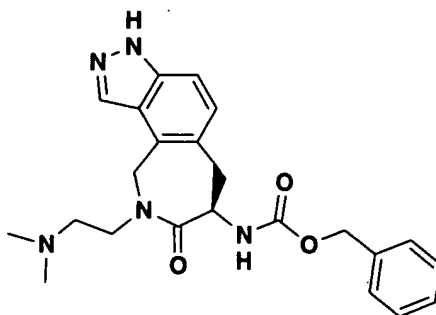
20

7-(R)-Amino-9-(2-pirrolidin-1-il-etil)-6,7,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-cicloeppta[e]inden-8-ona. O composto do título foi obtido de éster de benzila de ácido [8-oxo-9-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-cicloeppta[e]inden-7-il]-carbâmico seguindo um procedimento análogo à preparação de 7-(R)-amino-9-(2-piperidin-1-il-etil)-6,7,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-cicloeppta[e]inden-8-ona. O material foi obtido como um óleo ambarino em 52% de rendimento e empregado sem purificação adicional. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆): δ = 8,06 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,10

25

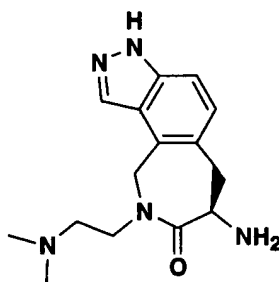
(d, $J = 8,8$, 1H), 5,16 (d, $J = 16,8$, 1H), 5,48 (d, $J = 16,8$, 1H), 4,40 (dd, $J1 = 13,0$, $J2 = 4,2$, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,29 (dd, $J1 = 3,11$, $J2 = 17,0$, 1H), 3,01 (dd, $J1 = 16,8$, $J2 = 12,8$, 1H), 2,58 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,67 (m, 4H). MS m/e (M+H)⁺ = 422,4.

5 Intermediário 26



Éster de benzila de ácido [9-(2-dimetilamino-etil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbâmico. *N,N*-Etilenodiamina (70 μ L, 0,66 mmol) e éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (100 mg, 0,23 mmol) foram convertidos ao composto do título seguindo um procedimento análogo à preparação de éster de benzila de ácido [8-oxo-9-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbâmico. O produto bruto foi obtido como um óleo ambarino em 52% de rendimento. O material foi empregado adiante sem purificação adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,99$ (s, 1H), 7,36 (m, 6H), 6,27 (d, $J = 6,2$, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,13 (m, 1H), 5,06 (d, $J = 18,7$, 1H), 4,52 (d, $J = 17,2$, 1H), 3,61 (t, $J = 6,8$, 2H), 3,45 (dd, $J1 = 2,4$, $J2 = 16,7$, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,11 (s, 6H). MS m/e (M+H)⁺ = 422,4.

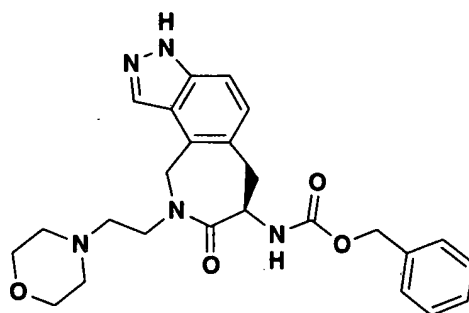
20 Intermediário 27



7-(R)-Amino-9-(2-dimetilamino-etil)-6,7,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. Éster de benzila de ácido [9-(2-dimetilamino-etil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-

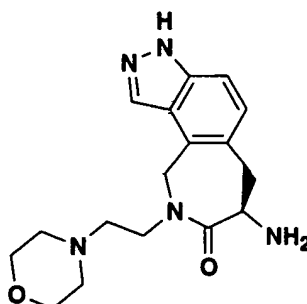
carbâmico (65 mg, 0,15 mmol) foi convertido ao produto desejado de uma maneira análoga à preparação de 7-(R)-amino-9-(2-pirrolidin-1-il-etil)-6,7,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-cicloep[*e*]inden-8-ona. O material bruto foi obtido como um óleo amarelo em 25% de rendimento. O material foi empregado adiante sem purificação adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,07 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4, 1H), 5,15 (d, *J* = 16,8, 1H), 4,58 (d, *J* = 16,8, 1H), 4,42 (dd, *J*₁ = 4,8, *J*₂ = 12,8, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,01 (dd, *J*₁ = 13,0, *J*₂ = 16,7, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,15 (s, 6H). MS m/e (M+H)⁺ = 288,3.

10 Intermediário 28



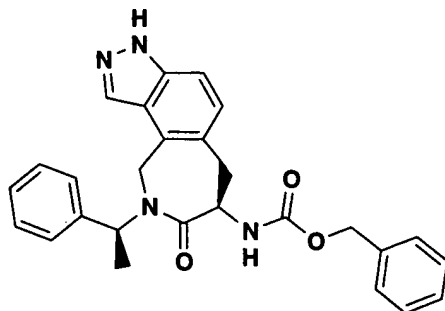
Éster de benzila de ácido [9-(2-morfolin-4-il-etil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(*R*)-cicloep[*e*]inden-7-il]-carbâmico. 4-(2-Aminoetil)morfolina (90 µL, 0,69 mmol) e éster de metila de ácido 2-(*R*)-benziloxycarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (100 mg, 0,23 mmol) foram convertidos no composto do título seguindo um procedimento análogo à preparação de éster de benzila de ácido [8-oxo-9-(2-piperidin-1-il-etil)-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(*R*)-cicloep[*e*]inden-7-il]-carbâmico. O material bruto foi obtido como um óleo ambarino em 92% de rendimento. O produto foi levado adiante sem purificação adicional. MS m/e (M+H)⁺ = 464,4. HPLC *r*_f = 1,15 minuto.

Intermediário 29



7-(*R*)-Amino-9-(2-morfolin-4-il-etil)-6,7,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-cicloep[*e*]inden-8-ona. Éster de benzila de ácido [9-(2-morfolin-4-il-etil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(*R*)-cicloep[*e*]inden-7-il]-carbâmico (95 mg, 0,20 mmol) foi convertido no composto do título seguindo um procedimento análogo à preparação de 7-(*R*)-amino-9-(2-piperidin-1-il-etil)-6,7,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-cicloep[*e*]inden-8-ona. O produto bruto foi obtido como um óleo ambarino em 62% de rendimento. O material foi empregado adiante sem purificação adicional. ¹H RMN (300 MHz, CD-Cl₃): δ = 8,06 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,8, 1H), 5,22 (d, *J* = 16,8, 1H), 4,51 (d, *J* = 17,2, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,40 (t, *J* = 4,8, 4H), 3,31 (m, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,32 (m, 4H), 1,95 (m, 2H). MS m/e (M+H)⁺ = 330,3.

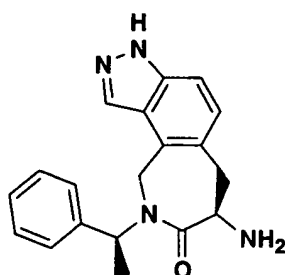
Intermediário 30



15 Éster de benzila de ácido [8-oxo-9-(1-(*S*)-fenil-etil)-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(*R*)-cicloep[*e*]inden-7-il]-carbâmico. (*S*)-(-)-(- α -Metilbenzilamina (85 μ L, 0,67 mmol) e éster de metila de ácido 2-(*R*)-benziloxycarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (100 mg, 0,23 mmol) foram convertidos no produto desejado seguindo um procedi-

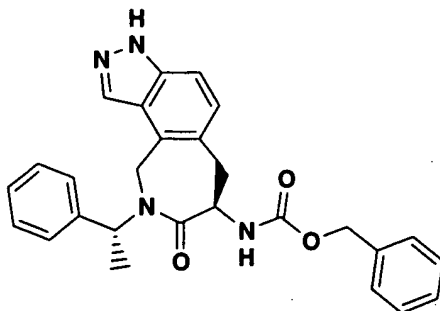
20 mento análogo à preparação de éster de metila de ácido [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(*S*)-cicloep[*e*]inden-7-il]-acético. O produto bruto foi obtido como um óleo escuro em produção quantitativa. O material foi empregado adiante sem purificação adicional. MS m/e (M+H)⁺ = 455,3. HPLC rf = 1,68 minutos.

25 Intermediário 31



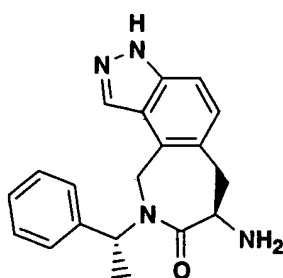
7-Amino-9-(1-(S)-fenil-etil)-6,7,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-8-ona. Éster de benzila de ácido [8-oxo-9-(1-(S)-fenil-etil)-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbâmico (105 mg, 0,23 mmol) foi reagido de uma maneira análoga à preparação de 7-(R)-amino-9-(2-piperidin-1-il-etil)-6,7,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. O produto bruto foi obtido como um óleo escuro em 82% de rendimento. O material foi empregado adiante sem purificação adicional. MS m/e (M-H)⁺ = 319,3. HPLC rf = 1,49 minuto.

10 Intermediário 32



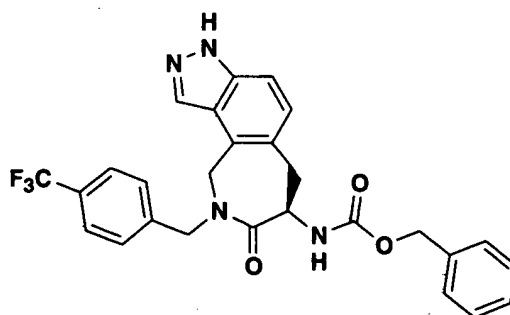
Éster de benzila de ácido [8-oxo-9-(1-(R)-fenil-etil)-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbâmico. (R)-(+)- α -Metilbenzilamina (85 μ L, 0,67 mmol) e éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (100 mg, 0,23 mmol) foram convertidos no composto do título de uma maneira similar à preparação de éster de metila de ácido [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. O material bruto foi obtido como uma espuma escura em produção quantitativa. O material foi empregado adiante sem purificação adicional. MS m/e (M-H)⁺ = 453,4. HPLC rf = 1,98 minuto.

20 Intermediário 33



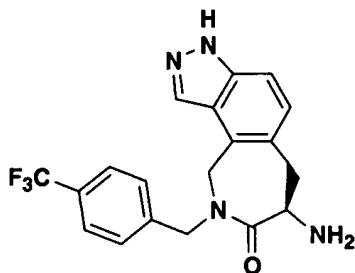
7-Amino-9-(1-(R)-fenil-etil)-6,7,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-8-ona. Éster de benzila de ácido [8-oxo-9-(1-(R)-fenil-etil)-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbâmico (105 mg, 0,23 mmol) foi reagido de uma maneira análoga à preparação de 7-(R)-amino-9-(2-piperidin-1-il-etil)-6,7,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. O produto bruto foi obtido como um sólido marron em 78% de rendimento. O material foi empregado adiante sem purificação adicional. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,88 (s, 1H), 7,40 (m, 6H), 7,14 (d, J = 8,8, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,67 (d, J = 16,8, 1H), 4,47 (dd, J_1 = 4,6, J_2 = 12,6, 1H), 4,25 (d, J = 17,2, 1H), 1,48 (d, J = 7,0, 3H). MS m/e (M^+) = 319,3.

Intermediário 34



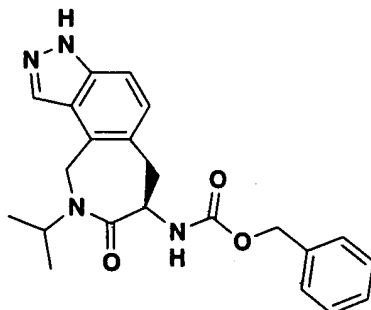
Éster de benzila de ácido [8-oxo-9-(4-trifluorometil-benzil)-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbâmico. 4-Trifluorometilbenzilamina (72 μL , 0,51 mmol) e éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (100 mg, 0,23 mmol) foi convertido no composto do título de uma maneira similar à preparação de éster de metila de ácido [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. O material bruto foi obtido como um sólido marron escuro em produção quantitativa. O material foi empregado adiante sem purificação adicional. MS m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 509,4. HPLC r_f = 1,67 min.

Intermediário 35



Bis-metanossulfonato de 7-amino-9-(4-trifluorometil-benzil)-6,7,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-8-ona. Éster de benzila de ácido [8-oxo-9-(4-trifluorometil-benzil)-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il]-carbâmico foi convertido no composto do título de uma maneira análoga à preparação de bismetanossufonato de 7-(R)-amino-9-(2,2-dimetil-propil)-6,7,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-8-ona. O material bruto foi obtido como uma espuma escura em produção quantitativa. O material foi empregado adiante sem purificação adicional. MS m/e (M+H)⁺ = 375,2. HPLC rf = 1,00 minuto.

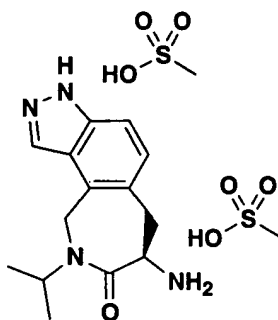
Intermediário 36



Éster de benzila de ácido (9-isopropil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclohepta[e]inden-7-il)-carbâmico. Isopropilamina (300 µL, 3,5 mmol) e éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico foram convertidos no composto do título seguindo um procedimento análogo à preparação de éster de metila de ácido [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. O produto bruto foi obtido como um óleo escuro em produção quantitativa. O material foi empregado adiante sem purificação adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 8,09 (s, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,32 (d, J = 5,8, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,15 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,82 (d, J = 17,4, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,05 (t, J =

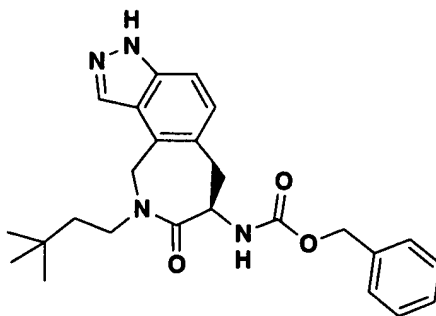
13,6, 1H), 1,56 (s, 6H). MS m/e (M+H)⁺ = 393,4.

Intermediário 37



Bismetanossulfonato de 7-(R)-amino-9-isopropil-6,7,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-cicloep[et]inden-8-ona. Éster de benzila de ácido
 5 (9-isopropil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-cicloep[et]inden-7-il)-carbâmico (90 mg, 0,23 mmol) foi convertido no composto do título seguindo um procedimento análogo à síntese de bismetanossulfonato de 7-(R)-amino-9-(2,2-dimetil-propil)-6,7,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-cicloep[et]inden-8-ona. O produto bruto foi obtido como um óleo escuro em
 10 produção quantitativa. O material bruto foi levado adiante sem purificação adicional. MS m/e (M+H)⁺ = 259,2. HPLC rf = 0,60 minuto.

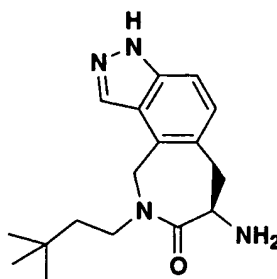
Intermediário 38



Éster de benzila de ácido [9-(3,3-dimetil-butil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-cicloep[et]inden-7-il]-carbâmico. 3,3-Dimetilbutilamina (100 µL, 0,74 mmol) e éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico foi convertido no composto do título seguindo um procedimento análogo à preparação de éster de benzila de ácido [8-oxo-9-(2-piperidin-1-il-etil)-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-cicloep[et]inden-7-il]-carbâmico. O material bruto
 20 foi obtido como um óleo escuro em produção quantitativa. O material foi empregado adiante sem purificação adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ

= 8,03 (m, 1H), 4,38 (m, 4H), 7,31 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 8,4$, 1H), 6,26 (d, $J = 6,2$, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,35 (dd, $J_1 = 8,8$, $J_2 = 17,2$, 1H), 3,50 (m, 2H), 1,33 (dd, $J_1 = 6,2$, $J_2 = 11,0$, 2H), 0,91 (m, 2H), 0,85 (s, 9H). MS m/e (M+H)⁺ = 435,1.

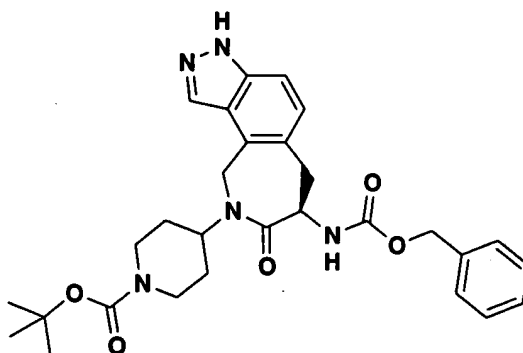
5 Intermediário 39



Bismetanossulfonato de 7-(*R*)-amino-9-(3,3-dimetil-butil)-

6,7,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-cicloepa[e]inden-8-ona. Éster de benzila de ácido [9-(3,3-dimetil-butil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(*R*)-cicloepa[e]inden-7-il]-carbâmico (100 mg, 0,23 mmol) foi convertido no composto do título seguindo um procedimento análogo à preparação de bismetanossulfonato de 7-(*R*)-amino-9-(2,2-dimetil-propil)-6,7,9,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-cicloepa[e]inden-8-ona. O material bruto foi obtido como um óleo escuro em produção quantitativa. O material foi empregado adiante sem purificação adicional. MS m/e (M+H)⁺ = 301,2. HPLC rf = 1,11 minuto.

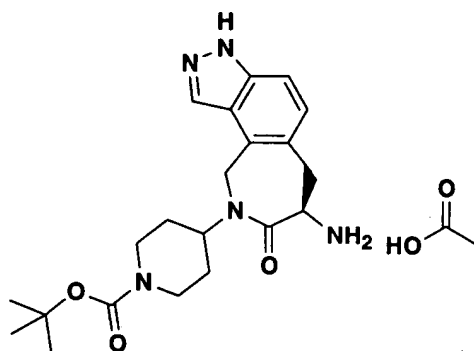
15 Intermediário 40



Éster de *terc*-butila de ácido 4-(7-(*R*)-benziloxicarbonilamino-8-oxo-6,7,8,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-cicloepa[e]inden-9-il)-piperidina-1-carboxílico. 4-Amino-1-N-Boc-piperidina (110 mg, 0,55 mmol) e éster de metila de ácido 2-(*R*)-benziloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (150 mg, 0,34 mmol) foi convertido no composto do título de uma maneira análoga à preparação de Éster de metila de ácido [9-(2,2-dimetil-

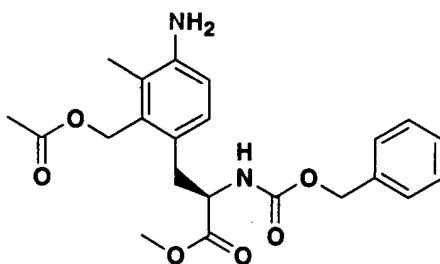
propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]-
acético. O produto bruto foi obtido como uma espuma escura em produção
quantitativa. O material foi empregado adiante sem purificação adicional. ¹H
RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,05 (m, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,15 (m, 1H), 6,27
5 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,87 (d, *J* = 16,5, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,47
(m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,83 (m,
2H), 2,63 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,58 (s, 9H). MS m/e (M-H)⁻ =
532,1.

Intermediário 41



10 *Acetato de éster de terc-butila de ácido 4-(7-(R)-amino-8-oxo-*
6,7,8,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-cicloeppta[e]inden-9-il)-piperidina-1-
carboxílico. Uma quantidade catalítica de paládio sobre carbono a 10% foi
adicionada a uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-(7-(R)-
benziloxycarbonilamino-8-oxo-6,7,8,10-tetraidro-3H-2,3,9-triaza-
15 cicloeppta[e]inden-9-il)-piperidina-1-carboxílico (200 mg, 0,37 mmol) e ácido
acético (100 µL, 1,7 mmol) em metanol (10 mL). O vaso de reação foi colo-
cado em um mecanismo Parr e carregado com 2,4607 kg/cm² (30 psi) de
gás de hidrogênio. A mistura foi deixada agitar em temperatura ambiente
durante 3 horas. A mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo. O
20 composto bruto foi obtido como um óleo escuro em produção quantitativa. O
material foi empregado adiante sem purificação adicional. ¹H RMN (300
MHz, CDCl₃): δ = 8,06 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8, 1H),
4,92 (d, *J* = 17,6, 1 H), 4,67 (m, 1H), 4,49 (d, *J* = 17,2, 1H), 4,26 (m, 1H),
3,98 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,73
25 (m, 1H), 1,45 (d, *J* = 2,9, 9H), 1,25 (m, 2H). MS m/e (M-C₄H₈+H)⁺ = 344,2.

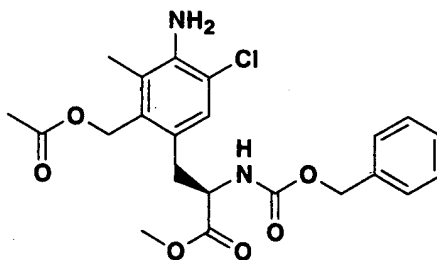
Intermediário 42



Éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-amino-3-metil-fenil)-2-(R)-benziloxycarbonilamino-propiãoico. Éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-fenil)-2-(R)-benziloxycarbonilamino-propiãoico foi convertido em éster de metila de ácido

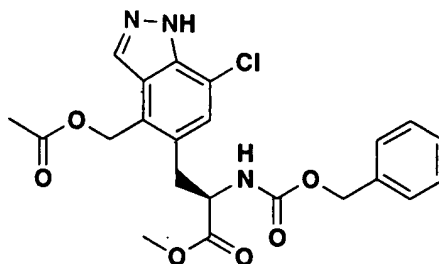
5 3-(2-acetoximetil-4-amino-3-metil-fenil)-2-benziloxycarbonilamino-(R)-propiãoico seguindo um procedimento análogo à síntese de éster de dietila de ácido 2-(2-acetoximetil-4-amino-3-metil-benzil)-(S)-succínico. O produto desejado foi obtido como um óleo amarelo em 95% de rendimento. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,31$ (m, 5H); 6,81 (d, $J = 8,1$, 1H); 6,65 (d, $J = 8,4$, 1H); 5,35 (d, $J = 8,1$, 1H); 5,15 (s, 2H); 5,04 (s, 2H); 4,53 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,16 (m, 1H); 3,01 (m, 1H); 2,12 (s, 3H); 1,99 (s, 3H). MS m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 415,2.

Intermediário 43



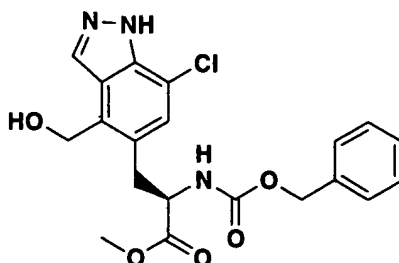
Éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-amino-5-cloro-3-metil-fenil)-2-(R)-benziloxycarbonilamino-propiãoico. O produto desejado foi obtido de éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-amino-3-metil-fenil)-2-(R)-benziloxycarbonilamino-propiãoico de uma maneira análoga à preparação de éster de dietila de ácido 2-(2-acetoximetil-4-amino-5-cloro-3-metil-benzil)-(S)-succínico. A cromatografia em sílica-gel (acetato de etila - hexanos) produziu o produto como um óleo amarelo em 40% de rendimento. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,31$ (m, 5H); 6,96 (s, 1H); 5,36 (d, $J = 8,4$, 1H); 5,12 (s, 2H); 5,05 (s, 2H); 4,53 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,15 (m, 1H); 2,99 (m, 1H); 2,15 (s, 3H); 1,99 (s, 3H). MS m/e ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2+\text{H}$) $^+$ = 398,3.

Intermediário 44



- Éster de metila de ácido 3-(4-acetoximetil-7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-(R)-benziloxycarbonilamino-propiónico. Ácido trifluoroacético (70 μ L, 0,91 mmol) foi adicionado a uma solução de éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-amino-5-cloro-3-metil-fenil)-2-(R)-benziloxycarbonilamino-propiónico (345 mg, 0,77 mmol) em 5% de ácido acético em clorofórmio (5,2 mL). Nitrito de isoamila (120 μ L, 0,89 mmol) foi adicionado à mistura em gotas. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 40 minutos. O acetato de potássio (300 mg, 3,1 mmol) foi adicionado à mistura.
- 10 A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos. A mistura foi diluída com diclorometano (10 mL) em seguida lavada sucessivamente com água (2 X 10 mL), e bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 X 10 mL). O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado a vácuo. O produto bruto foi obtido como um sólido laranja em 83% de rendimento. O material foi empregado adiante sem purificação adicional.
- 15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,20 (s, 1H); 7,29 (m, 5H); 7,21 (s, 1H); 5,53 (d, J = 7,7, 1H); 5,40 (s, 2H); 5,04 (s, 2H); 4,67 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,34 (m, 1H); 3,21 (m, 1H); 2,02 (s, 3H). MS m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 460,1.

Intermediário 45

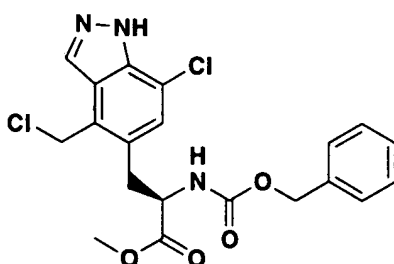


- 20 Éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxycarbonilamino-3-(7-cloro-4-hidroxiometil-1H-indazol-5-il)-propiónico. Éster de metila de ácido 3-(4-acetoximetil-7-cloro-1H-indazol-5-il)-2-(R)-benziloxycarbonilamino-propiónico (290 mg, 0,63 mmol) foi convertido no produto desejado de uma maneira

análoga à preparação de éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-3-metil-fenil)-propiónico. O produto bruto foi obtido como um sólido laranja em 95% de rendimento. O material foi empregado adiante sem purificação adicional.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,15 (s, 1H); 7,27 (m, 5H); 7,14 (s, 1H); 6,10 (m, 1H); 5,01 (d, J = 4,8, 2H); 4,95 (s, 2H); 4,75 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,34 (m, 1H); 3,09 (m, 1H). MS m/e $(\text{M}+\text{H})^+$ = 418,0.

Intermediário 46

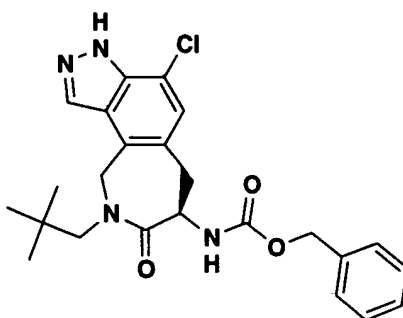


10 *Éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(7-cloro-4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico.* Cloreto de tionila (2 mL) foi adicionado a uma solução de éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(7-cloro-4-hidroximetil-1H-indazol-5-il)-propiónico (245 mg, 0,59 mmol) em diclorometano (3 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura foi concentrada. O resí-

15 duo foi dissolvido em diclorometano (15 mL) em seguida lavado com bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 X 10 mL). O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado. O composto do título foi obtido como um sólido laranja em 86% de rendimento. O material foi empregado adiante sem purificação adicional. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,19 (s, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,16 (s, 1H), 5,49 (d, J = 7,3, 2H), 5,07 (d, J = 4,4, 2H), 4,85 (s, 2H),

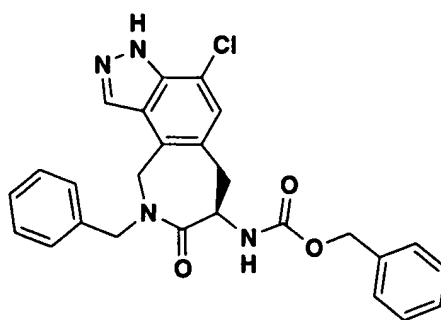
20 4,68 (d, J = 7,0, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,27 (m, 2H). MS m/e $(\text{M}+\text{H})^+$ = 436,1.

Intermediário 47



Éster de benzila de ácido [4-cloro-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclopta[e]inden-7-il]-carbâmico. Neopentilamina (200 µL, 1,7 mmol) foi adicionado a uma mistura de éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxycarbonilamino-3-(7-cloro-4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (180 mg, 0,41 mmol) e carbonato de potássio (160 mg, 1,2 mmol) em acetonitrila (5 mL). A reação foi aquecida ao refluxo durante 1 hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente filtrada em seguida filtrada através de um sistema de filtro sem seringa de PTFE de 0,45 µm. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de tolueno (5 mL) e ácido acético (200 µL). A mistura foi aquecida a 110 °C durante a noite. A mistura foi diluída com acetato de etila (15 mL) em seguida lavada sucessivamente com água (15 mL), bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 X 15 mL) e salmoura (10 mL). O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado. A cromatografia em sílica-gel produziu o composto do título em 52% de rendimento como um sólido amarelo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,89 (d, J = 10,6, 1H), 7,38 (m, 5H), 6,96 (d, J = 10,3, 1H), 6,35 (d, J = 5,9, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,19 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,96 (dd, J₁ = 13,9, J₂ = 5,5, 2H), 0,76 (d, J = 2,6, 9H). MS m/e (M+H)⁺ = 455,2.

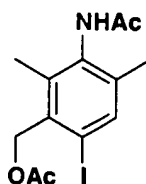
20 Intermediário 48



Éster de benzila de ácido (9-benzil-4-cloro-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclopta[e]inden-7-il)-carbâmico. O composto do título foi obtido de benzilamina (100 µL, 0,92 mmol) e éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxycarbonilamino-3-(7-cloro-4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico (210 mg, 0,48 mmol) seguindo um procedimento análogo à preparação de éster de benzila de ácido [4-cloro-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-ciclopta[e]inden-7-il]-carbâmico. A

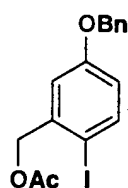
cromatografia em sílica-gel (acetato de etila - hexanos) produziu o produto desejado como um sólido amarelo em 52% de rendimento. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,64$ (s, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,19 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,36 (d, $J = 6,2$ 1H), 5,28 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,19 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,75 (d, $J = 16,8$, 1H), 4,34 (d, $J = 14,6$, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,03 (m, 1H). MS m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 475,0$.

Intermediário 49



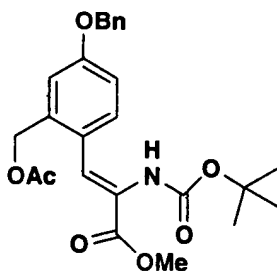
Éster de 3-acetilamino-6-iodo-2,4-dimetil-benzila de ácido acético. A uma solução bem agitada de (3-amino-2,4-dimetil-fenil)-metanol (1,5 g) em metanol (70 mL) e carbonato de hidrogênio de sódio sólido (4,0 equivalente) foi adicionada uma solução de monocloreto de iodo a 1,0 M em gotas durante um período de 5 minutos a 0 °C. O banho de resfriamento foi removido após a adição de monocloreto de iodo. A mistura reacional foi conduzida para temperatura ambiente e agitação continuou durante outra 1 hora. A mistura reacional foi concentrada para remover a maior parte do metanol, diluída com diclorometano (50 mL) e lavada com solução a 10% de tiosulfato de sódio e secada (Na_2SO_4). O composto desejado foi purificado através de trituração com diclorometano e hexano para produzir 1,9 g de iodeto. O iodeto foi em seguida tratado com diclorometano (100 mL) seguido por anidrido acético (4 equivalente) e quantidade catalítica de dimetilamino-piridina e agitado durante um período de 12 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional foi em seguida lavada com carbonato de hidrogênio de sódio aquoso, ácido clorídrico a 1,0 M e secada (Na_2SO_4). O composto desejado foi triturado com diclorometano e hexano para produzir éster de 3-acetilamino-6-iodo-2,4-dimetil-benzila de ácido acético em 95% de rendimento. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): em δ 7,68 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,07(s, 3 H); MS (ESI) 384 ($\text{M}+\text{Na}$); $R_f = 1,12$.

Intermediário 50



Éster de 5-benzilóxi-2-iodo-benzila de ácido acético. A uma so-
 lução bem agitada de álcool de 3-benziloxibenzila (5,5 g, 25,7 mmols) em
 metanol (100 mL) e hidrogencarbonato de sódio (8,4 g, 100 mmols) foi adi-
 cionado uma solução a 1,0 M de monocloreto de iodo em diclorometano (30
 5 mL) a 0°C. A mistura reacional foi conduzida para temperatura ambiente e
 agitação continuou durante 1 hora adicional. A mistura reacional foi concen-
 trada e em seguida diluída com diclorometano (150 mL), lavada com tiosul-
 fato de sódio aquoso a 10% e secada (Na₂SO₄). O composto desejado foi
 purificado através de cromatografia instantânea (sílica) utilizando 20% de
 10 acetato de etila em hexano para produzir álcool de 5-benzilóxi-2-iodobenzila
 (6,2 g, 71% de rendimento). O álcool (4,2 g, 12,4 mmols) foi dissolvido em
 diclorometano (100 mL) e adicionado anidrido acético (2,52 g, 24,7 mmols) e
 quantidade catalítica de 4-dimetilaminopiridina. A mistura reacional foi em
 seguida agitada durante 12 horas, lavada com hidrogencarbonato de sódio
 15 aquoso e em seguida secada (Na₂SO₄) para produzir éster de 5-benzilóxi-2-
 iodo-benzila de ácido acético em produção quantitativa. MS (ESI) 405
 (M+Na); R_f = 2,27.

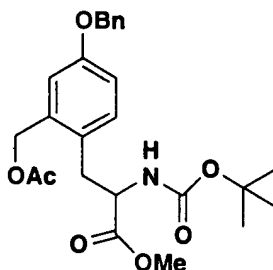
Intermediário 51



Éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-benzilóxi-fenil)-2-
 20 *terc*-butoxicarbonilamino-acrílico. De uma maneira similar a éster de dietila
 de ácido 2-(acetoximetil-4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-benzilideno)-
 succínico, éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-benzilóxi-fenil)-2-*terc*-
 butoxicarbonilamino-acrílico foi preparado por reação de éster de 5-
 benzilóxi-2-iodo-benzila de ácido acético com éster de metila de ácido 2-

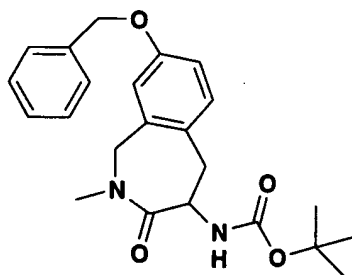
tert-butoxicarbonilamino-acrílico em 74% de rendimento. MS (ESI) 456 (M+H); $R_f = 1,87$.

Intermediário 52



- 5 *tert*-butoxicarbonilamino-propiónico. A uma solução de éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-benzilóxi-fenil)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-acrílico (1,9 g, 4,2 mmols) em metanol anidro sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado trifluorometanossulfonato de 1,2-bis((2*R*,5*R*)-2,5-dietilfosfolano)benzeno(ciclooctadieno)ródio (I) (50 mg) e agitada em um
- 10 agitador de Parr a 3,51 kg/cm² de atmosfera de hidrogênio durante 18 horas. O solvente foi evaporado e o produto desejado foi cristalizado de acetato de etila - hexano em 90% de rendimento. MS (ESI) 458 (M+H); $R_f = 1,81$.

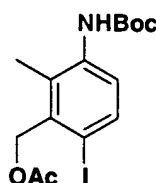
Intermediário 53



- 15 *tert*-butila de ácido (8-benzilóxi-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-4-il)-carbâmico. A uma solução de éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-benzilóxi-fenil)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico (1,85 g, 4,0 mmols) em metanol (40 mL) foi adicionado carbonato de potássio (560 mg, 4,0 mmols) em temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A mistura reacional foi diluída com diclorometano (150 mL), lavada com cloreto de hidrogênio aquoso a 1,0 M e secada (Na₂SO₄) para produzir o éster de metila de ácido 3-(4-benzilóxi-2-hidroximetil-fenil)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico puro em produção quase quantitativa. Ao
- 20 álcool (800 mg, 1,93 mmol) em diclorometano (50 mL) foi adicionado cloreto

de metanossulfonila (0,18 mL, 2,3 mmols) seguido por trietilamina (0,38 mL, 2,70 mmols) a 0°C e em seguida conduzido para temperatura ambiente. Após 1 hora, a mistura reacional foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso, secada (Na₂SO₄). O solvente foi removido, dissolvido o produto bruto em THF anidro (20 mL) seguido por adição de solução a 2,0 M de metilamina em THF (10 mL) em um tubo selado. O tubo selado foi aquecido a 80 °C durante um período de 12 horas e em seguida removeu o solvente. O produto bruto foi purificado através de cromatografia instantânea utilizando 30% de acetato de etila em hexano para produzir éster de terc-butila de ácido (8-benzilóxi-2-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)-carbâmico em 39% de rendimento global. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): em δ 7,40 - 7,31 (m, 5 H), 7,01 - 7,00 (m, 1 H), 6,83 - 6,82 (m, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,91 - 5,90 (m, 1 H), 5,13 - 5,01 (m, 4 H), 3,50 - 3,46 (m, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 2,85 - 2,78 (m, 1 H), 1,45 (s, 9 H).

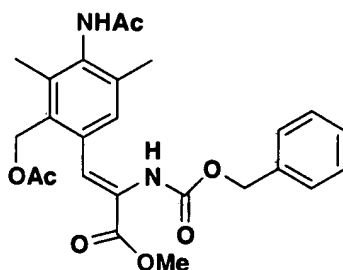
15 Intermediário 54



Éster de 3-terc-butoxicarbonilamino-6-iodo-2-metil-benzila de ácido acético. A uma solução bem agitada de álcool de 3-amino-2-metilbenzila (10 g, 72,9 mmols) em metanol (250 mL) foi adicionado uma solução a 1,0 M de monocloreto de iodo em diclorometano (76,6 mL) em gotas durante um período de 5 minutos a 0°C. A mistura reacional foi em seguida conduzida para temperatura ambiente e agitação continuou durante 2 horas adicionais. A mistura reacional foi em seguida concentrada, diluída com diclorometano (250 mL), lavada com tiosulfato de sódio aquoso a 10% e secada (Na₂SO₄). O solvente foi evaporado e o produto bruto foi dissolvido em THF (200 mL). Dicarbonato de di-terc-butila (15,9 g, 72,9 mmols) foi adicionado e a mistura reacional foi refluxada durante 48 horas. A mistura reacional foi diluída em seguida com éter (400 mL) lavada com HCl a 1 M (2 x 100 mL) seguido por salmoura e secada (Na₂SO₄). O solvente foi removido, e o produto desejado foi cristalizado de 20% de acetato de etila em hexano

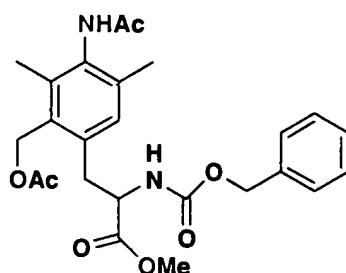
para produzir éster de terc-butila de ácido (3-hidroximetil-4-iodo-2-metil-fenil)-carbâmico (12,5 g). O filtrado foi em seguida concentrado e o produto desejado foi purificado através de cromatografia instantânea (sílica) utilizando acetato de etila a 30% para produzir 2,5 g adicionais de éster de terc-butila de ácido (3-hidroximetil-4-iodo-2-metil-fenil)-carbâmico. A uma solução agitada de éster de terc-butila de ácido 3-hidroximetil-4-iodo-2-metil-fenil)-carbâmico (14,5 g, 40 mmols) em diclorometano (150 mL) foi adicionado anidrido acético (7,5 mL, 80 mmols) e quantidade catalítica de 4-dimetilaminopiridina e agitada durante 12 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional foi em seguida extinguida com hidrogenocarbonato de sódio aquoso, salmoura e secada (Na_2SO_4). O solvente foi removido, e o produto bruto foi purificado através de cristalização de diclorometano e hexano para produzir éster de 3-*terc*-butoxicarbonilamino-6-iodo-2-metil-benzila de ácido acético (15,5 g, 94%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): em δ 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 1,50 (s, 9 H); MS (ESI) 428 (M+Na); $R_f = 1,59$.

Intermediário 55



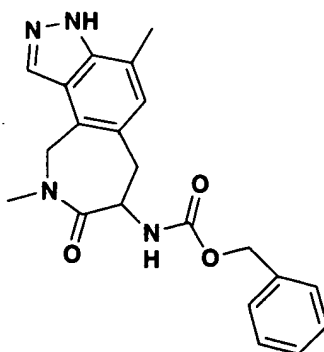
Éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-acetilamino-3,5-dimetil-fenil)-2-benziloxycarbonilamino-acrílico. De uma maneira similar a éster de dietila de ácido 2-(acetoximetil-4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-benzilideno)-succínico, éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-acetilamino-3,5-dimetil-fenil)-2-benziloxycarbonilamino-acrílico foi preparado por reação de éster de 3-acetilamino-6-iodo-2,4-dimetil-benzila de ácido acético com éster de metila de ácido 2-benziloxycarbonilamino-acrílico em 74% de rendimento. MS (ESI) 491 (M+H); $R_f = 1,87$.

Intermediário 56



Éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-acetilamino-3,5-dimetil-fenil)-2-benziloxicarbonilamino-propiónico. De uma maneira similar a éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-benzilóxi-fenil)-2-terc-butoxicarbonilamino-acrílico, éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-acetilamino-3,5-dimetil-fenil)-2-benziloxicarbonilamino-propiónico foi preparado de éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-acetilamino-3,5-dimetil-fenil)-2-benziloxicarbonilamino-acrílico (1,5 g) utilizando trifluorometanossulfonato de 1,2-bis((2R,5R)-2,5-dietilfosfolano)benzeno(ciclooctadieno)ródio (I) (25 mg) em 98% de rendimento. MS (ESI) 491 (M+H); $R_f = 1,87$.

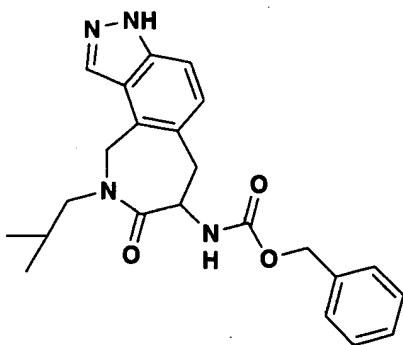
10 Intermediário 57



Éster de benzila de ácido (8-acetilamino-2,7,9-trimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)-carbâmico. De uma maneira similar a cloridrato de éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-3-metil-fenil)-propiónico, o composto do título foi preparado por hidrolisação de éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-acetilamino-3,5-dimetil-fenil)-2-benziloxicarbonilamino-propiónico (1,84 g, 3,78 mmols) com carbonato de potássio (525 mg, 3,8 mmols) em MeOH (40 mL). O álcool foi dissolvido em diclorometano (100 mL) e em seguida tratado com cloreto de metanossulfonila (0,35 mL, 4,5 mmols) e trietilamina (0,68 mL, 4,9 mmols). A mistura reacional foi agitada durante 12 horas, lavada com hidrogencarbonato de sódio aquoso, cloreto

de hidrogênio aquoso a 1,0 M e secada (Na_2SO_4). O solvente foi removido para produzir éster de metila de ácido 3-(4-acetilamino-2-clorometil-3,5-dimetil-fenil)-2-benziloxicarbonilamino-propiónico puro em produção quase quantitativa. O cloreto (480 mg, 1,08 mmol) foi tratado com solução de metilamina a 1,0 M em THF em um tubo selado durante 3 horas a 90°C . O solvente foi removido, e o produto bruto foi dissolvido em tolueno e ácido acético (0,5 mL) e refluxado durante 2 horas para produzir éster de benzila de ácido (8-acetilamino-2,7,9-trimetil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[c]azepin-4-il)-carbâmico em 68% de rendimento. Ao acetato em clorofórmio (20 mL) foi adicionado ácido acético (0,5 mL) seguido por isoamilnitrito (1,0 mL) e 18-coroa-6 (50 mg). A mistura reacional foi refluxada durante 12 horas e removido o solvente. O produto bruto foi purificado através de cromatografia instantânea utilizando acetato de etila como eluente para produzir éster de benzila de ácido (4,9-dimetil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triazacicloeppta[e]inden-7-il)-carbâmico como um produto principal em 37% de rendimento global. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): em δ 7,96 (s, 1 H), 7,35 - 7,24 (m, 5 H), 6,7 (s, 1 H), 6,43 - 6,41 (m, 1 H), 5,25 - 5,05 (m, 3 H), 4,18 - 4,10 (m, 2 H), 3,07 - 3,05 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

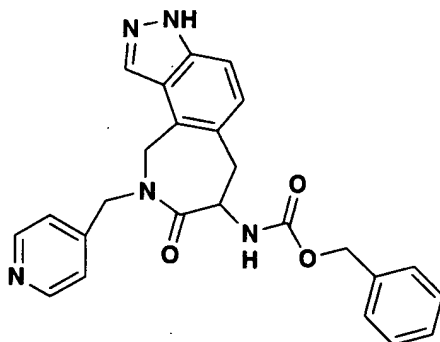
Intermediário 58



20 *Éster de benzila de ácido (9-isobutil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triazacicloeppta[e]inden-7-il)-carbâmico.* De uma maneira similar para éster de benzila de ácido [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-cicloeppta[e]inden-7-il]-carbâmico, o composto do título foi preparado por tratamento de éster de metila de ácido 2-
25 benziloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico, cloridrato com isobutilamina seguido por tratamento com ácido acético em tolueno

refluxante para produzir éster de benzila de ácido (9-isobutil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-cicloeppta[e]inden-7-il)-carbâmico em 91% de rendimento. MS (ESI) 407 (M+H); $R_f = 1,58$.

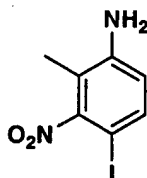
Intermediário 59



- 5 *Éster de benzila de ácido (8-oxo-9-piridin-4-ilmetil-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-cicloeppta[e]inden-7-il)-carbâmico.* De uma maneira similar a éster de benzila de ácido [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-cicloeppta[e]inden-7-il]-carbâmico, o composto do título foi preparado por tratamento de cloridrato, éster de metila de ácido 2-benziloxycarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-indazol-5-il)-propiónico com 4-(aminometil)piridina seguido por tratamento com ácido acético em tolueno refluxante para produzir éster de benzila de ácido (8-oxo-9-piridin-4-ilmetil-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-cicloeppta[e]inden-7-il)-carbâmico em 65% de rendimento.

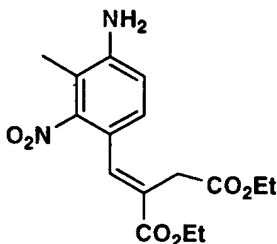
15 MS (ESI) 442 (M+H); $R_f = 1,10$.

Intermediário 60



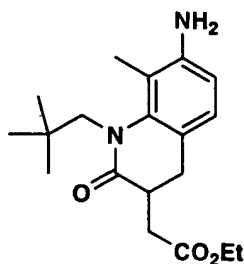
- 20 *4-Iodo-2-metil-3-nitrobenzenamina.* A uma solução bem agitada de 2-metil-3-nitroanilina (10 g, 66 mmols) em metanol (150 mL) foi adicionado hidrogencarbonato de sódio (264 mmols) seguido por solução a 1,0 M de monocloreto de iodo (72 mmols) em temperatura ambiente. Após agitação durante 1 hora, o solvente foi removido, diluído com éter, lavado com solução de tiosulfato de sódio aquosa a 10%. O solvente foi removido e o iodo-bruto foi na próxima etapa.

Intermediário 61



2-(4-Amino-3-metil-2-nitrobenzilideno)succinato de (E)-dietila. A uma solução de 4-iodo-2-metil-3-nitrobenzenamina (59 mmols) em dimetilformamida (100 mL) foi adicionado itaconato de dietila (13,2 g, 71 mmols), cloreto de tetrabutilamônio (16,4 g, 59 mmols), trietilamina (236 mmols) e acetato de paládio (675 mg, 3 mmols) sob nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida a 80 °C durante 2 horas. A mistura reacional bruta foi em seguida filtrada, diluída com éter (250 mL), lavada com água (2 X 300 mL). O produto bruto foi purificado através de cromatografia instantânea utilizando 20% de acetato de etila em hexano para produzir 8,5 g do composto do título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): em δ 7,58 (s, 1 H), 7,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 4,24 - 4,15 (m, 4 H), 3,40 (s, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,30 - 1,23 (m, 6 H).

Intermediário 62

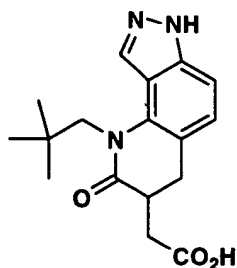


2-(7-Amino-8-metil-1-neopentil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidroquinolin-3-yl)acetato de etila. A uma solução de 2-(4-amino-3-metil-2-nitrobenzilideno)succinato de (E)-dietila (4,5 g, 13,4 mmols) em THF (100 mL) foi adicionado (Boc)₂O (16 mmols) seguido por quantidade catalítica de dimetilaminopiridina (10 mg). A mistura reacional foi aquecida em um tubo selado durante 3 horas a 100°C. A mistura reacional foi resfriada, removido solvente, diluída com éter e em seguida lavada com hidrogencarbonato de sódio aquoso (50 mL). O produto bruto foi encontrado para conter ambos os compostos protegido mono- e di-Boc. O produto bruto foi dissolvido em me-

tanol (200 mL) e foi adicionada água (150 ml) seguido por cloreto de amônio (14,3 g, 268 mmols) e pó de ferro (8,9 g, 160 mmols). A mistura reacional foi aquecida a 50 °C durante 1 hora, resfriada e em seguida filtrada sobre uma almofada de celita. O solvente foi removido, extraído com acetato de etila e em seguida lavado com salmoura e seco (Na₂SO₄). O produto bruto foi purificado através de cromatografia instantânea utilizando 30% de acetato de etila em hexano como eluente para produzir a amina. A amina (4,1 g, 10 mmols) foi dissolvida em dicloroetano (100 mL) seguida por adição de ácido acético (10 mL), trimetilacetaldéido (11 mmols) e sulfato de magnésio (5,0 g). A mistura reacional foi agitada durante 2 h e em seguida filtrada. À mistura reacional filtrada foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (2,33 g, 11 mmols) e agitação continuou durante 2 horas adicionais. A mistura reacional foi diluída com hexano (150 mL), lavada com água (2 X 100 mL), solução de NaHCO₃ aquosa e secada (Na₂SO₄). O solvente foi removido, e o produto bruto foi dissolvido em metanol (100 mL) seguido por adição de ácido acético (5 mL) e hidrogenado em uma garrafa de Parr em uma pressão de 3,51 kg/cm² de hidrogênio. O catalisador foi removido por filtragem e o solvente foi removido. O produto bruto foi dissolvido em tolueno (100 mL) seguido por adição de ácido tósico (100 mg) e cianeto de sódio (50 mg). A mistura reacional foi refluxada durante 12 horas e o produto bruto foi purificado através de cromatografia instantânea utilizando 50% de acetato de etila em hexano para produzir 2-(7-amino-8-metil-1-neopentil-2-oxo-1,2,3,4-tetraidroquinolin-3-il)acetato de etila.

MS (ESI) 333 (M+H); R_f = 1,29.

25 Intermediário 63

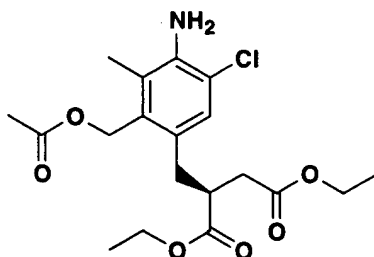


Ácido 2-(1-neopentil-2-oxo-2,3,4,7-tetraidro-1H-pirazol[3,4-h]quinolin-3-il)acético. A uma solução de 2-(7-amino-8-metil-1-neopentil-2-

oxo-1,2,3,4-tetraidroquinolin-3-il)acetato de etila (170 mg, 0,51 mmol) em tetracloreto de carbono (4,5 mL) foi adicionado ácido acético (0,5 mL) seguido por isoamilnitrito (0,04 mL) e a mistura reacional foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com diclorometano (40 mL), lavada com NaHCO₃ aquosa e secada. O solvente foi removido, e o produto bruto foi dissolvido em THF (15 mL) seguido por adição de hidróxido de lítio (43 mg, 1 mmol) e água (5 mL). Após agitação durante 12 horas o solvente foi removido, acidificado com HCl a 6 M e extraído com acetato de etila para produzir ácido 2-(1-neopentil-2-oxo-2,3,4,7-tetraidro-1H-pirazol[3,4-h]quinolin-3-il)acético.

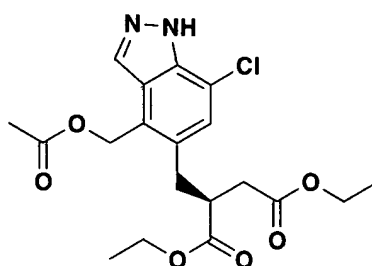
MS (ESI) 316 (M+H); R_f = 1,31.

Intermediário 64



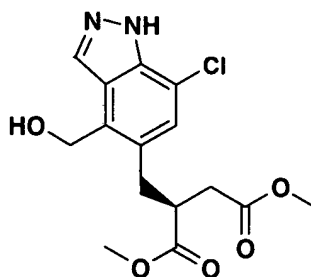
Éster de dietila de ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-5-cloro-3-metil-benzil)-succínico. Éster de dietila de ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-3-metil-benzil)-succínico (3,0 g, 8,2 mmols) foi dissolvido em acetonitrila (40 mL). A mistura foi aquecida a 60°C. N-Clorossucinimida (1,29 g, 9,7 mmols) foi adicionado à solução quente. A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 10 minutos. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente diluída com acetato de etila em seguida (20 mL). A mistura foi lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado (40 mL), e salmoura (20 mL). O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado a vácuo. A cromatografia em sílica-gel (acetato de etila - hexanos) produziu o produto desejado em 59% de rendimento como um óleo ambarino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 6,98 (s, 1H), 5,15 (d, J = 3,3, 2H), 4,09 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,39 (dd, J₁ = 4,8, J₂ = 16,5, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,20 (m, 6H). MS m/e (M-C₂H₄O₂+H)⁺ = 340,0.

Intermediário 65



Éster de dietila de ácido 2-(S)-(4-acetoximetil-7-cloro-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. Nitrito de isoamila (700 μL , 5,2 mmols), foi adicionado em gotas a uma solução gelada de éster de dietila de ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-5-cloro-3-metil-benzil)-succínico (1,91 g, 4,8 mmols) em 5% de ácido acético em tolueno (81,2 mL). A mistura agitou a 0 °C durante 45 minutos. O acetato de potássio (1,50 g, 15,3 mmols) foi adicionado à mistura. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura foi extinguida com água. A mistura foi extraída com acetato de etila (30 mL). A mistura foi lavada 2X bicarbonato de sódio aquoso saturado. O orgânico foi seco (sulfato de magnésio) filtrado e concentrado. A cromatografia em sílica-gel (acetato de etila - hexanos) produziu o produto desejado em 80% de rendimento como um óleo ambarino. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,23 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,09 (q, J = 7,0, 4H), 3,20 (dd, J_1 = 7,32, J_2 = 13,2, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,97 (dd, J_1 = 7,0, J_2 = 13,3, 1H), 2,73 (dd, J_1 = 8,4, J_2 = 16,8, 1H), 2,44 (dd, J_1 = 5,5, J_2 = 16,8, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,18 (m, 6H). MS m/e ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 411,0.

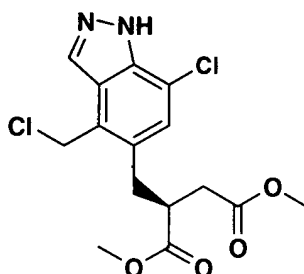
Intermediário 66



2-((7-Cloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato (S)-dimetila. Éster de dietila de ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-5-cloro-3-metil-benzil)-succínico (2,21 g, 5,4 mmols) foi convertido para o composto do título de uma maneira análoga à preparação de éster de dimetila de ácido 2-

(S)-(4-hidroximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. O material foi obtido como sólido de âmbar em 99% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 241,2.

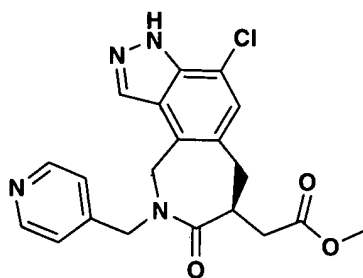
Intermediário 67



5 *2-((7-Cloro-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato (S)-dimetila.* 2-((7-Cloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato (S)-dimetila (2,0 g, 5,9 mmols) foi dissolvido em diclorometano (35 mL). Cloreto de tionila (5,0 mL) foi adicionado à mistura. A reação agitou à temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila. A mistura foi lavada duas vezes com bicarbonato de

10 sódio aquoso e uma vez com salmoura. O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado a vácuo. O composto do título foi obtido como sólido de âmbar em 89% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 359,1.

Intermediário 68



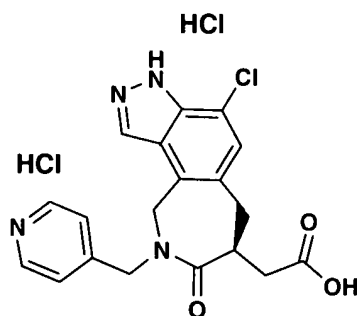
15 *2-(4-Cloro-8-oxo-9-(piridin-4-ilmetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metila.* 2-((7-Cloro-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato (S)-dimetila (120 mg, 0,33 mmol) foi dissolvido em DMF (1,0 mL). 4-Aminometilpiridina (100 µL, 1,0 mmol) foi adicionado à mistura. A reação agitou à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila. A mistura foi lavada duas

20 vezes com água e uma vez com salmoura. O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em tolueno (4 mL). Ácido acético (1 mL) foi adicionado à mistura. A reação foi a-

quecida ao refluxo durante 3,5 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e em seguida diluída com acetato de etila. O material foi lavado uma vez com água e duas vezes com bicarbonato de sódio aquoso. o material aquoso foi tornado básico com bicarbonato de sódio. Extraído novamente do aquoso duas vezes com acetato de etila. Os orgânicos combinado foram secos (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado com cromatografia em sílica-gel eluindo diclorometano e amônio a 2N em metanol. O composto do título foi obtido como sólido amarelo em 48% de rendimento.

10 MS M/e (M+H)⁺ = 399,2.

Intermediário 69

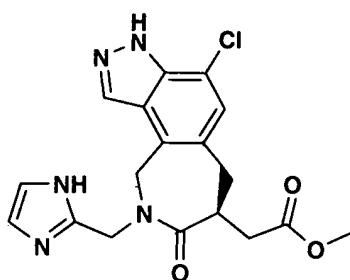


Dicloridrato de ácido (S)-2-(4-cloro-8-oxo-9-(piridin-4-ilmetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético.

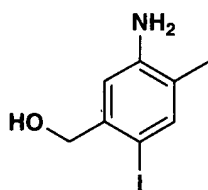
2-(4-cloro-8-oxo-9-(piridin-4-ilmetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metila (21 mg, 0,05 mmol) foi dissolvido em ácido clorídrico a 1N (1,0 mL). A reação foi aquecida a 50 °C durante 5 horas. Outro 1 mL de ácido clorídrico a 1N foi adicionado à mistura. A reação foi aquecida a 50 °C durante 17 horas. A mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi tratado com acetonitrila e em seguida o material foi concentrado. O composto do título foi obtido como sólido amarelo-escuro em 83% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 385,2.

20

Intermediário 70



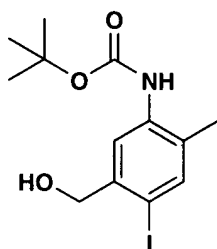
- 2-(9-((1H-Imidazol-2-il)metil)-4-cloro-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metila. 2-((7-Cloro-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato (S)-dimetila (250 mg, 0,63 mmol) e dicloridrato (1H-imidazol-2-il)metanamina (170 mg, 1,0 mmol) foram combinados e suspensos em acetonitrila (10 mL). A trietilamina (800 μ L, 5,7 mmols) foi adicionado à mistura. A reação foi aquecida ao refluxo durante 3 horas. Ácido acético (1,5 mL) foi adicionado à mistura. A reação foi aquecida ao refluxo durante 20 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e em seguida diluída com diclorometano. A mistura foi extraída duas vezes com água. A camada aquosa foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparatória. Água foi liofilizada. O resíduo restante foi passado através de uma coluna de resina de permuta de íon Dowex 1x4-200 eluindo com metanol. O composto do título foi recuperado como resíduo ambarino em 24% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 388,1.
- 15 Intermediário 71



- Álcool de 5-amino-2-iodo-4-metilbenzila. A uma solução resfriada com gelo de álcool de 3-amino-4-metilbenzila (10,0 g, 72,9 mmols) em metanol (200 mL), iodomonocloreto a 1M em diclorometano (80,0 mL, 80,0 mmols) foi adicionado em gotas durante 30 minutos. Banho gelado foi removido. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 40 minutos. A mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi tratado com diclorometano (250 mL). Os sólidos foram filtrados e lavados com diclorometano. Os sólidos foram divididos entre acetato de etila e hidróxido de sódio aquoso
- 20

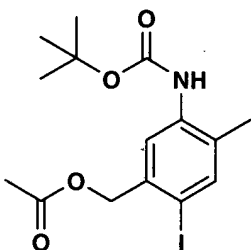
a 1N. As camadas foram divididas. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de sódio aquoso a 1N. As camadas aquosas combinadas foram extraídas de novo duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. Os extratos combinados foram secos (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados em vácuo. O produto desejado foi obtido como sólido castanho em 81% de rendimento. MS m/e $(M+H)^+ = 264$.

Intermediário 72



5-(Hidroximetil)-4-iodo-2-metilfenilcarbamato de *tert*-butila. Álcool de 5-amino-2-iodo-4-metilbenzila (4,60 g, 17,5 mmolses) foi dissolvido em tetraidrofurano (80 mL). O dicarbonato de di-*tert*-butila (5,30 g, 24,3 mmolses) foi adicionado à mistura. A reação foi aquecida a 60°C durante 20 horas. A mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica-gel eluindo acetato de etila - hexanos. O composto do título foi obtido como sólido esbranquiçado. MS m/e $(M-C_4H_8O+H)^+ = 290$.

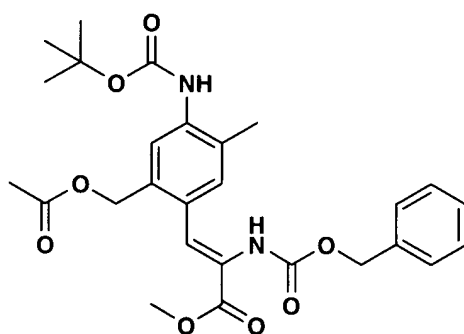
Intermediário 73



Acetato de 5-(*tert*-butoxicarbonil)-2-iodo-4-metilbenzila. 5-(Hidroximetil)-4-iodo-2-metilfenilcarbamato de *tert*-butila (4,32 g, 11,9 mmols) foi dissolvido em diclorometano (60 mL). O anidrido acético (2,6 mL, 27,6 mmols) foi adicionado à mistura seguida por acetato de potássio (2,0 g, 20,4 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura foi aquecida a 50°C e mantida durante 1 hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e em seguida diluída com diclorometano.

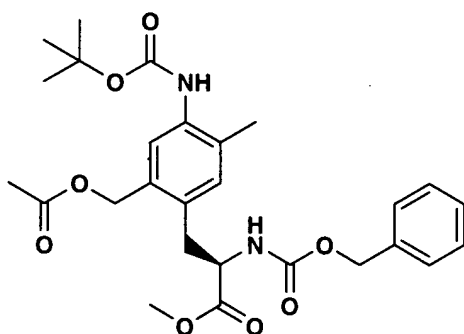
A mistura foi lavada duas vezes com água, e uma vez com bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi secada (sulfato de magnésio), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi tratado com 10% de acetato de etila - hexanos (100 mL). O material foi concentrado a vácuo. A
 5 combinação desejada foi obtida como sólido branco em 98% de rendimento. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): $\delta = 7,64$ (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Intermediário 74



Éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-terc-
 10 *butoxicarbonilamino-5-metil-fenil)-2-benziloxicarbonilamino-acrílico.* O composto do título foi preparado de uma maneira análoga à preparação de éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-fenil)-2-benziloxicarbonilamino-acrílico. O material foi obtido como um sólido branco em 65% de rendimento. MS m/e $(\text{M}+\text{H})^+ = 513$.

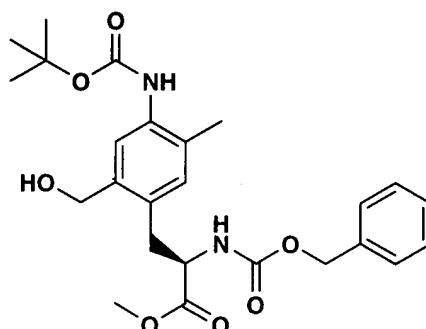
15 Intermediário 75



Éster de metila de ácido 3-(2-acetoximetil-4-terc-
 20 *butoxicarbonilamino-5-metil-fenil)-2-(R)-benziloxicarbonilamino-propiónico.* O composto do título foi preparado de uma maneira análoga à preparação de éster de dietila de ácido 2-(S)-(acetoximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-benzil)-succínico. O material foi obtido como óleo incolor claro em 99%

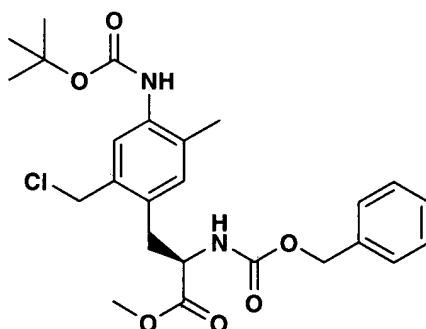
de rendimento. MS m/e (M-H)⁻ = 513.

Intermediário 76



5 *Éster de metila de ácido 3-(2-hidroximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-5-metil-fenil)-2-(R)-benziloxicarbonilamino-propiãoico.* O composto do título foi obtido de uma maneira análoga à preparação de éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(4-terc-butoxicarbonilamino-2-hidroximetil-3-metil-fenil)-propiãoico. O material foi obtido como sólido branco em 94% de rendimento.

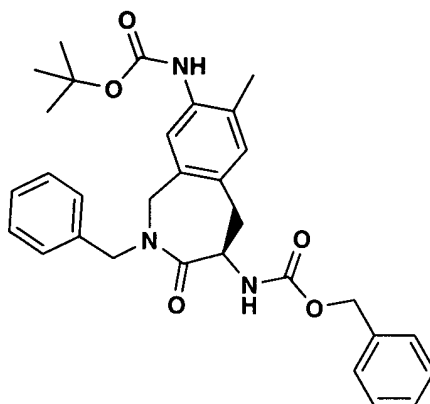
Intermediário 77



10 *Éster de metila de ácido 3-(2-clorometil-4-terc-butoxicarbonilamino-5-metil-fenil)-2-(R)-benziloxicarbonilamino-propiãoico.*
 Éster de metila de ácido 3-(2-hidroximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-5-metil-fenil)-2-(R)-benziloxicarbonilamino-propiãoico (510 mg, 1,1 mmol) foi dissolvido em diclorometano (5 mL). A trietilamina (250 µL, 1,8 mmol) foi adicionada à mistura seguida por cloreto de metanossulfonila (100 µL, 1,3 mmol).
 15 A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura foi diluída em seguida com diclorometano lavada uma vez com água, duas vezes com ácido clorídrico a 1N, e uma vez com salmoura. Os orgânicos foram secos (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados em vácuo.
 20 O composto do título foi obtido como sólido branco em 91% de rendimento.

MS m/e (M+H)⁺ = 491.

Intermediário 78



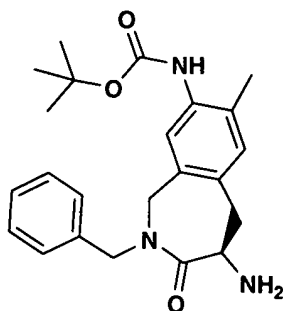
8-*tert*-Butoxicarbonilamido-2-benzil-7-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[*c*]azepin-4-ilcarbamato de (*R*)-benzila. Éster de metila de

5 ácido 3-(2-clorometil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-metil-fenil)-2-(*R*)-benziloxycarbonilamino-propiónico (335 mg, 0,72 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (10 mL). O carbonato de potássio (220 mg, 1,6 mmol) foi adicionado à mistura seguido por benzilamina (150 µL, 1,4 mmol). A reação foi aquecida ao refluxo durante 4,5 horas. A mistura foi resfriada à temperatura

10 ambiente. A mistura foi filtrada sobre celita. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em tolueno (15 mL). O Ácido acético (100 µL) foi adicionado à mistura. A reação foi aquecida ao refluxo durante 3 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica-gel eluindo acetato de etila -

15 hexanos. O composto do título foi obtido como óleo incolor claro em 81% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 530.

Intermediário 79

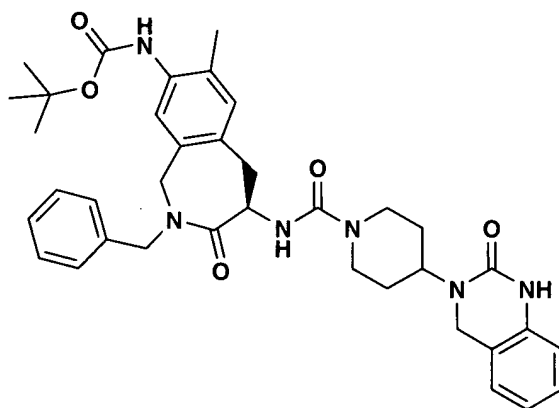


4-Amino-2-benzil-7-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[*c*]azepin-8-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butila. 8-*tert*-Butoxicarbonilamido-

2-benzil-7-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[c]azepin-4-ilcarbamato de (R)-benzila (305 mg, 0,58 mmol) foi dissolvido em metanol. Uma quantidade catalítica de paládio sobre carbono a 10% foi adicionada à mistura. A reação foi colocada em um mecanismo Parr sob 3,51 kg/cm² de gás de hidrogênio.

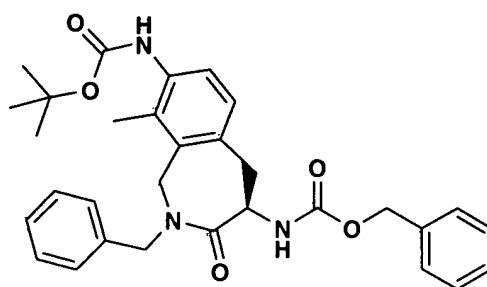
- 5 A reação agitou à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi removida do mecanismo. Catalisador foi filtrado. O filtrado foi concentrado a vácuo. O composto do título foi obtido como óleo incolor claro em 97% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 396.

Intermediário 80



- 10 *2-Benzil-7-metil-3-oxo-4-(4-(2-oxo-1,2-diidroquinazolin-3(4H)-il)piperidina-1-carboxamido)-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilcarbamato de (R)-terc-butila.* 4-Amino-2-benzil-7-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilcarbamato de (R)-terc-butila (155 mg, 0,39 mmol) foi dissolvido em diclorometano (10 mL). Bicarbonato de sódio aquoso (10 mL) foi adicionado à mistura. Uma solução de fosgênio a 20% em tolueno (230 µL, 0,43 mmol) foi adicionada à mistura sob agitação vigorosa.
- 15 A reação agitou à temperatura ambiente durante 20 minutos. Acetato de 4-(2-oxo-1,4-diidro-2H-quinazolin-3-il)piperidina (140 mg, 0,48 mmol) foi adicionado à mistura. A reação agitou à temperatura ambiente durante 1 hora.
- 20 As camadas de reação foram divididas. A camada orgânica foi lavada sucessivamente com ácido clorídrico a 1N e salmoura. O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado a vácuo. O composto do título foi obtido como sólido esbranquiçado em 94% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 653.

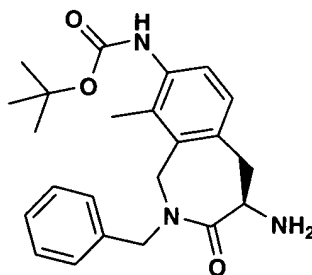
- 25 Intermediário 81



8-*tert*-Butoxicarbonilamido-2-benzil-9-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[c]azepin-4-ilcarbamato de (*R*)-benzila. Éster de metila de ácido 3-(2-clorometil-4-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-fenil)-2-(*R*)-benziloxycarbonilamino-propiónico foi reagido de uma maneira análoga à

5 preparação de 8-*tert*-butoxicarbonilamido-2-benzil-7-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[c]azepin-4-ilcarbamato de (*R*)-benzila. O composto do título foi obtido como sólido branco em 78% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 530.

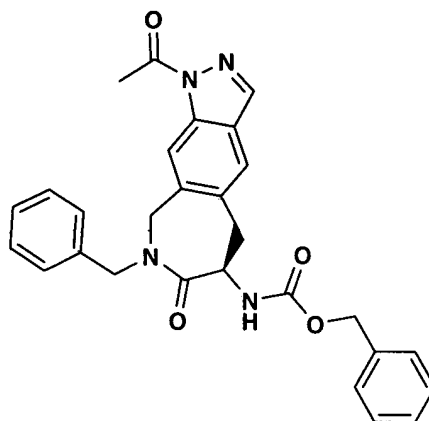
Intermediário 82



10 4-Amino-2-benzil-9-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butila. 8-*tert*-Butoxicarbonilamido-2-benzil-9-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[c]azepin-4-ilcarbamato de (*R*)-benzila foi reagido de uma maneira análoga à preparação de 4-amino-2-benzil-7-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[c]azepin-8-ilcarbamato de

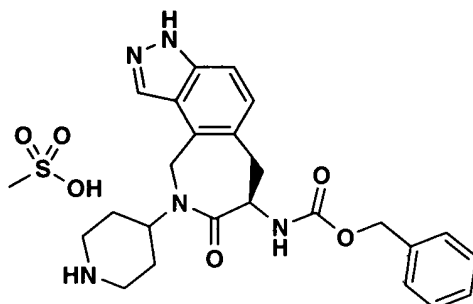
15 (*R*)-*tert*-butila. O composto do título foi obtido como óleo incolor claro em 99% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 340.

Intermediário 83



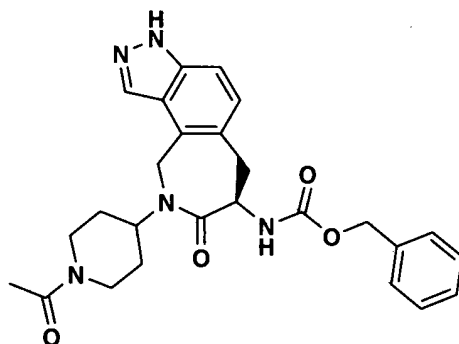
1-Acetil-8-benzil-7-oxo-1,5,6,7,8,9-hexaidroazepino[4,3-f]indazol-6-ilcarbamato de (R)-benzila. Éster de metila de ácido 3-(2-clorometil-4-terc-
 butoxicarbonilamino-5-metil-fenil)-2-(R)-benziloxicarbonilamino-propiónico
 (160 mg, 0,33 mmol) foi dissolvido em diclorometano (3 mL). Ácido trifluoro-
 5 acético (1 mL) foi adicionado à mistura. A reação foi agitada em temperatura
 ambiente durante 45 minutos. A mistura foi concentrada em um óleo amarelo.
 O resíduo foi dissolvido em clorofórmio (3 mL). Ácido acético (100 µL) foi
 adicionado à mistura seguido por nitrito de isoamila (50 µL, 0,37 mmol) em
 seguida acetato de potássio (65 mg, 0,66 mmol). A reação foi aquecida ao
 10 refluxo durante 30 minutos. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e
 em seguida diluída com diclorometano. A mistura foi lavada uma vez com
 água, e duas vezes com bicarbonato de sódio aquoso. Os orgânicos foram
 secos (sulfato de magnésio), filtrados e concentrados em vácuo. O Resíduo
 foi dissolvido em acetonitrila (3 mL). A benzilamina (100 µL, 0,92 mmol) foi
 15 adicionada à mistura seguida por carbonato de potássio (50 mg, 0,36 mmol).
 A reação foi aquecida ao refluxo durante 1 hora. A mistura foi resfriada à
 temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados. O filtrado foi concentrado
 a vácuo. O resíduo foi tratado com tolueno (3 mL) e ácido acético (100 µL).
 A reação foi aquecida ao refluxo durante 1 hora. A mistura foi resfriada à
 20 temperatura ambiente. Anidrido acético (1 mL) foi adicionado à mistura. A
 reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi
 concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica-gel
 eluindo acetato de etila - hexanos. O composto do título foi obtido como óleo
 de âmbar em 27% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 483.

Intermediário 84



Metanossulfonato de 8-oxo-9-(piperidin-4-il)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-ilcarbamato de (R)-benzila. Éster de terci-
 butila de ácido 4-(7-(R)-benziloxicarbonilamino-8-oxo-6,7,8,10-tetraidro-3H-
 5 2,3,9-triaza-cicloeppta[e]inden-9-il)-piperidina-1-carboxílico (100 mg, 0,19
 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2 mL). O anisol (100 μ L, 0,92 mmol)
 foi adicionado à mistura seguido por ácido metanossulfônico (200 μ L). A re-
 ação agitou à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi diluí-
 da com éter de dietila, e a mistura agitou à temperatura ambiente durante 30
 10 minutos. Os solventes foram decantados. O resíduo foi seco em vácuo. O
 composto do título foi obtido como óleo escuro em produção quantitativa.
 MS m/e (M+H)⁺ = 434.

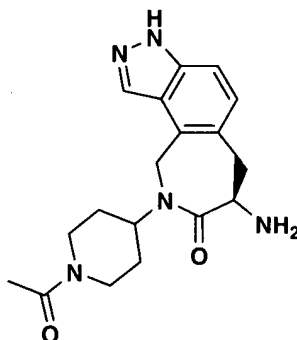
Intermediário 85



9-(1-Acetilpiperidin-4-il)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-
 15 e]indazol-7-ilcarbamato de (R)-benzila. Metanossulfonato de 8-oxo-9-
 (piperidin-4-il)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-ilcarbamato de
 (R)-benzila (100 mg, 0,19 mmol) foi dissolvido em uma mistura de dicloro-
 metano (4 mL) e trietilamina (500 μ L, 3,6 mmols). Anidrido acético (500 μ L,
 5,3 mmols) foi adicionado à mistura. A reação agitou durante a noite em
 20 temperatura ambiente. A mistura reacional foi lavada 1x água, 2x ácido clo-

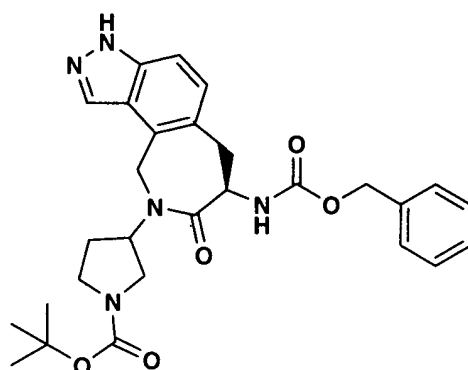
rídrico a 1N, 2x hidróxido de sódio a 1N, e 1x salmoura sucessivamente. O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), e filtrado. O filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi tratado com metanol (3 mL). O carbonato de potássio (40 mg, 0,29 mmol) foi adicionado à mistura. A reação agitou à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi extinguida com ácido clorídrico a 1N (6 mL). O metanol foi removido da mistura em vácuo. A mistura restante aquosa foi tornada básica com bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi secada (sulfato de magnésio), filtrada e concentrada. O composto do título foi obtido como sólido amarelo em 43% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 476.

Intermediário 86



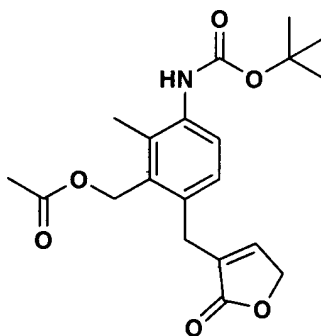
Metanossulfonato de (R)-9-(1-acetilpiperidin-4-il)-7-amino-6,7,9,10-tetraidrozepino[3,4-e]indazol-8-(3H)-ona. 9-(1-acetilpiperidin-4-il)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidrozepino[3,4-e]indazol-7-ilcarbamato de (R)-benzila (38 mg, 0,08 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1 mL). Anisol (30 µL, 0,27 mmol) foi adicionado à mistura seguido por ácido metanossulfônico (250 µL). A reação agitou à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi diluída com éter de dietila. A mistura sentou-se em temperatura ambiente durante 30 minutos. Os solventes foram decantados. O resíduo restante foi seco em vácuo. O composto do título foi obtido como óleo escuro em produção quantitativa. MS m/e (M+H)⁺ = 342.

Intermediário 87



3-((R)-7-(Benziloxicarbonil)-8-oxo-7,8-dihydroazepino[3,4-
 e]indazol-9(3H,6H,10H)-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila. Cloridrato
 de éster de metila de ácido 2-(R)-benziloxicarbonilamino-3-(4-clorometil-1H-
 indazol-5-il)-propiónico (150 mg, 0,31 mmol) e R,S-3-amino-1-N-Boc-
 5 pirrolidina (90 μ L, 0,48 mmol) foram reagidos de uma maneira análoga à
 preparação de éster de metila de ácido [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-
 3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]-acético. O com-
 posto do título foi obtido sem purificação como espuma escura em 96% de
 rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 342.

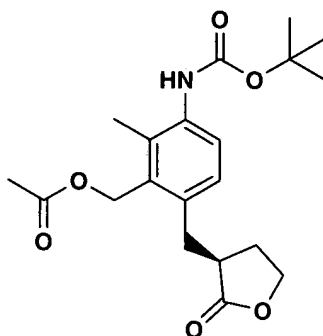
10 Intermediário 88



Acetato de 3-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-6-((2-oxo-2,5-
 diidrofuran-3-il)metil)benzila. Ester de 3-terc-butoxicarbonilamino-6-iodo-2-
 metil-benzila de ácido acético (575 mg, 1,4 mmol) foi dissolvido em *N,N*-
 dimetilformamida (2,5 mL). \square Metileno- \square -(butirolactona (190 μ L, 2,2 mmols)
 15 foi adicionado à mistura seguido por acetato de potássio (420 mg, 4,3
 mmols), e em seguida acetato de paládio (II) (16 mg, 0,07 mmol). A mistura
 reacional foi aquecida a 80°C durante 26 horas. A mistura foi resfriada à
 temperatura ambiente e dividida entre acetato de etila e bicarbonato de só-
 dio aquoso. As camadas foram separadas. A camada orgânica foi secada

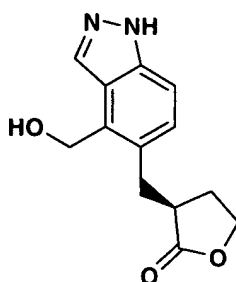
(sulfato de magnésio), filtrada e concentrada em vácuo. A cromatografia em sílica-gel produziu o composto do título como sólido esbranquiçado em 54% de rendimento. MS m/e (M-H)⁻ = 374.

Intermediário 89



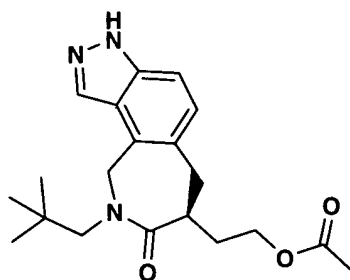
- 5 *Acetato de (S)-3-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-6-((2-oxo-tetraidrofuran-3-il)metil)benzila.* Acetato de 3-(terc-butoxicarbonil)-2-metil-6-((2-oxo-2,5-diidrofuran-3-il)metil)benzila (280 mg, 0,75 mmol) foi dissolvido em uma mistura de acetato de etila (10 mL) e metanol (10 mL). Uma quantidade catalítica de tetrafluoroborato de (-)-1,2-bis((2R,5R)-
- 10 dietilfosfolano)benzeno(ciclooctadieno)ródio (I) foi adicionado à mistura. O vaso de reação foi colocado em um mecanismo Parr e carregado com 3,51 kg/cm² de gás de hidrogênio. A reação agitou a temperatura ambiente durante 16 horas. Uma porção fresca de tetrafluoroborato (-)-1,2-bis((2R,5R)-
- 15 vaso de reação foi carregado com 3,51 kg/cm² de gás de hidrogênio. Reação agitou a temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura reacional foi concentrada em vácuo. O resíduo foi transferido por meio de um tampão de sílica-gel eluindo 80% acetato de etila-hexanos. O filtrado foi concentrado a
- 20 rendimento. MS m/e (M-H)⁻ = 376.

Intermediário 90



(S)-3-((4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)-diidrofuran-2(3H)-ona. Acetato de (S)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-2-metil-6-((2-oxo-tetraidrofuran-3-il)metil)benzila (190 mg, 0,50 mmol) foi dissolvido em diclorometano (4 mL). Ácido trifluoroacético (1 mL) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi diluída com diclorometano e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio (5 mL). Ácido acético (250 (L) foi adicionado à mistura seguido por nitrito de isoamila (80 μ L, 0,60 mmol). A reação agitou a temperatura ambiente durante 20 minutos. O acetato de potássio (400 mg, 4,1 mmol) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi diluída com diclorometano. A mistura foi lavada sucessivamente 1x com água, 2x com bicarbonato de sódio aquoso. A camada orgânica foi secada (sulfato de magnésio), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol (5 mL). O carbonato de potássio (120 mg, 0,87 mmol) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi extinguida com ácido clorídrico a 1N. O metanol foi removido da mistura em vácuo. O restante aquoso foi extraído 2x com éter de dietila, feito básico com bicarbonato de sódio, e em seguida extraído 2x com éter de dietila. Os extratos combinados foram secos (sulfato de magnésio), filtrados, e concentrados em vácuo. O composto do título foi obtido como óleo ambarino em 73% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 247.

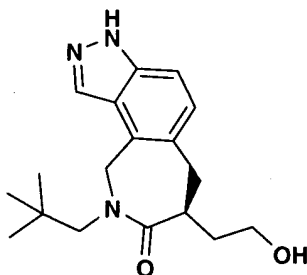
Intermediário 91



Acetato de (S)-2-(9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)etial. (S)-3-((4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)-diidrofuran-2(3H)-ona (70 mg, 0,28 mmol), foi dissolvido em diclorometano (1,5 mL). O cloreto de tionila (500 μ L) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 45 minutos. A mistura foi

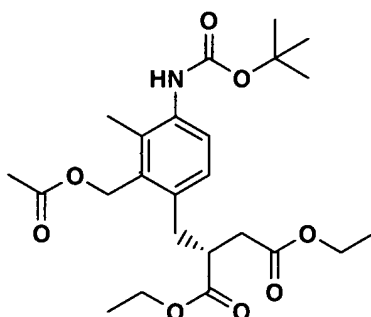
concentrada. O resíduo foi tratado com diclorometano e re-concentrado. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (3 mL). O carbonato de potássio (150 mg, 1,1 mmol) foi adicionado à mistura seguido por neopentilamina (100 mL, 0,85 mmol). A mistura foi aquecida ao refluxo durante 45 minutos. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e foi filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em tolueno (5 mL). O ácido acético (200 mL) foi adicionado à mistura. A reação foi aquecida ao refluxo durante 5,5 horas. A mistura foi concentrada em vácuo. A purificação de HPLC preparatória produziu o composto do título como sólido amarelo em 19% de rendimento. MS m/e (M-H)⁻ = 356.

Intermediário 92



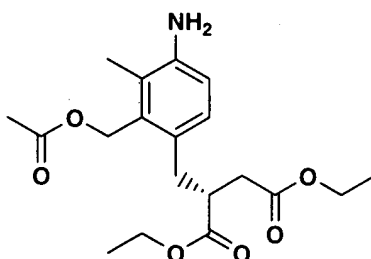
(S)-7-(2-hidroxietyl)-9-neopentil-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Acetato de (S)-2-(9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)etila (18 mg, 0,05 mmol) foi dissolvido em metanol (1 mL). O carbonato de potássio (20 mg, 0,14 mmol) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 1 hora. A Resina de permuta de íons Amberlite IRC-50 foi adicionada à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 15 minutos. A mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo. O composto do título foi obtido como resíduo amarelo em 94% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 316.

Intermediário 93



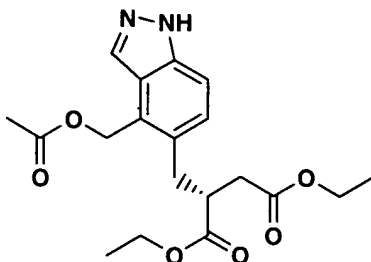
Éster de dietila de ácido 2-(R)-(acetoximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-benzil)-succínico. Éster de dietila de ácido de 2-(S)-(acetoximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-benzilideno)-succínico (700 mg, 1,5 mmol) foi hidrogenado de uma maneira análoga à preparação de éster de dietila de ácido 2-(S)-(acetoximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-benzil)-succínico utilizando-se sulfonato de trifluorometano (+)-1,2-bis((2S,5S)-dietilfosfolano)benzeno(ciclooctadieno)ródio(I) como o catalisador. A cromatografia em sílica-gel produziu o composto do título como óleo ligeiramente colorido em 75% de rendimento. MS m/e (M-H)⁻ = 464,0.

10 Intermediário 94



Éster de dietila de ácido 2-(R)-(2-acetoximetil-4-amino-3-metil-benzil)-succínico. Ácido trifluoroacético (2,5 mL) foi adicionado a uma solução de éster de dietila de ácido 2-(R)-(acetoximetil-4-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-benzil)-succínico (525 mg, 1,1 mmol) em diclorometano (10 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi tratado com bicarbonato de sódio aquoso e extraído com acetato de etila (2x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de magnésio), filtradas e concentradas em vácuo. O composto do título foi obtido como óleo ambarino em 99% de rendimento. MS m/e (M-C₂H₄O₂+H)⁺ = 306,1.

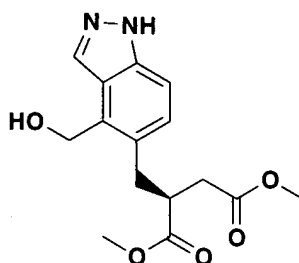
20 Intermediário 95



Éster de dietila de ácido 2-(R)-(4-acetoximetil-1H-indazol-5-

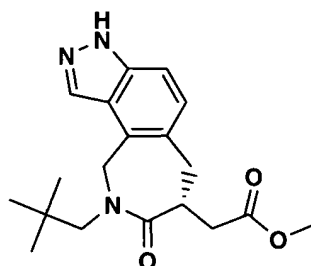
ilmetil)-succínico. Nitrito de isoamila (170 mL, 1,3 mmol) foi adicionado em gotas a uma solução esfriada (banho de gelo de água) de éster de dietila de ácido 2-(R)-(2-acetoximetil-4-amino-3-metil-benzil)-succínico em 5% de ácido acético-clorofórmio (5 mL). A mistura foi agitada a 0°C durante 1,5 hora.

- 5 A mistura foi diluída com diclorometano (20 mL) e em seguida lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (2 X 20 mL). O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado a vácuo. O composto do título foi obtido como óleo ambarino em 99% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 377,1.
Intermediário 96



- 10 *Éster de dimetila de ácido 2-(R)-(4-hidroxi-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico*. Carbonato de potássio (380 mg, 2,7 mmols) foi adicionado a uma solução de éster de dietila de ácido 2-(R)-(4-acetoximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (420 mg, 1,1 mmol) em metanol (10 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi extinguida
15 com ácido clorídrico a 1N. O metanol foi removido da mistura em vácuo. O restante aquoso feito básico com bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila (2 X 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com água (20 mL) e salmoura (20 mL). O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado a vácuo. O
20 composto do título foi obtido como óleo ambarino em 92% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 307,1.

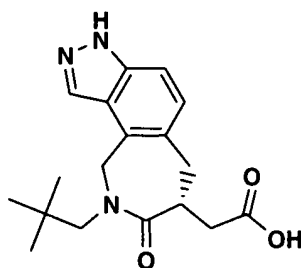
Intermediário 97



Éster de metila de ácido [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-

3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-cicloeppta[e]inden-7-il]-acético. Cloreto de tionila (2 mL) foi adicionado a uma solução de éster de dimetila de ácido 2-(R)-(4-hidroximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (280 mg, 0,91 mmol) em diclorometano (4 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi diluída com diclorometano e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi suspenso em acetonitrila (5 mL). O carbonato de potássio (300 mg, 2,2 mmols) foi adicionado à mistura seguido por neopentilamina (250 mi L, 2,1 mmols). A reação foi aquecida ao refluxo durante 30 minutos. Neopentilamina (150 mi L, 1,3 mmol) foi adicionada à mistura. A reação foi aquecida ao refluxo durante 20 minutos. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e foi filtrada. O filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em tolueno (5 mL). Ácido acético (300 \square L) foi adicionado à mistura. A reação foi aquecida ao refluxo durante 16 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A mistura foi lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso (2x), água, e salmoura. A camada orgânica foi secada (sulfato de magnésio), filtrada e concentrada em vácuo. A cromatografia em sílica-gel produziu o composto do título como óleo ambarino em 29% de rendimento. MS m/e (M-H)⁻ = 342,1.

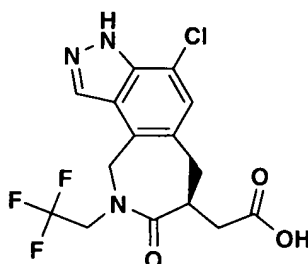
20 Intermediário 98



Ácido [9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-cicloeppta[e]inden-7-il]-acético. Monoidrato de hidróxido de lítio (31 mg, 0,74 mmol) foi adicionado a uma solução de éster de metila de ácido 9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(R)-cicloeppta[e]inden-7-il]-acético (90 mg, 0,26 mmol) em metanol (2,5 mL), tetraidrofurano (2 mL) e água (2,5 mL). A mistura reacional foi aquecida a 50 $^{\circ}$ C durante 1,5 hora. Os solventes orgânicos foram removidos da mistura em

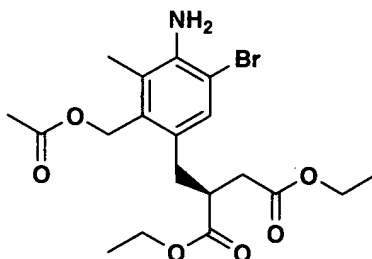
vácuo. o material aquoso restante foi neutralizado com ácido clorídrico a 1 N (730 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2 X 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL) e em seguida secadas (sulfato de magnésio), filtradas e concentradas em vácuo. O composto do título foi obtido como sólido âmbar em 88% de rendimento. MS m/e (M-H)⁻ = 328,1.

Intermediário 99



Ácido [4-cloro-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-cicloep[e]inden-7-il]. Éster de dietila de ácido 2-(S)-(4-acetoximetil-7-cloro-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (530 mg, 1,48 mmol) e 2,2,2-trifluoroetilamina (1 mL, 12,5 mmols) foi reagido seguindo o esquema de reação e procedimentos análogo à preparação de Ácido [4-cloro-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloep[e]inden-7-il]-acético. O composto do título foi obtido como sólido branco em 20% de rendimento. MS m/e (M-H)⁻ = 374,0.

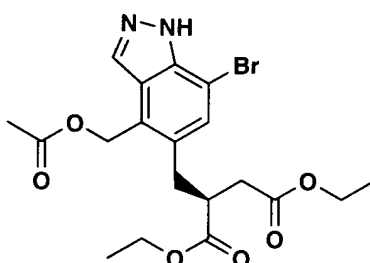
Intermediário 100



Éster de dietila de ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-5-bromo-3-metil-benzil)-succínico. Éster de dietila de ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-3-metil-benzil)-succínico (7,6 g, 21 mmols) foi dissolvido em ácido acético (100 mL). Acetato de sódio (4,2 g, 51 mmols) foi adicionado à solução. O vaso de reação foi colocado em um banho de água fresca para controlar o exoterma da reação. O bromo (1,1 mL, 22 mmols) foi adicionado à

mistura em uma porção. A reação agitou a temperatura ambiente durante 10 minutos. A mistura foi despejada em solução de tiosulfato de sódio aquosa a 1N (400 mL). O material foi extraído duas vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada sucessivamente com água e salmoura. O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e concentrado a vácuo. A cromatografia em sílica-gel (acetato de etila-hexanos) produziu o produto desejado em 77% de rendimento como um óleo ambarino. MS m/e (M-H)⁻ = 440,0, 442,0.

Intermediário 101

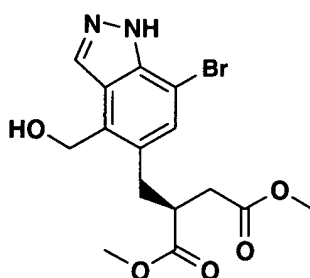


10 *Éster de dietila de ácido 2-(S)-(4-acetoximetil-7-bromo-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico*. Nitrito de isoamila (2,3 mL, 17 mmols), foi adicionado em gotas a uma solução gelada de éster de etila de ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-5-bromo-3-metil-benzil)-succínico (7,14 g, 16 mmols) em 5% ácido acético em tolueno (280 mL). A mistura agitou a 0°C durante

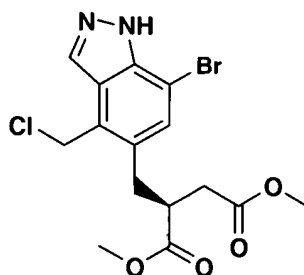
15 40 minutos. O acetato de potássio (4,00 g, 41 mmols) foi adicionado à mistura. A mistura foi aquecida lentamente em temperatura ambiente. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura foi lavada duas vezes com água e uma vez com salmoura. O orgânico foi seco (sulfato de magnésio) filtrado e concentrado. A cromatografia em sílica-gel (acetato de etila-hexanos) produziu o produto desejado em 77% de rendimento como um óleo ambarino. MS m/e (M+H)⁺ = 455,0, 457,0.

20

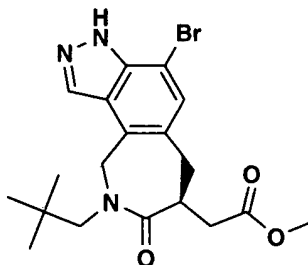
Intermediário 102



2-((7-Bromo-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato (S)-
 dimetila. Éster de dietila de ácido 2-(S)-(2-acetoximetil-4-amino-5-bromo-3-
 metil-benzil)-succínico (2,78 g, 6,1 mmols) foi convertido para o composto do
 título de uma maneira análoga à preparação de éster de dimetila de ácido 2-
 5 (S)-(4-hidroximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. O material foi obtido como
 sólido de âmbar em 96% de rendimento. MS m/e (M-H)⁻ = 383,0, 385,0.
 Intermediário 103



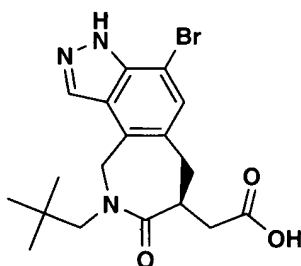
2-((7-Bromo-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-
 dimetila. 2-((7-bromo-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-
 10 dimetila (2,25 g, 5,8 mmols) foi dissolvido em cloreto de tionila a 2M em di-
 clorometano (42 mL, 84 mmols). A reação agitou a temperatura ambiente
 durante 2,0 horas. A mistura foi concentrada. O resíduo foi tratado com tolu-
 eno e em seguida concentrado por meio de "roto-vap". O resíduo foi dissol-
 vido em acetato de etila. A mistura foi lavada duas vezes com bicarbonato
 15 de sódio aquoso. O orgânico foi seco (sulfato de magnésio), filtrado e con-
 centrado a vácuo. O composto do título foi obtido como sólido de âmbar em
 99% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 404,9, 403,0, 406,9,
 Intermediário 104



Éster de metila de ácido 4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-
 20 3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloep[et]inden-7-il]-acético. 2-((7-
 Bromo-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetila (860 mg,
 2,1 mmols) foi dissolvido em acetonitrila (50 mL). Carbonato de potássio

(625 mg, 4,5 mmols) foi adicionado à mistura seguida por neopentilamina (800 mi L, 6,78 mmols). A mistura foi aquecida ao refluxo e mantida sob agitação durante 1,5 hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada sobre celita. O filtrado foi concentrado por meio de "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em uma mistura de tolueno (50 mL) e ácido acético (3 mL). A mistura foi aquecida ao refluxo e mantida sob agitação durante 37 horas. A mistura concentrou por "roto-vap". A cromatografia em sílica-gel (acetato de etila-hexanos) produziu o composto do título como sólido castanho em 75% de rendimento. MS m/e (M-H)⁺ = 420,0, 422,0.

10 Intermediário 105

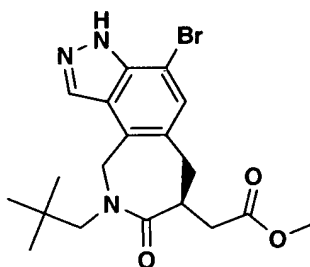


Ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-

hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloepa[e]inden-7-il]-acético. Éster de metila de ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-

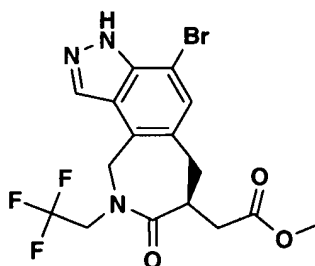
15 triaza-(S)-cicloepa[e]inden-7-il]-acético (160 mg, 0,38 mmol) foi dissolvido em uma mistura de tetraidrofurano (5,0 mL) e metanol (5,0 mL). Água (5,0 mL) foi adicionada à mistura seguida por monidrato de hidróxido de lítio (41 mg, 0,98 mmol). A mistura foi aquecida a 50°C e foi mantida sob agitação durante 5 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. Os solventes orgânicos foram removidos da mistura em vácuo. O restante aquoso foi diluído com água e em seguida tornado neutro com 1 mL de ácido clorídrico a 1 N. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi secada (sulfato de magnésio), filtrada e concentrada até secura. O composto do título foi obtido como sólido castanho em produção quantitativa. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 0,77 (s, 9 H) 2,31 - 2,60 (m, 3 H) 2,91 (dd, J = 16,47, 8,42 Hz, 1 H) 2,98 - 3,05 (m, 1 H) 3,09 (d, J = 13,54 Hz, 1 H) 3,47 (d, J = 13,91 Hz, 1 H) 3,71 - 3,89 (m, 1 H) 4,39 (d, J = 17,20 Hz, 1 H) 5,30 (d, J = 17,20 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H).

Intermediário 106



Éster de metila de ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloepa[e]inden-7-il]-acético. 2-((7-Bromo-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetila (860 mg, 5 2,1 mmols) foi dissolvido em acetonitrila (50 mL). Carbonato de potássio (625 mg, 4,5 mmols) foi adicionado à mistura seguido por neopentilamina (800 μ L, 6,78 mmols). A mistura foi aquecida ao refluxo e mantida sob agitação durante 1,5 hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada sobre celita. O filtrado foi concentrado por meio de "roto-vap". 10 O resíduo foi dissolvido em uma mistura de tolueno (50 mL) e ácido acético (3 mL). A mistura foi aquecida ao refluxo e mantida sob agitação durante 37 horas. A mistura concentrou por "roto-vap". A cromatografia em sílica-gel (acetato de etila-hexanos) produziu o composto do título como sólido castanho em 75% de rendimento. MS m/e (M-H)⁻ = 420,0, 422,0.

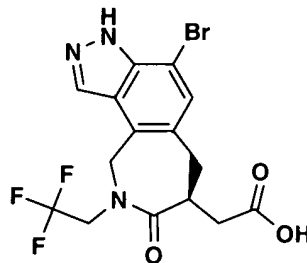
15 Intermediário 107



Éster de metila de ácido [4-bromo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-cicloepa[e]inden-7-il]acético. Éster de metila de ácido 2-(S)-(4-clorometil-7-bromo-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (325 mg, 0,81 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (10 mL). O carbonato de potássio (310 mg, 2,2 mmols) foi adicionado à mistura com 2,2,2-trifluoroetilamina (1,2 mL, 15 mmols). A mistura foi aquecida a 60°C e foi mantida sob agitação durante 15 horas. A mistura foi resfriada à temperatu-

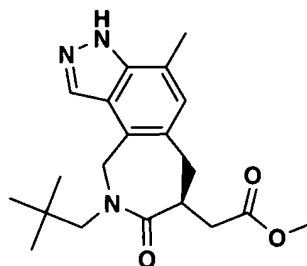
ra ambiente. A mistura foi filtrada sobre celita. O filtrado foi concentrado por meio de "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em uma mistura de tolueno (10 mL) e ácido acético (600 L). A mistura foi aquecida ao refluxo e mantida sob agitação durante 22 horas. A mistura foi concentrada por meio de "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em acetato de etila. O material foi lavado sucessivamente com água e bicarbonato de sódio aquoso. A fase orgânica foi secada (sulfato de magnésio), filtrada e concentrada até secura. O composto do título foi obtido como resíduo ambarino em 74% de rendimento. MS m/e (M-H)⁻ = 431,9, 433,9.

10 Intermediário 108



Ácido [4-bromo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético. Éster de metila de ácido [4-bromo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético (250 mg, 0,58 mmol) foi reagido de uma maneira análoga à preparação de ácido 4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. O composto do título foi obtido como sólido amarelo-claro em produção quantitativa. MS m/e (M-H)⁻ = 417,9, 419,9.

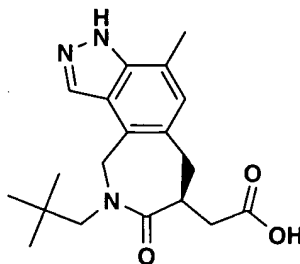
Intermediário 109



20 Éster de metila de ácido [4-metil-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. Éster de metila de ácido 4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-

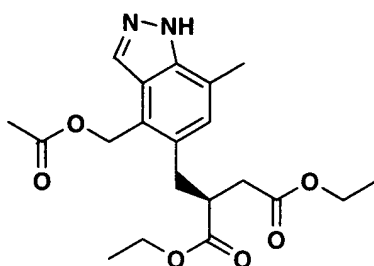
2,3,9-triaza-(S)-cicloep[*e*]inden-7-il]-acético (110 mg, 0,26 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (1,0 mL). Gás de nitrogênio foi borbulhado através de uma mistura durante 5 minutos. Tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (6,0 mg, 0,01 mmol) foi adicionado à mistura seguido por tetrametilestanho (100 µL, 0,72 mmol). O vaso de reação foi estimulado com gás de nitrogênio e em seguida foi lacrado. A reação foi submetida ao aquecimento de micro-onda a 175°C durante 35 minutos. A mistura foi diluída com acetato de etila. O material foi lavado sucessivamente com água e salmoura. A cromatografia em sílica-gel (acetato de etila-hexanos) produziu o composto do título como sólido branco em 83% de rendimento. MS *m/e* (M+H)⁺ = 358,2.

Intermediário 110

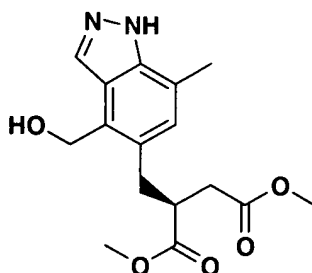


Ácido 4-metil-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloep[*e*]inden-7-il]-acético. Éster de metila de ácido 4-metil-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloep[*e*]inden-7-il]-acético (70 mg, 196 µmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (2,0 mL). O metanol (2,0 mL) foi adicionado à mistura seguido por água (2,0 mL) e em seguida hidrato de hidróxido de lítio (20 mg, 477 µmol). A reação foi aquecida a 50°C e foi mantida sob agitação durante 1,5 hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. Os solventes orgânicos foram removidos da mistura por meio de "roto-vap". O restante aquoso foi diluído com água e em seguida neutralizado com ácido clorídrico a 1N (500 µL). A mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila. Os orgânicos de MgSO₄ foram secos, filtrados e em seguida concentrados até *secura*. O composto do título foi obtido como sólido branco em 95% de rendimento. MS *m/e* (M-H)⁻ = 342,2.

Intermediário 111

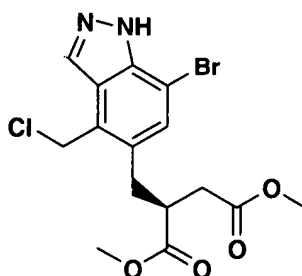


Éster de dietila de ácido 2-(S)-(4-acetoximetil-7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. Éster de dietila de ácido 2-(S)-(4-acetoximetil-7-bromo-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (350 mg, 0,77 mmol) e tetrametilestanho (150 μ L, 1,1 mmol) foi reagido de uma maneira análoga à preparação de éster de metila de ácido 4-metil-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloep[*e*]inden-7-il]-acético. O composto do título foi obtido como sólido amarelo-claro em 68% de rendimento. MS m/e (M-H)⁻ = 389,1. Intermediário 112



2-((7-Metil-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetila. Éster de dietila de ácido 2-(S)-(2-Acetoximetil-4-amino-5-metil-3-metil-benzil)-succínico (230 mg, 0,59 mmol) foi convertido ao composto do título de uma maneira análoga à preparação de éster de dimetila de ácido 2-(S)-(4-hidroximetil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico. O material foi obtido como sólido esbranquiçado em 98% de rendimento. MS m/e (M-H)⁻ = 319,2.

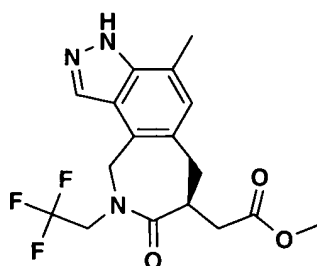
15 Intermediário 113



2-((7-Metil-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetila. 2-((7-Metil-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-

dimetila (180 mg, 0,56 mmol) foi dissolvido em diclorometano (4,0 mL). Cloreto de tionila em diclorometano 2M (4,0 mL, 8,0 mmols) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A mistura foi concentrada. O resíduo foi tratado com tolueno e em seguida concentrado por meio de "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em diclorometano e em seguida concentrado até *secura*. O composto do título foi obtido como sólido de âmbar em 99% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 339,1.

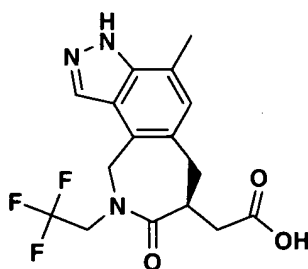
Intermediário 114



10 *Éster de metila de ácido 4-metil-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético.* Éster de metila de ácido 2-(S)-(4-clorometil-7-metil-1H-indazol-5-ilmetil)-succínico (190 mg, 0,56 mmol) e 2,2,2-trifluoroetilamina (45 µL, 0,56 mmol) foi reagido de uma maneira análoga à preparação de éster de metila de ácido [4-bromo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-

15 *ciclohepta[e]inden-7-il]acético.* O composto do título foi obtido como resíduo ambarino em 76% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 370,1.

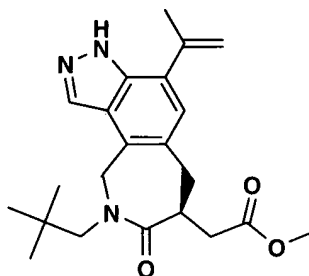
Intermediário 115



20 *Ácido [4-metil-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético.* Éster de metila de ácido [4-metil-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético (250 mg, 0,58 mmol) foi reagido de uma maneira análoga à preparação de ácido 4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-

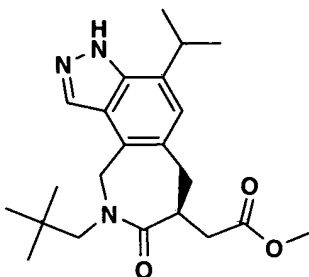
3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. O composto do título foi obtido como sólido branco em 97% de rendimento. MS $m/e (M-H)^- = 354,2$.

Intermediário 116



- 5 *Éster de metila de ácido [(S)-9-(2,2-dimetil-propil)-4-isopropenil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il]-acético.* Éster de metila de ácido 4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético (100 mg, 0,24 mmol) foi dissolvido em 2-propanol (1,0 mL). O gás de nitrogênio foi borbulhado
- 10 através da mistura durante 5 minutos. Trietilamina (60 μ L, 0,43 mmol) foi adicionada à mistura seguida por cloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) (19 mg, 0,02 mmol) e 2-propeniltrifluoroborato de potássio (41 mg, 0,28 mmol). O vaso de reação foi estimulado com gás de nitrogênio e em seguida foi lacrado. A reação foi
- 15 submetida ao aquecimento de microondas a 150°C durante 30 minutos. A cromatografia em sílica-gel (acetato de etila-hexanos) produziu o composto do título como sólido de âmbar em 73% de rendimento. MS $m/e (M+H)^+ = 384,4$.

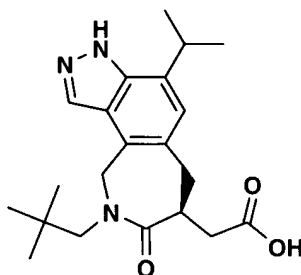
Intermediário 117



- 20 *Éster de metila de ácido [(S)-9-(2,2-dimetil-propil)-4-isopropil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il]-acético.* Éster de metila de ácido (S)-9-(2,2-dimetil-propil)-4-isopropenil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-

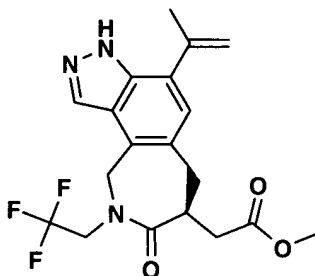
hexaidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il]-acético (100 mg, 0,26 mmol) foi dissolvido em uma mistura de acetato de etila (5,0 mL) e metanol (5,0 mL). Uma quantidade catalítica de paládio sobre carbono a 10% foi adicionada à mistura. O vaso de reação foi colocado em um mecanismo Parr e carregado com 3,51 kg/cm² de gás de hidrogênio. A reação agitou a temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado até secura. O composto do título foi obtido como resíduo marrom em 90% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 386,3.

Intermediário 118



10 *Ácido de[(S)-9-(2,2-dimetil-propil)-4-isopropil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-cicloept[e]inden-7-il]acético.* Éster de metila de ácido [(S)-9-(2,2-dimetil-propil)-4-isopropil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-cicloept[e]inden-7-il]-acético (90 mg, 0,23 mmol) foi reagido de uma maneira análoga à preparação de ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]-acético. O composto do título foi obtido como sólido branco em 92% de rendimento. MS m/e (M-H)⁻ = 370,3.

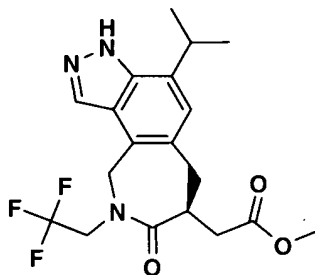
Intermediário 119



20 *Éster de metila de ácido [4-isopropenil-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]acético.* Éster de metila de ácido [4-bromo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]acético (400 mg, 0,92

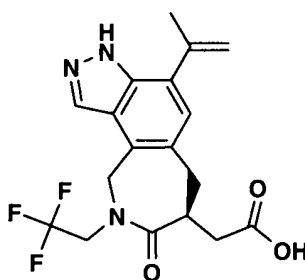
mmol) e 2-propeniltrifluoroborato de potássio (165 mg, 1,1 mmol) foi reagido de uma maneira análoga à preparação de éster de metila de ácido [(S)-9-(2,2-dimetil-propil)-4-isopropenil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-cicloept[e]inden-7-il]-acético. O composto do título foi obtido como óleo ambarino em 71% de rendimento. MS m/e (M-H)⁻ = 394,1.

Intermediário 120



Éster de metila de ácido [4-isopropil-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]acético. Éster de metila de ácido [4-isopropenil-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]acético (150 mg, 0,38 mmol) foi reagido de uma maneira análoga à preparação de éster de metila de ácido [(S)-9-(2,2-dimetil-propil)-4-isopropil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-cicloept[e]inden-7-il]-acético. O composto do título foi obtido como sólido branco em 73% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 398,2.

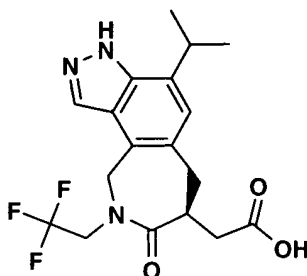
15 Intermediário 121



Ácido [4-isopropenil-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]acético. Éster de metila de ácido [4-isopropenil-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]acético (100 mg, 0,25 mmol) foi reagido de uma maneira análoga à preparação de ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]-acético. O composto do título foi obtido como sólido esbranquiçado em 98% de rendi-

mento. MS m/e (M-H)⁻ = 380,2.

Intermediário 122



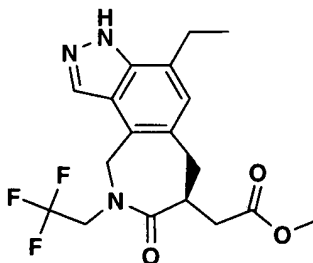
Ácido [4-isopropil-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-

trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]acético. Éster de metila de

5 ácido [4-isopropil-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]acético (105 mg, 0,26 mmol) foi reagido de uma maneira análoga à preparação de ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]-acético. O composto do título foi obtido como sólido branco em 99% de rendimento.

10 MS m/e (M-H)⁻ = 382,2.

Intermediário 123

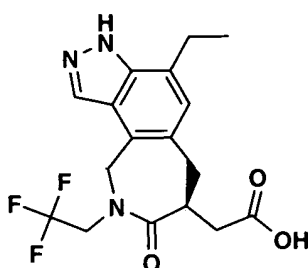


Éster de metila de ácido [4-etil-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]acético. Éster de me-

15 tila de ácido [4-bromo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]acético (150 mg, 0,35 mmol) e tetraetil-estanho (200 µL, 1,0 mmol) foi reagido de uma maneira análoga à preparação de éster de metila de ácido [(S)-9-(2,2-dimetil-propil)-4-metil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il]-acético. O composto do título foi obtido como óleo incolor claro em 28% de rendimento. MS m/e

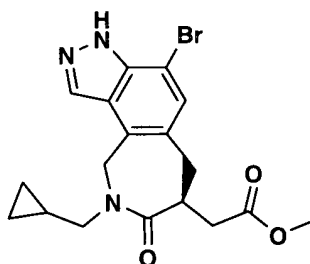
20 (M+H)⁺ = 384,2.

Intermediário 124



Ácido [4-etil-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético. Éster de metila de ácido [4-etil-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético (105 mg, 0,26 mmol) foi reagido de uma maneira análoga à preparação de ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. O composto do título foi obtido como sólido branco em 73% de rendimento. MS m/e (M-H)⁻ = 368,3.

Intermediário 125



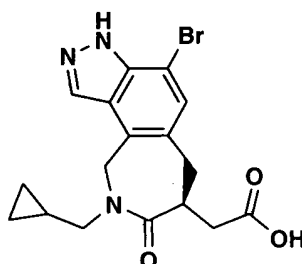
10 Éster de metila de ácido ((S)-4-bromo-9-ciclopropilmetil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-ciclohepta[e]inden-7-il)-acético. 2-((7-Bromo-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetila (630 mg, 1,6 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (5 mL). O carbonato de potássio (560 mg, 4,1 mmols) foi adicionado à mistura seguido por (aminometil)ciclopropano (700 µL, 8,1 mmols). A mistura foi aquecida ao refluxo e mantida sob agitação durante 1,5 hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado por meio de "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em uma mistura de tolueno (10 mL) e ácido acético (1 mL). A mistura foi aquecida ao refluxo e mantida sob agitação durante 18 horas. A mistura foi concentrada por meio de "roto-vap". A cromatografia em sílica-gel (acetato de etil-hexanos) produziu o composto do título como sólido castanho em 64% de rendimento. MS m/e (M+H)⁺ = 406,0,

15

20

408,0.

Intermediário 126



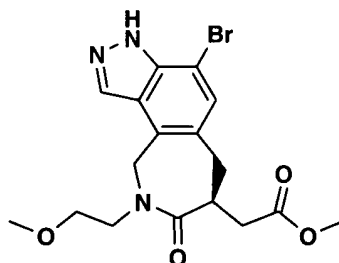
Ácido ((S)-4-bromo-9-ciclopropilmetil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-

hexaidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il)-acético. Éster de metila de ácido

5 ((S)-4-bromo-9-ciclopropilmetil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il)-acético (290 mg, 0,71 mmol) foi reagido de uma maneira análoga à preparação de ácido ((4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il)-acético. O composto do título foi obtido como sólido amarelo em 96% de rendimento. MS

10 m/e (M-H)⁻ = 390,0, 392,0.

Intermediário 127



Éster de metila de ácido [(S)-4-bromo-9-(2-metóxi-etil)-8-oxo-

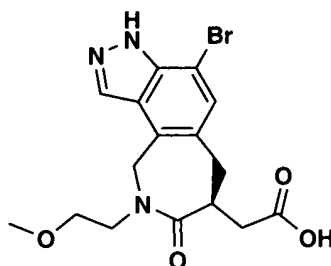
3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il]-acético. 2-((7-Bromo-

4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetila (400 mg, 0,99

15 mmol) e foram reagidos 2-metoxietilamina de uma maneira análoga à preparação de éster de metila de ácido ((S)-4-bromo-9-ciclopropilmetil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il)-acético. O composto do título foi obtido como sólido castanho em 66% de rendimento. MS m/e

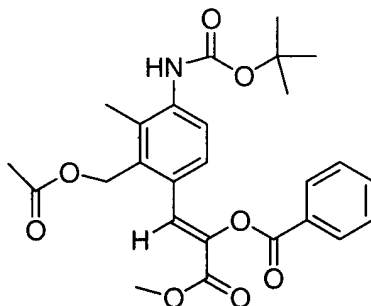
(M-H)⁻ = 408,1, 410,0.

20 Intermediário 128



Ácido [(S)-4-bromo-9-(2-metóxi-etil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il]-acético. Éster de metila de ácido [(S)-4-bromo-9-(2-metóxi-etil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-ciclohept[e]inden-7-il]-acético (265 mg, 0,65 mmol) foi reagido de uma maneira análoga à preparação de ácido [4-bromo-9-(2,2-dimetil-propil)-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidro-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]-acético. O composto do título foi obtido como sólido castanho em 89% de rendimento. MS m/e (M-H)⁻ = 394,1, 396,0.

Intermediário 129



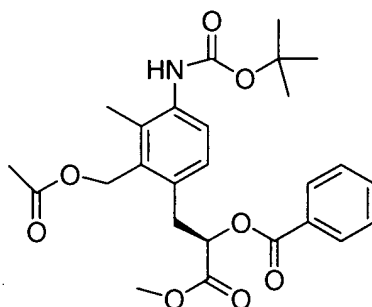
10 *Benzoato de (Z)-1-(2-(acetoximetil)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilfenil)-3-metóxi-3-oxoprop-1-en-2-ila.* Acetato de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-6-iodo-2-metilbenzila (18,0 g, 44,4 mmols) em tetraidrofurano (180,00 ml, 2197 mmols) foi adicionada trietilamina (24,76 ml, 178 mmols) seguido por cloreto de tetrabutilamônio, hidrato (13,15 g, 44,4 mmols) e benzoato de 3-metóxi-3-oxoprop-1-en-2-ila (11,91 g, 57,7 mmols). Depois de introduzir atmosfera de nitrogênio, acetato de paládio(II) (0,898 g, 4,0 mmols) foi adicionado. A mistura reacional foi refluxada durante 3 horas. O produto bruto foi resfriado e a maior parte do solvente foi removida. O produto bruto foi diluído com éter (300 mL) e sólidos foram removidos por filtração. O solvente foi evaporado, e o produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea utilizando-se EtOAc a 30% em hexano em EtOAc a 50% em hexano. O produto foi crista-

15

20

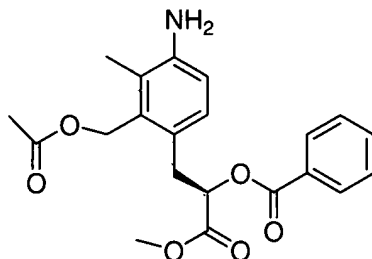
lizado a partir de uma mistura de EtOAc - hexano para produzir um pó branco de benzoato de (Z)-1-(2-(acetoximetil)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilfenil)-3-metóxi-3-oxoprop-1-en-2-ila (20,5 g, 42,4 mmols, 95% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): em δ 8,08 - 8,06 (m, 2H), 7,75 - 7,74 (m, 2H), 7,60 - 7,58 (m, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 3,85 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,52 (s, 9H); MS (ESI) 506 (M+H); R_f = 2,61.

Intermediário 130



Benzoato de (R)-3-(2-(acetoximetil)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilfenil)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila. Benzoato de (Z)-1-(2-(acetoximetil)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilfenil)-3-metóxi-3-oxoprop-1-en-2-ila (20,00 g, 41,4 mmols) em diclorometano (120,00 ml) foi adicionado tetrafluoroborato de (-)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-dietilfosfolano)benzeno(ciclooctadieno)ródio (I) (280,00 mg, 0,424 mmol) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi hidrogenada a 4,21 kg/cm² (60 psi) de pressão de hidrogênio durante 12 horas. O solvente foi produto removido e o produto bruto foi levado à próxima etapa como tal. MS (ESI) 508 (M+H); R_f = 2,53.

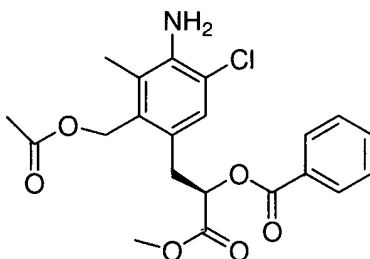
Intermediário 131



Benzoato de (R)-3-(2-(acetoximetil)-4-amino-3-metilfenil)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila. Benzoato de (R)-3-(2-(acetoximetil)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilfenil)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila (19,5 g, 40,2 mmols) em diclorometano (100,00ml, 1554 mmols) foi adicionado ácido trifluoroacético (30,00 ml, 389 mmols). A mistura reacional foi agitada em tem-

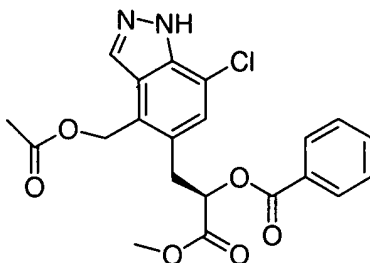
peratura ambiente. Depois de 4 horas , LC-MS sugeriu remoção completa do grupo de proteção. O solvente foi removido, e o produto bruto foi dissolvido em diclorometano (300 mL) e lavado com NaHCO₃ aquoso. O solvente foi removido para produzir benzoato de (R)-3-(2-(acetoximetil)-4-amino-3-metilfenil)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila (15,0 g, 38,9 mmols, 97% de rendimento). MS (ESI) 408 (M+H); R_f = 1,69.

Intermediário 132



Benzoato de (R)-3-(2-(acetoximetil)-4-amino-5-cloro-3-metilfenil)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila. Benzoato de (R)-3-(2-(acetoximetil)-4-amino-3-metilfenil)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila (15,00 g, 38,9 mmols) em acetonitrila (200. ml, 3829 mmols) foi adicionado N-clorossuccinimida (5,72 g, 42,8 mmols). A mistura reacional foi em seguida aquecida em refluxo durante 2 min. O solvente foi removido, e o produto bruto foi lavado com NaHCO₃ aquoso. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea utilizando-se EtO-Ac a 30% em hexano para produzir benzoato de (R)-3-(2-(acetoximetil)-4-amino-5-cloro-3-metilfenil)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila em 57% de rendimento. MS (ESI) 442 (M+H); R_f = 2,42.

Intermediário 133

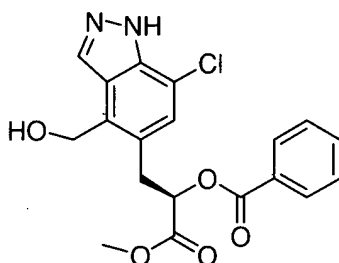


Benzoato de (R)-3-(4-(acetoximetil)-7-cloro-1H-indazol-5-il)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila. Benzoato de (R)-3-(2-(acetoximetil)-4-amino-5-cloro-3-metilfenil)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila (16,33 g, 38,9 mmols) em tolueno (100,0 ml, 939 mmols) foi adicionado ácido acético (5,0 ml, 87 mmols)

seguido por nitrito de isoamila (5,76 ml, 42,8 mmols) a 0°C. Depois de 15 min, acetato de potássio (7,64 g, 78 mmols) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada durante 12 horas. O solvente foi removido, e o produto bruto foi dissolvido em diclorometano (250 mL) e lavado com NaHCO₃ aquoso.

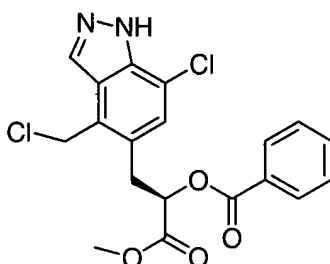
- 5 O solvente foi seco (Na₂SO₄), evaporado, e o produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea utilizando-se 40% de EtOAc em hexano para produzir benzoato de (R)-3-(4-(acetoximetil)-7-cloro-1H-indazol-5-il)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila em 88% de rendimento. MS (ESI) 453 (M+Na); R_f = 2,46.

Intermediário 134



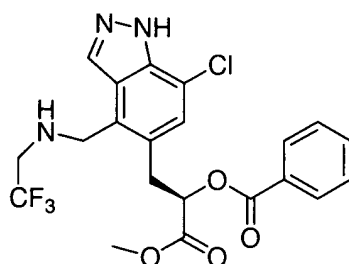
- 10 *Benzoato de (R)-3-(7-cloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila.* Benzoato de (R)-3-(4-(acetoximetil)-7-cloro-1H-indazol-5-il)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila (8,5 g, 19,73 mmols) em uma mistura de clorofórmio (80,0 ml, 992 mmols) e metanol (60,0 ml, 1483 mmols) foi adicionado metóxido de magnésio (4,18 ml, 39,5 mmols). Depois de 3 horas, extinguido
- 15 com HCl a 1,0 M de e extraído com diclorometano (300 mL). O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea utilizando-se 70% de EtOAc em hexano para produzir benzoato de (R)-3-(7-cloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila em 67% de rendimento. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): em δ 8,09 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H),
- 20 7,32 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 5,49 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 3,45. 3,41 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,36. 3,31 (m, 1H); MS (ESI) 389 (M+H); R_f = 2,07.

Intermediário 135



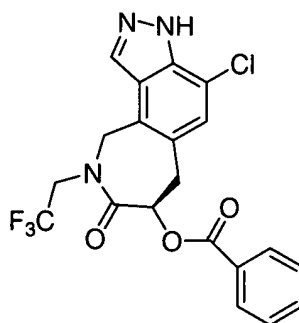
Benzoato de (R)-3-(7-cloro-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila. Benzoato de (R)-3-(7-cloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila (6,5 g, 16,72 mmols) em diclorometano (100,0 ml, 1554 mmols) foi adicionado Diisopropiletilamina (2,59 g, 20,06 mmols) seguida por cloreto de metanossulfonila (1,433 ml, 18,39 mmols). Depois de 2 horas, a mistura reacional foi extinguida com NaHCO₃ aquoso, secada (Na₂SO₄) e o solvente foi removido. MS (ESI) 407 (M+H); R_f = 1,69.

Intermediário 136



Benzoato de (R)-3-(7-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)-1H-indazol-5-il)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila. Benzoato de (R)-3-(7-cloro-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila (6,80 g, 16,7 mmols) em acetonitrila (70,0 ml, 1340 mmols) foi adicionada 2,2,2-trifluoroetilamina (8,27 g, 84 mmols). Depois de 20 min, carbonato de potássio (2,308 g, 16,70 mmols) foi adicionado e a mistura reacional foi refluxada durante 2 horas. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi dissolvido em uma mistura de diclorometano e clorofórmio. Uma emulsão espessa formou-se e adição de metanol forneceu uma fase orgânica clara. A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄), o solvente foi removido, e o produto bruto foi empregado como tal para a próxima etapa. MS (ESI) 470 (M+H); R_f = 1,56.

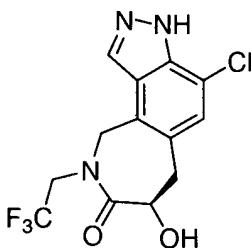
Intermediário 137



Benzoato de (R)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-

hexaidroazepino[3,4-*e*]indazol-7-ila. Benzoato de (R)-3-(7-cloro-4-((2,2,2-trifluoroetilamino)metil)-1H-indazol-5-il)-1-metóxi-1-oxopropan-2-ila (7,75 g, 16,5 mmols) em tolueno (70,00 ml, 657 mmols) foi adicionado ácido acético (1,2 ml, 20,96 mmols) e refluxada durante 12 horas. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi dissolvido em EtOAc, lavado com NaHCO₃ aquoso. O solvente foi removido, e o produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea utilizando-se EtOAc a 50% em hexano para produzir benzoato de (R)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-*e*]indazol-7-ila em 74% de rendimento. MS (ESI) 438 (M+H); R_f = 2,60.

10 Intermediário 138

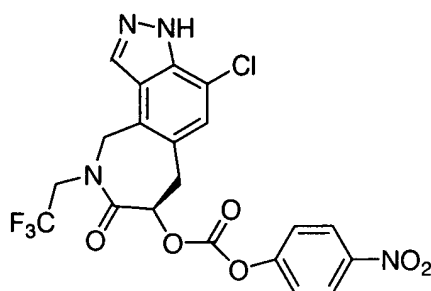


(R)-4-cloro-7-hidróxi-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-

tetraidroazepino[3,4-*e*]indazol-8(3H)-ona. Benzoato de (R)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-*e*]indazol-7-ila (7,00 g, 16,0 mmols) em THF (60,00 ml, 732 mmols) foi adicionado hidróxido de lítio (0,766 g, 32,0 mmols) seguido por água (6,0 ml, 333 mmols). Depois de 3 horas, o solvente foi removido, e o produto bruto foi diluído com diclorometano e neutralizado com HCl a 1,0 M. A fase orgânica foi secada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea utilizando-se 70% de EtOAc em hexano para produzir (R)-4-cloro-7-hidróxi-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-*e*]indazol-8(3H)-ona em 53% de rendimento.

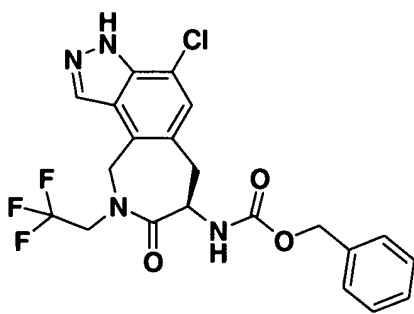
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): em δ 8,12 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,18 - 5,14 (m, 2H), 4,55 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 4,30 - 4,28 (m, 1H), 4,27 - 4,24 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,46 (dd, *J* = 5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H), 3,09 (dd, *J* = 5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H), 1,52 (s, 9H); MS (ESI) 334 (M+H); R_f = 1,49.

25 Intermediário 139



Carbonato de 4-nitrofenila de (R)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-ila. (R)-4-cloro-7-hidróxi-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona (1,2 g, 3,60 mmols) em diclorometano (100,0 ml, 1554 mmols) foi adicionada diisopropiletilamina (0,651 g, 5,03 mmols) seguido por carbonocloridato de 4-nitrofenila (0,942 g, 4,67 mmols). Depois de 48 horas, a mistura reacional foi lavada com HCl a 1,0 M, e o produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea utilizando-se EtOAc a 75% em hexano para produzir carbonato de 4-nitrofenila de (R)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-ila (1,0 g, 2,005 mmols, 56% de rendimento). MS (ESI) 499 (M+H); $R_f = 1,64$.

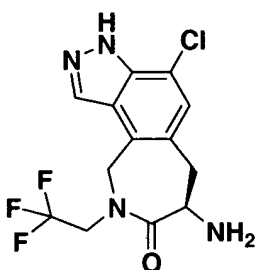
Intermediário 140



4-Cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-ilcarbamato de (R)-benzila. 2-(Benziloxicarbonil)-3-(7-cloro-4-(clorometil)-1H-indazol-5-il)propanoato de (R)-metila (630 mg, 1444 μ mol) foi dissolvido em acetonitrila (15 ml). Carbonato de potássio (240 mg, 1737 μ mol) foi adicionado à mistura seguido por 2,2,2-Trifluoroetilamina (400 μ l, 5028 μ mol). A mistura foi aquecida em refluxo e mantida sob agitação durante 1 hora. Outro 1 mL de 2,2,2-trifluoroetilamina foi adicionado à mistura, seguido por outros 320 mg de carbonato de potássio. A mistura foi aquecida em refluxo durante 45 minu-

tos. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e em seguida filtrada em celita. O filtrado foi concentrado por "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em tolueno (15 ml). Ácido acético (0,50 ml, 8734 μmol) foi adicionados à mistura. A reação foi aquecida em refluxo e mantida durante 16 horas. A mistura
 5 foi concentrada por "roto-vap". A cromatografia em sílica-gel eluindo acetato de etila-hexanos proporcionou o produto desejado como sólido castanho em 67% de rendimento. MS (M+H)⁺ = 466,8.

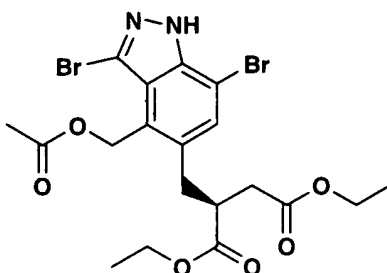
Intermediário 141



(R)-7-amino-4-cloro-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-

10 *tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona*. 4-Cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-ilcarbamato de (*R*)-benzila (450 mg, 964 μmol) foi dissolvido em diclorometano (20 ml). Anisol (250 μl , 2300 μmol) foi adicionado à mistura, seguido por ácido metanossulfônico (5,0 ml, 77051 μmol). A reação agitou a temperatura ambiente durante 1,5
 15 hora. 100 mL de éter de dietila foram adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 45 minutos. Os líquidos foram decantados. O sólido restante foi lavado com éter de dietila, e os líquidos decantados. Os sólidos foram dissolvidos em água. A mistura foi tornada básica com bicarbonato de sódio aquoso. A mistura foi extraída duas vezes com acetato
 20 de etila, e a fase aquosa foi descartada. O material foi lavado sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso, água e salmoura, e as fases aquosas foram descartadas. Os orgânicos foram secos MgSO_4 , filtrados e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como sólido amarelo-claro em 78% de rendimento. MS (M+H)⁺ = 321,2.

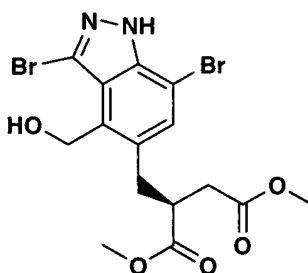
25 Intermediário 142



2-((4-(Acetoximetil)-3,7-dibromo-1H-indazol-5-il)metil)succinato

de. (S)-dietila 2-((4-(acetoximetil)-7-bromo-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dietila (555 mg, 1,219 mmol) foi dissolvido em diclorometano (20 mL). N-Bromossucinimida (250 mg, 1,405 mmol) foi adicionada à mistura seguida por uma pequena quantidade de sílica-gel. A reação agitou a temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi concentrada um pouco por "roto-vap". A cromatografia em sílica-gel eluindo acetato de etila-hexanos proporcionou o composto do título como óleo incolor claro em 84% de rendimento. MS (M-H)⁻ = 533,1, 531,2, 535,1.

10 Intermediário 143

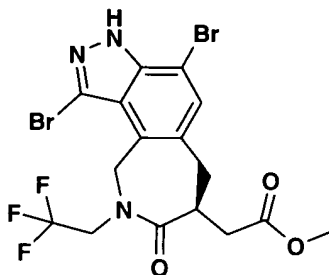


2-((3,7-Dibromo-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato

de (S)-dimetila. 2-((4-(Acetoximetil)-3,7-dibromo-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dietila (540 mg, 1,011 mmol) foi dissolvido em metanol (12 mL). Solução de metóxido de magnésio a 6 - 10% em metanol (2,7 mL, 2,041 mmols) foi adicionada à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 18 horas. A reação foi extinguida com 5 mL de ácido clorídrico a 1N. A mistura agitou a temperatura ambiente durante 30 minutos. Metanol foi removida a partir da mistura por "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em água, e em seguida tornado básico com bicarbonato de sódio aquoso. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos com MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como

espuma branca em 99% de rendimento. ^1H RMN, MS (M-H) $^-$ = 463,1, 461,1, 465,1.

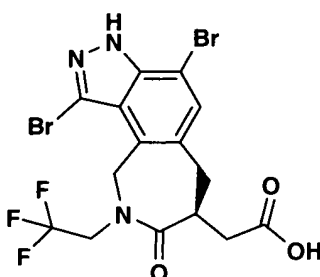
Intermediário 144



2-(1,4-Dibromo-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-

5 *hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metila. 2-((3,7-Dibromo-4-*
 (hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetila (460 mg, 0,991
 mmol) foi dissolvido em cloreto de tionila (2,0 M em diclorometano) (496 μl ,
 0,992 mmol). A reação agitou a temperatura ambiente durante 4 horas. A
 mistura foi concentrada por "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em acetato
 10 de etila. O material foi lavado duas vezes com bicarbonato de sódio aquoso,
 e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO_4 , filtrados,
 e em seguida concentrados até a secura. O resíduo (415 mg, 0,860 mmol)
 foi dissolvido em acetonitrila (15 mL). Carbonato de potássio (165 mg, 1,194
 mmol) foi adicionado à mistura seguido por 2,2,2-trifluoroetilamina (350 μl ,
 15 4,40 mmols). A mistura foi aquecida em refluxo e mantida sob agitação du-
 rante 30 minutos. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. A mistura
 foi filtrada em celita. O filtrado foi concentrado por "roto-vap". O resíduo foi
 dissolvido em tolueno (17 mL). Ácido acético (200 μl , 3,49 mmols) foi adicio-
 nado à mistura. A reação foi aquecida em refluxo e mantida sob agitação
 20 durante 16 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e em se-
 guida diluída com acetato de etila. A mistura foi lavada com bicarbonato de
 sódio aquoso, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos
 MgSO_4 , filtrados, e em seguida concentrados até a secura. A cromatografia
 em sílica-gel eluindo acetato de etila-hexanos proporcionou o composto do
 25 título como sólido branco em 45% de rendimento. MS (M-H) $^-$ = 512,1, 510,1,
 514,1.

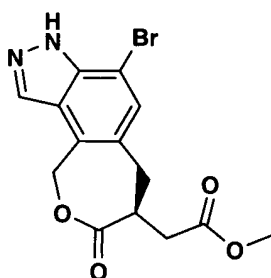
Intermediário 145



5 *Ácido (S)-2-(1,4-dibromo-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético.* 2-(1,4-Dibromo-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metila (220 mg, 0,429 mmol) foi dissolvido em uma mistura de metanol (5,0 mL), e tetraidrofurano (5,0 mL). Água (5,0 mL) foi adicionada à mistura seguida por hidrato de hidróxido de lítio (66,0 mg, 1,573 mmol). A reação foi aquecida a 60°C e mantida sob agitação durante 1,25 hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e em seguida neutralizada com 1,6 mL de ácido clorídrico a 1N. A mistura foi concentrada por "roto-vap". O resíduo foi

 10 dividido entre acetato de etila e água. As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi descartada. O material foi lavado com salmoura e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como sólido branco em 96% de rendimento. MS (M-H)⁻ = 498,1, 496,1, 500,1.

15 Intermediário 146

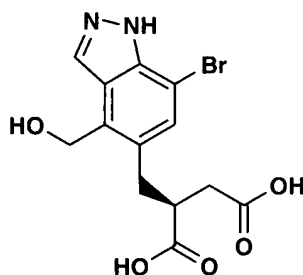


20 *2-(4-Bromo-8-oxo-6,7,8,10-tetraidro-3H-oxepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metila.* 2-((3,7-Dibromo-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetila (440 mg, 1,065 mmol) foi dissolvido em tolueno (30 mL). Monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (28 mg, 0,147 mmol) foi adicionado à mistura. A reação foi aquecida em refluxo e foi mantida durante 18 horas sob agitação. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e em seguida diluída com acetato de etila. O material foi lavado

com bicarbonato de sódio aquoso, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO_4 , filtrados, e em seguida concentrados até a secura. A cromatografia em sílica-gel eluindo acetato de etila-hexanos proporcionou o composto do título como óleo ambarino em 42% de rendimento. MS

5 $(\text{M}+\text{H})^+ = 367,2, 369,2.$

Intermediário 147



Ácido

(S)-2-((7-bromo-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-

il)metil)succínico.

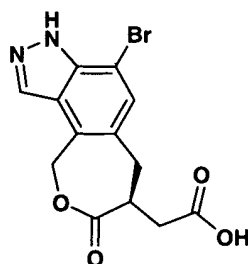
2-(4-Bromo-8-oxo-6,7,8,10-tetraidro-3H-oxepino[3,4-

10 e]indazol-7-il)acetato de (S)-metila (135 mg, 0,368 mmol) foi dissolvido em uma mistura de tetraidrofurano (4,0 mL) e metanol (4,0 mL). Água (4,0 mL) foi adicionada à mistura seguida por hidrato de hidróxido de lítio (31,5 mg, 0,751 mmol). A reação agitou a temperatura ambiente durante 5 horas. Outros 30 mg de hidrato de hidróxido de lítio foram adicionados à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 18 horas. A reação foi extinguida com 1,6 mL de ácido clorídrico a 1N. Os solventes orgânicos foram

15 removidos da mistura por "roto-vap". O material foi extraído a partir do aquoso restante duas vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO_4 , filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como sólido branco em 73% de

20 rendimento. MS $(\text{M}-\text{H})^- = 355,2, 357,1.$

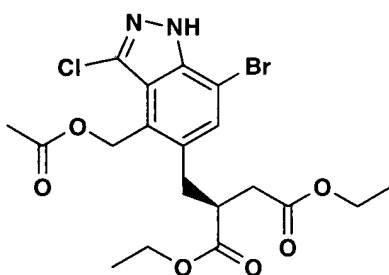
Intermediário 148



Ácido *(S)*-2-(4-bromo-8-oxo-6,7,8,10-tetraidro-3H-oxepino[3,4-

e]indazol-7-il)acético. Ácido (S)-2-((7-bromo-4-(hidroximetil)-1*H*-indazol-5-il)metil)succínico (95 mg, 0,266 mmol) foi suspenso em tolueno (15 mL). Monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (3,5 mg, 0,018 mmol) foi adicionado à mistura. A reação foi aquecida em refluxo e mantida sob agitação durante 18 horas. A mistura foi concentrada até a secura. O composto do título foi obtido como sólido castanho em 99% de rendimento. LCMS (M-H) = 339,0, 337,0.

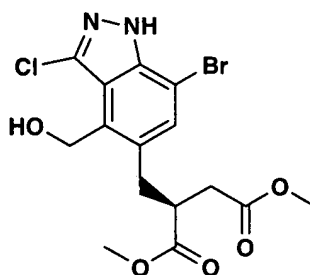
Intermediário 149



2-((4-(acetoximetil)-7-bromo-3-cloro-1H-indazol-5-

il)metil)succinato de (S)-dietila. 2-((4-(acetoximetil)-7-bromo-1*H*-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dietila (400 mg, 0,879 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (5,0 ml). *N*-Clorossuccinimida (130 mg, 0,974 mmol) foi adicionada à solução. A mistura foi aquecida a 150°C e mantida sob agitação durante 1,5 hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e em seguida diluída com acetato de etila. O material foi lavado duas vezes com água, e a fase aquosa foi descartada. O material foi lavado com salmoura e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. A cromatografia em sílica-gel eluindo acetato de etila-hexanos proporcionou o composto do título como óleo incolor claro em 88% de rendimento. MS (M+H)⁺ = 491,0.

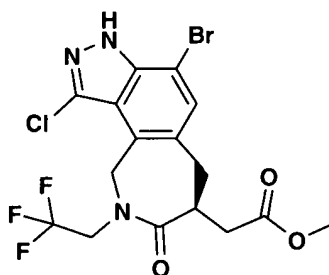
Intermediário 150



2-((7-bromo-3-cloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-

il)metil)succinato de (S)-dimetila. (S)-dietila 2-((4-(acetoximetil)-7-bromo-3-cloro-1H-indazol-5-il)metil)succinato (550 mg, 1,123 mmol) foi dissolvido em metanol (15 mL, 370 mmols). Metóxido de magnésio a 6-10% em metanol (3,4 mL, 2,57 mmols) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 18 horas. A reação foi extinguida com 6 mL de ácido clorídrico a 1N. A mistura agitou a temperatura ambiente durante 10 minutos. A mistura foi concentrada por "roto-vap". O resíduo foi suspenso em água. A mistura foi tornada básica com bicarbonato de sódio aquoso. O material foi extraído duas vezes e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como sólido branco em 96% de rendimento. MS (M-H)⁻ = 419,0.

Intermediário 151

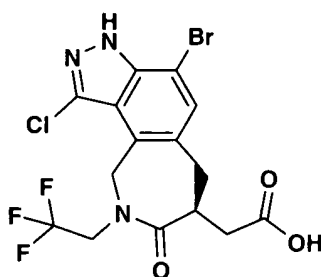


2-(4-bromo-1-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-

hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metila. 2-((7-Bromo-3-cloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetila (450 mg, 1,072 mmol) foi dissolvido em cloreto de tionila (2,0 M em diclorometano) (5,0 mL, 10,00 mmols). A reação agitou a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A mistura foi concentrada por "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em acetato de etila. O material foi lavado duas vezes com bicarbonato de sódio aquoso, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O resíduo (430 mg, 0,982 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (15 mL). 2,2,2-Trifluoroetilamina (400 µl, 5,03 mmols) foi adicionado à mistura seguida por carbonato de potássio (195 mg, 1,411 mmol). A mistura foi aquecida em refluxo e mantida sob agitação durante 30 minutos. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada em celita. O filtrado foi concentrado por "roto-vap". O re-

síduo foi dissolvido em tolueno (15 mL). Ácido acético (500 µl, 8,73 mmols) foi adicionado à mistura. A reação foi aquecida em refluxo e mantida sob agitação durante 14 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com acetato de etila. O material foi lavado duas vezes com bicarbonato de sódio aquoso, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. A cromatografia em sílica-gel eluindo acetato de etila-hexanos proporcionou o composto do título como sólido branco em 46% de rendimento. MS (M-H)⁻ = 467,9.

10 Intermediário 152



Ácido (S)-2-(4-bromo-1-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-

3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético. 2-(4-bromo-1-cloro-

8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-

il)acetato de (S)-metila (210 mg, 0,448 mmol) foi dissolvido em uma mistura

15 de tetraidrofurano (3,0 ml) e metanol (3,0 ml). Água (3,00 ml) foi adicionada à mistura seguida por hidrato de hidróxido de lítio (30 mg, 0,715 mmol). A

reação foi aquecida a 50°C e mantida sob agitação durante 5 horas. A mis-

tura foi resfriada à temperatura ambiente e permitida repousar durante 64

horas. Mais hidrato de hidróxido de lítio (24,9 mg, 0,593 mmol) foi adiciona-

20 do à mistura. A reação foi aquecida a 50°C e mantida durante 3 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. Os solventes orgânicos foram

removidos da mistura por "roto-vap". O resíduo foi diluído com água. A mis-

tura foi neutralizada com 1,4 mL de ácido clorídrico a 1N. O material foi ex-

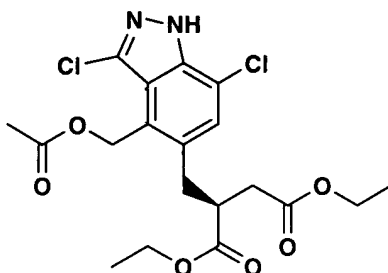
traído duas vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada. Os

25 orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a

secura. O composto do título foi obtido como sólido esbranquiçado em ren-

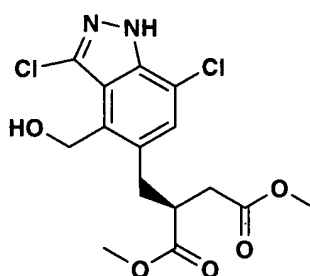
dimento quantitativo. LCMS (M-H)⁻ = 453,9.

Intermediário 153



- 2-((4-(acetoximetil)-3,7-dicloro-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dietila. 2-((4-(acetoximetil)-7-cloro-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dietila (1,12 g, 2,73 mmols) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (30 ml).
- 5 A mistura foi aquecida a 70°C. *N*-Clorossuccinimida (400 mg, 3,00 mmols) foi adicionada à solução. A mistura foi aquecida a 150°C e mantida sob agitação durante 30 minutos. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e em seguida diluída com acetato de etila. O material foi lavado duas vezes
- 10 lavado sucessivamente com água e salmoura, e as fases aquosas foram descartadas. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como óleo ambarino escuro em rendimento quantitativo. MS (M-H)⁻ = 443,0.

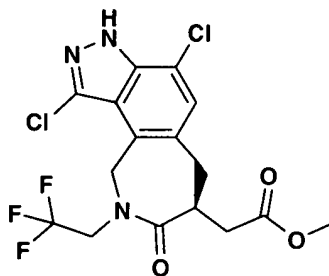
Intermediário 154



- 15 2-((3,7-dicloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetila. 2-((4-(acetoximetil)-3,7-dicloro-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dietila (1,30 g, 2,92 mmols) foi dissolvido em metanol (45 mL). Metóxido de magnésio a 6-10% em metanol (8,4 mL, 6,35 mmols) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 16 horas. A reação
- 20 foi extinguida com 14 mL de ácido clorídrico a 1N. Metanol foi removido a partir da mistura por "roto-vap". O resíduo foi tratado com bicarbonato de sódio aquoso. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila, e a

fase aquosa foi descartada. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como óleo ambarino escuro em 91% de rendimento. MS (M-H)⁺ = 373,0, 375,0.

Intermediário 155



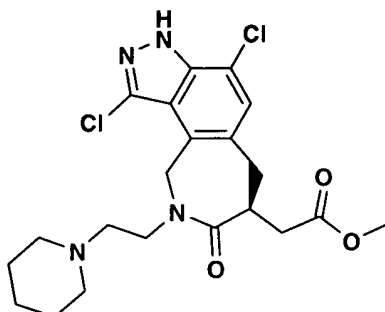
2-(1,4-dicloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-

hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metila. 2-((3,7-Dicloro-4-

(hidroximetil)-1*H*-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetila (990 mg, 2,64
10 mmols) foi dissolvido em cloreto de tionila (2,0 M em diclorometano) (20 mL, 40,0 mmols). A mistura agitou a temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi concentrada por "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em acetato de etila. A mistura foi lavada duas vezes com bicarbonato de sódio aquoso. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. Uma porção do resíduo (535 mg, 1,359 mmol) foi dissolvida em
15 acetonitrila (15 mL). 2,2,2-Trifluoroetilamina (600 µl, 7,57 mmols) foi adicionada à mistura, seguida por carbonato de potássio (225 mg, 1,628 mmol). A mistura foi aquecida em refluxo e mantida sob agitação durante 1 hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e em seguida filtrada em celi-
20 ta. O filtrado foi concentrado por "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em tolueno (15 mL). Ácido acético (500 µl, 8,73 mmols) foi adicionado à mistura. A reação foi aquecida em refluxo e mantida sob agitação durante 14 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e em seguida diluída com acetato de etila. O material foi lavado duas vezes com bicarbonato de sódio a-
25 quoso, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. A cromatografia em sílica-gel eluindo acetato de etila-hexanos proporcionou o composto do título

como sólido esbranquiçado em 42% de rendimento. MS (M+H)⁺ = 423,9, 425,9.

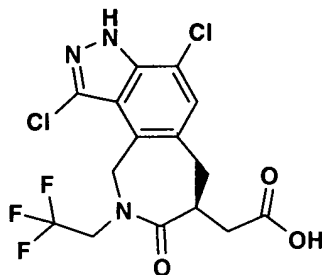
Intermediário 156



2-(1,4-dicloro-8-oxo-9-(2-(piperidin-1-il)etil)-3,6,7,8,9,10-

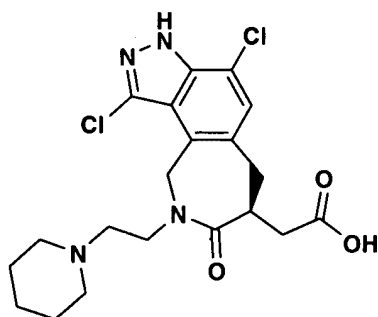
- 5 *hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metila. 2-((3,7-Dicloro-4-(hidroximetil)-1H-indazol-5-il)metil)succinato de (S)-dimetila (990 mg, 2,64 mmols) foi dissolvido em cloreto de tionila (2,0 M em diclorometano) (20 mL, 40,0 mmols). A mistura agitou a temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi concentrada por "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em acetato de etila. A mistura foi lavada duas vezes com bicarbonato de sódio aquoso. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. Uma porção do resíduo (460 mg, 1,169 mmol) foi dissolvida em acetonitrila (15 mL). 1-(2-Aminoetil)-piperidina (600 µl, 4,21 mmols) foi adicionado à mistura seguido por carbonato de potássio (200 mg, 1,447 mmol).*
- 10 *A mistura foi aquecida em refluxo e mantida sob agitação durante 1 hora. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e em seguida filtrada em celita. O filtrado foi concentrado por "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em tolueno (15 mL). Ácido acético (1,0 mL, 17,47 mmols) foi adicionado à mistura. A reação foi aquecida em refluxo e mantida sob agitação durante 16 horas.*
- 15 *A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, e em seguida concentrada por "roto-vap". O resíduo foi suspenso em acetato de etila. A mistura foi lavada duas vezes com bicarbonato de sódio aquoso, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. A cromatografia em sílica-gel eluindo de amônio em metanol a 2M -diclorometano proporcionou o composto do título como óleo ambarino em 51% de rendimento. (M+H)⁺ = 453,0, 455,0.*
- 20
- 25

Intermediário 157



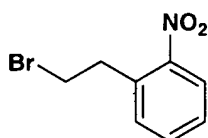
Ácido (S)-2-(1,4-dicloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético. 2-(1,4-dicloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metila (230 mg, 0,542 mmol) foi dissolvido em uma mistura de tetraidrofurano (5,0 mL) e metanol (5,0 mL). Água (5,0 mL) foi adicionada à mistura seguida por hidrato de hidróxido de lítio (66 mg, 1,573 mmol). A reação foi aquecida a 50°C e mantida sob agitação durante 4,5 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. Os solventes orgânicos foram removidos da mistura por "roto-vap". O resíduo foi neutralizado com 1,6 mL de ácido clorídrico a 1N. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como sólido branco em 94% de rendimento. MS (M-H)⁻ = 407,9, 409,9.

15 Intermediário 158



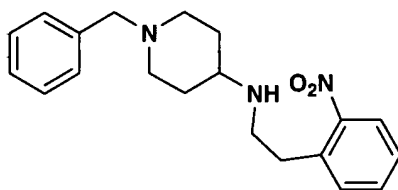
Ácido (S)-2-(1,4-dicloro-8-oxo-9-(2-(piperidin-1-il)etil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético. 2-(1,4-Dicloro-8-oxo-9-(2-(piperidin-1-il)etil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metila (260 mg, 0,573 mmol) foi dissolvido em uma mistura de tetraidrofurano (5,0 mL, 61,6 mmols) e metanol (5,0 mL, 123 mmols). Água (5,0 mL, 278 mmols) foi adicionada à mistura, seguida por hidrato de hidróxido de lítio (65 mg, 1,549 mmol). A mistura foi aquecida a 50°C e man-

tida sob agitação durante 4,5 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. Os solventes orgânicos foram removidos da mistura por "roto-vap". O resíduo foi neutralizado com 1,6 mL de ácido clorídrico a 1N e tratado com acetato de etila. A mistura permaneceu em temperatura ambiente durante 20 minutos, o que permitiu os sólidos formarem-se. Os sólidos foram filtrados e lavados com água. Os sólidos foram secos em vácuo. O composto do título foi obtido como sólido branco em 50% de rendimento. MS (M-H) = 437,1, 439,2, Intermediário 159



10 *1-(2-bromoetil)-2-nitrobenzeno*. Trifenilfosfina (6,60 g, 25,2 mmols) foi dissolvida em diclorometano (75 ml). A mistura foi resfriada a 0°C. Álcool de 2-nitrofenetila (3,0 ml, 21,36 mmols) foi adicionado à mistura gota a gota. Uma solução de tetrabrometo de carbono (8,50 g, 25,6 mmols) em 5 mL de diclorometano foi adicionada à mistura reacional gota a gota. A reação agitou a 0°C durante 45 minutos. A mistura foi concentrada por "roto-vap". O resíduo foi tratado com 100 mL de éter de dietila. Os sólidos foram filtrados, lavados com éter de dietila e descartados. O filtrado foi concentrado. Cromatografia em sílica-gel no resíduo eluindo acetato de etila-hexanos proporcionou o composto do título como óleo amarelo em 81% de rendimento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 7,97 (d, *J* = 8,05 Hz, 1 H) 7,49 - 7,68 (m, 1 H) 7,41 (t, *J* = 7,68 Hz, 2 H) 3,66 (t, *J* = 6,77 Hz, 2 H) 3,43 (t, *J* = 7,14 Hz, 2 H).

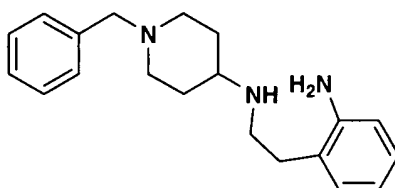
Intermediário 160



25 *N-(2-nitrofenetil)-1-benzilpiperidin-4-amina*. 1-(2-Bromoetil)-2-nitrobenzeno (1,5 g, 6,52 mmols) e 4-amino-1-benzilpiperidina (3,0 ml, 14,71 mmols) foram combinados. A mistura foi aquecida líquida a 100°C e mantida

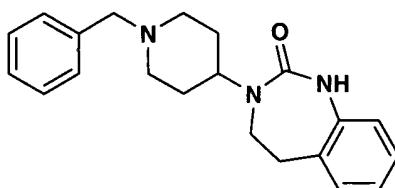
sob agitação durante 17 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. O resíduo foi triturado em 30 mL de éter de dietila. Os sólidos foram filtrados, lavados com éter de dietila e descartados. O filtrado foi concentrado. Cromatografia em sílica-gel no resíduo eluindo amônio em metanol a 2M
 5 diclorometano proporcionou o composto do título como óleo marrom em 81% de rendimento. MS (M+H)⁺ = 340,4.

Intermediário 161



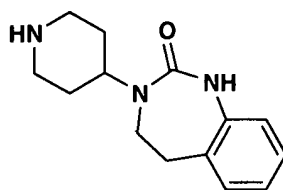
N-(2-aminofenetil)-1-benzilpiperidin-4-amina. *N*-(2-Nitrofenetil)-1-benzilpiperidin-4-amina (1,98 g, 5,83 mmols) foi dissolvido em metanol (60
 10 mL). Óxido de platina(IV) (55 mg, 0,242 mmol) foi adicionado à mistura. O vaso de reação foi colocado em um mecanismo de Parr e carregado com 3,51 kg/cm² (50 psi) de gás de hidrogênio. A reação agitou a temperatura ambiente durante 75 minutos. A mistura foi removida a partir do mecanismo, e em seguida filtrada em celita. O filtrado foi concentrado até a secura. O
 15 composto do título foi obtido como óleo marrom com rendimento quantitativo. MS (M+H)⁺ = 310,4.

Intermediário 162



3-(1-benzilpiperidin-4-il)-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-2(3H)-ona. *N*-(2-Aminofenetil)-1-benzilpiperidin-4-amina (1,90 g, 6,14
 20 mmols) foi dissolvido em acetonitrila (200 ml). *N,N'*-Carbonildiimidazol (1,08 g, 6,66 mmols) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 1,5 hora. Os sólidos foram filtrados e lavados com acetonitrila. Os sólidos foram secos em vácuo. O composto do título foi obtido como sólido branco em 63% de rendimento. MS (M+H)⁺ = 336,3.

25 Intermediário 163

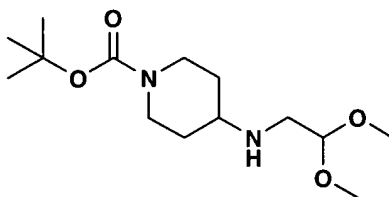


3-(1-benzilpiperidin-4-il)-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-2(3H)-ona.

3-(1-Benzilpiperidin-4-il)-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-2(3H)-ona (1,30 g, 3,88 mmols) foi dissolvido em metanol (50 ml). Paládio em carbono a 10% (650 mg) foi adicionado à mistura. O vaso de reação foi colocado em um mecanismo de Parr e carregado com 4,22 kg/cm² (60 psi) de gás de hidrogênio. A reação agitou a temperatura ambiente durante 15 horas. A reação foi removida a partir do mecanismo. A mistura foi filtrada através de um membrana de PVDF de 0,45 μm. O filtrado foi concentrado até a secura. O composto do título foi obtido como sólido branco em 82% de rendimento.

10 MS (M+H)⁺ = 246,4.

Intermediário 164



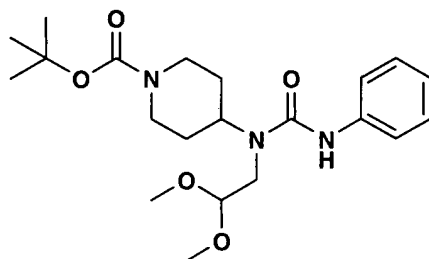
4-(2,2-dimetoxietilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butila.

4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (10,56 g, 53,0 mmols) foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (100 ml). Peneiras moleculares de 4Å foram adicionadas à mistura, seguida por dimetil acetalde aminoacetaldeído (8,0 ml, 73,4 mmols). A mistura foi aquecida em refluxo e mantida sob agitação durante 2 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. Triacetoxiboridreto de sódio (12,05 g, 56,9 mmols) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 3 horas. Outros 3,22 g de triacetoxiboridreto de sódio foram adicionados à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 17 horas. A mistura foi filtrada em celita. Os sólidos foram lavados com 50 mL de diclorometano. O material foi extraído 3 vezes a partir do filtrado 3 vezes com ácido clorídrico a 1N, e a fase orgânica foi descartada. A fase aquosa foi tornada básica com carbonato de sódio. O material foi extraído três vezes com diclorometano, e a fase aquosa foi des-

25

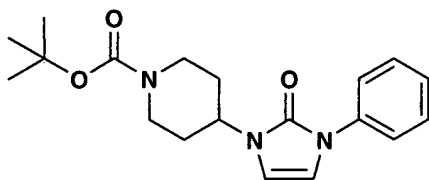
cartada. Os orgânicos foram secos MgSO_4 , filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como óleo ambarino em 74% de rendimento. MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 289,1$.

Intermediário 165



- 5 *4-(1-(2,2-dimetoxyetil)-3-fenilureído)piperidina-1-carboxilato de terc-butila.* 4-(2,2-dimetoxyetilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,10 g, 3,81 mmols) foi dissolvido em diclorometano (15 ml). *N,N'*-Carbonildiimidazol (650 mg, 4,01 mmols) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 1 hora. Anilina (400 μl , 4,38 mmols)
- 10 foi adicionada à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura foi lavada duas vezes com ácido clorídrico a 1N, e a fase aquosa foi descartada. A mistura foi lavada com salmoura, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO_4 , filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como sólido
- 15 branco em 83% de rendimento. ^1H RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 8,36 (s, 1 H) 7,14 - 7,40 (m, 4 H) 6,96 (t, $J = 7,14$ Hz, 1 H) 4,25 - 4,45 (m, 2 H) 4,18 (d, $J = 12,81$ Hz, 2 H) 3,46 - 3,55 (m, 6 H) 3,32 (d, $J = 5,12$ Hz, 2 H) 2,46 - 2,97 (m, 2 H) 1,61 - 1,83 (m, 2 H) 1,47 - 1,64 (m, 2 H) 1,37 - 1,47 (m, 9 H).

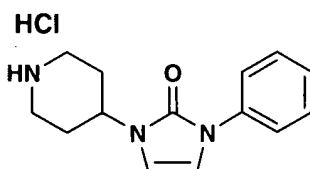
20 Intermediário 166



4-(2-oxo-3-fenil-2,3-diidroimidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. 4-(1-(2,2-dimetoxyetil)-3-fenilureído)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,29 g, 3,17 mmols) foi dissolvido em uma mistura de água (5 ml) e ácido metanossulfônico (5 ml, 77 mmols). A reação foi aquecida a 100°C e

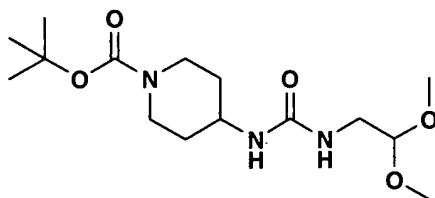
mantida sob agitação durante 20 minutos. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. Carbonato de sódio (3,75 g, 35,4 mmols) foi adicionado lentamente à mistura. A mistura foi tornada básica com bicarbonato de sódio aquoso. 1,4-dioxano (20 ml) foi adicionado à mistura seguido por dicarbonato de di-terc-butila (1,0 g, 4,58 mmols). A mistura agitou a temperatura ambiente durante 18 horas. A reação foi extinguida com cloreto de amônio aquoso. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos $MgSO_4$, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. A cromatografia em sílica-gel eluindo acetato de etila-hexanos proporcionou o composto do título como sólido branco em 59% de rendimento. MS ($M-C_5H_8O_2+H$)⁺ = 244,2.

Intermediário 167



cloridrato de 3-fenil-1-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona. 4-(2-oxo-3-fenil-2,3-diidroimidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (290 mg, 844 μ mol) foi dissolvido em acetato de etila (3,0 mL). Cloreto de hidrogênio a 4M em 1,4-dioxano (3,0 mL, 12 mmols) foi adicionado à mistura. A reação foi permitida agitar em temperatura ambiente durante 18 horas. O material foi concentrado por "roto-vap". O resíduo foi triturado em éter de dietila. Os sólidos foram filtrados e lavados com éter de dietila. O ar foi distendido através da massa filtrante para secar. O composto do título foi obtido como sólido castanho em 91% de rendimento. MS ($M+H$)⁺ = 244,1.

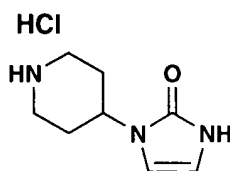
Intermediário 168



4-(3-(2,2-dimetoxietil)ureído)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. 4-amino-1-Boc-piperidina (1,02 g, 5,09 mmols) foi dissolvido em diclorometano (25 mL). A solução de bicarbonato de sódio aquosa foi adicionada à mistura seguida por fosgênio a 20% em tolueno (3,2 mL, 6,08 mmols). A

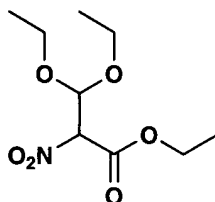
mistura agitou vigorosamente em temperatura ambiente durante 45 minutos. Dimetil acetal de aminoacetaldeído (760 μ l, 6,98 mmols) foi adicionado à mistura. A reação agitou vigorosamente em temperatura ambiente durante 30 minutos. As camadas de reação foram divididas. A camada aquosa foi novamente extraída com diclorometano, e a fase aquosa foi descartada. As fases orgânicas foram combinadas. A mistura foi secada $MgSO_4$, filtrada, e em seguida concentrada até a secura. O composto do título foi obtido como óleo amarelo-pálido em 96% de rendimento. MS (M-H)⁻ = 330,2.

Intermediário 169



10 *cloridrato de 1-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona. 4-(3-(2,2-dimetoxietil)ureído)piperidina-1-carboxilato de terc-butila* (1,62 g, 4,89 mmols) foi suspenso em água (15 ml). Ácido clorídrico concentrado (15 ml, 183 mmols) foi adicionado à mistura. A reação foi mantida em temperatura ambiente durante 20 minutos. A mistura foi concentrada por "roto-vap". O resíduo foi tratado com etanol e a mistura foi em seguida concentrado por "roto-vap". O resíduo foi tratado com acetato de etila, e em seguida concentrado até a secura. O óleo amarelo resultante foi triturado em 80% acetona-dietil éter. Depois de 10 minutos, um sólido consistente foi formado. Os sólidos foram filtrados e lavados com acetona. Os sólidos foram secos em vácuo. O composto do título foi obtido como sólido esbranquiçado em 99% de rendimento. MS (M+H)⁺ = 168,1.

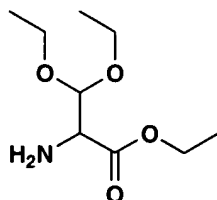
Intermediário 170



25 *3,3-dietóxi-2-nitropropanoato de etila.* Nitroacetato de etila (1,70 ml, 15,31 mmols) foi dissolvido em diclorometano (50 ml). A mistura foi resfriada a -10°C. Cloreto de titânio(IV) (1,90 ml, 17,23 mmols) foi adicionado à mistura gota a gota. A mistura foi mantida a -10°C sob agitação durante 15 minutos.

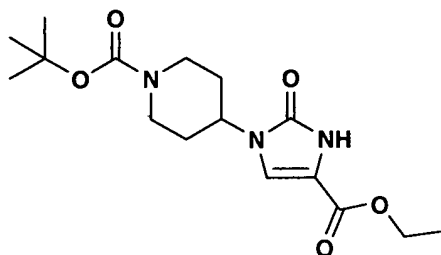
Uma solução de *N,N*-diisopropiletilamina (3,0 ml, 17,22 mmols) em 10 mL de diclorometano foi adicionada à mistura gota a gota mais de 25 minutos. A mistura foi mantida a -10°C sob agitação durante 1,25 hora. Ortoformato de trietila (6,4 ml, 38,5 mmols) foi adicionado à mistura gota a gota. A reação foi mantida a -10°C sob agitação durante 2 horas. A mistura reacional foi vertida em uma mistura de 40 mL de etanol e 100 mL de bicarbonato de sódio aquoso para extinguir. A mistura foi agitada vigorosamente durante 10 minutos. Os solventes orgânicos foram removidos da mistura por "roto-vap". O resíduo foi tratado com acetato de etila e celita. A suspensão foi filtrada em celita. As camadas do filtrado foram separadas. A fase aquosa foi novamente extraída duas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas foram combinadas. O material foi seco em MgSO₄, filtrado, e em seguida concentrado até a secura. O composto do título foi obtido como óleo amarelo em 68% de rendimento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 5,19 - 5,26 (m, 1 H) 5,10 - 5,17 (m, 1 H) 4,26 (q, *J* = 6,95 Hz, 2 H) 3,68 - 3,85 (m, 2 H) 3,52 - 3,68 (m, 2 H) 1,28 (t, *J* = 7,14 Hz, 3 H) 1,12 - 1,21 (m, 6 H).

Intermediário 171



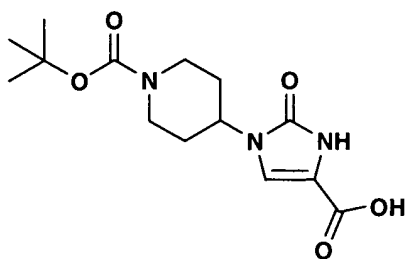
2-amino-3,3-dietoxipropanoato de etila. 3,3-Dietóxi-2-nitropropanoato de etila (2,45 g, 10,42 mmols) foi dissolvido em Etanol (70 mL, 1240 mmols). Gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura durante 5 minutos. Níquel de Raney® foi adicionado à mistura. O vaso de reação foi colocado em um mecanismo de Parr e carregado com 0,91 kg/cm² (13 psi) de gás de hidrogênio. A reação agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi removida a partir do mecanismo e filtrada em celita. A massa filtrante foi lavada com 150 mL de etanol seguido por 250 mL de etanol quente. O filtrado foi concentrado até a secura. O composto do título foi obtido como óleo vermelho em 92% de rendimento. ¹H RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 4,59 (d, *J* = 4,39 Hz, 1 H) 4,05 - 4,30 (m, 2 H) 3,65 - 3,81 (m, 2 H) 3,38 - 3,63 (m, 3 H) 1,87 (s, 2 H) 1,20 - 1,29 (m, 3 H) 1,12 - 1,20 (m, 6 H).

Intermediário 172



4-(4-(etoxicarbonil)-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de
 terc-butila. 4-amino-1-Boc-piperidina (1,60 g, 7,99 mmols) foi dissolvido em
 uma mistura de diclorometano (30 mL) e bicarbonato de sódio aquoso (15
 5 mL). 20% de fosgênie em tolueno (4,8 mL, 9,12 mmols) foram adicionados à
 mistura em uma porção sob agitação vigorosa. A reação agitada vigorosa-
 mente em temperatura ambiente durante 15 minutos. Uma solução de 2-
 amino-3,3-dietoxipropanoato de etila (1,95 g, 9,50 mmols) em 20 mL de di-
 clorometano foi adicionada à mistura. A reação agitada vigorosamente em
 10 temperatura ambiente durante 30 minutos. As camadas de reação foram
 divididas, e a fase aquosa foi novamente extraída com diclorometano. As
 camadas orgânicas foram combinadas. O material foi lavado duas vezes
 com ácido clorídrico a 1N, e a fase aquosa foi descartada. O material foi la-
 vado com salmoura, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram
 15 secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. 2,70 g
 (6,26 mmols) do resíduo foram suspensos em água (25 ml). Ácido clorídrico
 concentrado (25 ml, 304 mmols) foi adicionado à mistura. A reação foi aque-
 cida a 80°C e mantida sob agitação durante 5 minutos. A mistura foi resfria-
 da à temperatura ambiente. A mistura reacional foi vertida cuidadosamente
 20 em uma solução agitada de carbonato de sódio (16,19 g, 153 mmols) em 50
 mL de água. 1,4-Dioxano (50 ml) foi adicionado à mistura, seguido por di-
 carbonato de di-terc-butila (1,60 g, 7,33 mmols). A reação agitou a tempera-
 tura ambiente durante 2 horas. A mistura foi extraída duas vezes com aceta-
 to de etila, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos Mg-
 25 SO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. A cromatografia em
 sílica-gel eluindo acetato de etila-hexanos proporcionou o composto do título
 como espuma castanha em 19% de rendimento. MS (M-H)⁻ = 338,2.

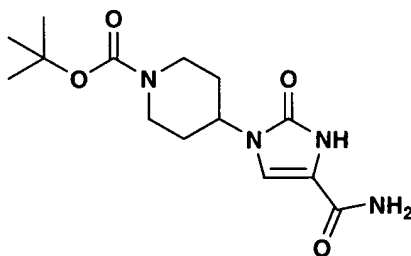
Intermediário 173



ácido 1-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazol-4-carboxílico.

4-(4-(etoxicarbonil)-2-oxo-2,3-diidroimidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (400 mg, 1,179 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (10 mL). Água (10 mL) foi adicionada à mistura, seguida por hidrato de hidróxido de lítio (180 mg, 4,29 mmols). A mistura foi aquecida a 70°C e mantida sob agitação durante 16 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. A reação foi extinguida com 4,5 mL de ácido clorídrico a 1N. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a *secura*. O composto do título foi obtido como sólido branco em 98% de rendimento. MS (M-H)⁻ = 310,2.

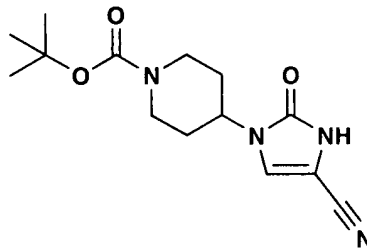
Intermediário 174



4-(4-carbamoyl-2-oxo-2,3-diidroimidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila. Ácido 1-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazol-4-carboxílico (355 mg, 1,140 mmol) foi dissolvido em uma mistura de tetraidrofurano (20 mL) e *N,N*-dimetilformamida (15 µL, 0,194 mmol). A mistura foi resfriada a -10°C. Cloreto de oxalila (150 µL, 1,714 mmol) foi adicionado à mistura gota a gota. A mistura reacional foi aquecida em temperatura ambiente e mantida sob agitação durante 1 hora. Outros 60 µL de cloreto de oxalila foram adicionados à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura foi resfriada a -10°C. Gás de amônia foi borbulhado através da mistura durante 5 minutos. A reação foi mantida a -10°C sob agitação durante 30 minutos. A mistura foi

aquecida em temperatura ambiente, e em seguida diluída com água. O material foi extraído três vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada. O material foi lavado com salmoura, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO_4 , filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como sólido esbranquiçado em

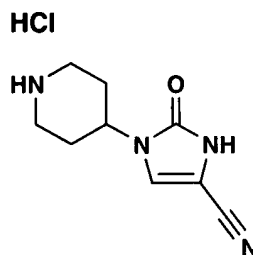
5 Intermediário 175



10 *4-(4-ciano-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila.* 4-(4-carbamoil-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (175 mg, 0,564 mmol) foi suspenso em piridina (3,0 mL). Oxidoreto de fósforo (53 μL , 0,569 mmol) foi adicionado à mistura gota a gota. A mistura agitou a temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi extinguida com a adição gota a gota de água. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada. O material

15 foi lavado sucessivamente com salmoura de ácido clorídrico a 1N, e as fases aquosas foram descartadas. Os orgânicos foram secos MgSO_4 , filtrados, e em seguida concentrados até a secura. A cromatografia em sílica-gel eluindo acetato de etila-hexanos proporcionou o composto do título como sólido branco em 29% de rendimento. $\text{MS (M-H)}^- = 291,1$.

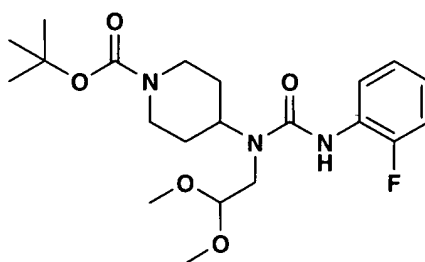
20 Intermediário 176



cloridrato de 2-oxo-1-(piperidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-carbonitrila. 4-(4-ciano-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (45 mg, 0,154 mmol) foi dissolvido em acetato de etila (5,0

mL). cloreto de hidrogênio a 4M em 1,4-dioxano (10 mL, 40 mmols) foram adicionados à mistura. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Os líquidos foram decantados. Os sólidos restantes foram dissolvidos em metanol, e em seguida transferidos para um frasco menor. O material foi concentrado por "roto-vap". O resíduo foi tratado com diclorometano, e em seguida concentrado até a secura. O composto do título foi obtido como sólido amarelo em rendimento quantitativo. MS (M+H)⁺ = 193,0.

Intermediário 177



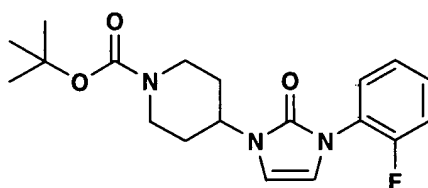
4-(1-(2,2-dimetoxyetil)-3-(2-fluorofenil)ureído)piperidina-1-

10 *carboxilato de terc-butila.* Fosgênio em tolueno a 20% (4,0 ml, 7,6 mmols) foi diluído com acetato de etila (20 ml, 205 mmols). 2-Fluoroanilina (0,600 ml, 6,2 mmols) foi adicionada à mistura em uma porção que causa um precipitado branco. A mistura foi aquecida em refluxo e mantida sob agitação durante 1 hora. A mistura foi concentrada por "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em uma quantidade pequena de diclorometano. A solução resultante foi

15 adicionada a uma mistura de 4-(2,2-dimetoxyetilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,99 g, 6,9 mmols), diclorometano (30 mL) e bicarbonato de sódio aquoso (15 mL) ao mesmo tempo que agitando vigorosamente. A reação agitou a temperatura ambiente durante 2 horas. As

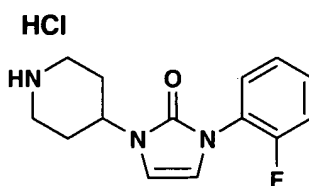
20 camadas foram separadas, e a fase aquosa foi descartada. O material foi lavado duas vezes com ácido clorídrico a 1N, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como óleo amarelo em 53% de rendimento. MS (M-H)⁻ = 424,1.

25 Intermediário 178



4-(3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-diidroimidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. 4-(1-(2,2-dimetoxietil)-3-(2-fluorofenil)ureído)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,39 g, 3267 μmol) foi dissolvido em uma mistura de água (8,0 ml) e ácido metanossulfônico (8,0 ml, 123281 μmol). A mistura foi aquecida a 100°C e mantida durante 15 minutos. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. A reação foi neutralizada com carbonato de sódio (6,15 g, 58025 μmol). A mistura foi diluída com bicarbonato de sódio aquoso. 1,4-dioxano (10 ml) foi adicionado à mistura, seguido por dicarbonato de di-terc-butila (880 mg, 4032 μmol). A reação agitou vigorosamente em temperatura ambiente durante 3 horas. A reação foi extinguida com cloreto de amônio aquoso. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO_4 , filtrados, e em seguida concentrados até a secura. A cromatografia em sílica-gel eluindo acetato de etila-hexanos proporcionou o composto do título como óleo incolor claro em 64% de rendimento. MS ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}+\text{H}$)⁺ = 288,1.

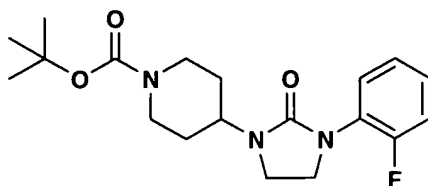
Intermediário 179



cloridrato de 3-(2-fluorofenil)-1-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona. 4-(3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-diidroimidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (215 mg, 594,9 μmol) foi dissolvido em acetato de etila (4,0 mL). cloreto de hidrogênio a 4N em 1,4-dioxano (5,0 mL, 20,0 mmols) foram adicionados à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 18 horas. O material foi concentrado por "roto-vap". O resíduo foi triturado em éter de dietila. Os sólidos foram filtrados e lavados com éter de dietila. Os sólidos foram coletados e secos em vácuo. O composto do título foi obtido

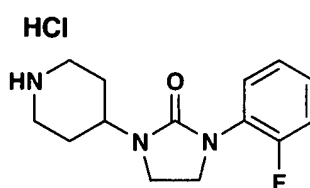
como sólido castanho em 46% de rendimento. MS (M+H)⁺ = 262,0.

Intermediário 180



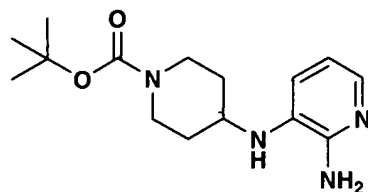
4-(3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc-butila*. 4-(3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-diidroimidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc-butila* (530 mg, 1,5 mmol) foi dissolvido em metanol (25 mL). Óxido de platina(IV) (28 mg, 123,3 μmols) foi adicionado à mistura. O vaso de reação foi colocado em um mecanismo de Parr e carregado com 4,22 kg/cm² (60 psi) de gás de hidrogênio. A reação agitou a temperatura ambiente durante 4 horas. Mais óxido de platina(IV) (28 mg, 123,3 μmol) foi adicionado à mistura. O vaso de reação foi colocado em um mecanismo de Parr e carregado com 4,22 kg/cm² (60 psi) de gás de hidrogênio. A reação agitou a temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi removida a partir do mecanismo, e em seguida filtrada em celita. O filtrado foi concentrado por "roto-vap". A cromatografia em sílica-gel eluindo acetato de etil-hexanos proporcionou o composto do título como óleo incolor claro em 45% de rendimento. MS (M-C₄H₁₀O+H)⁺ = 290,0.

Intermediário 181



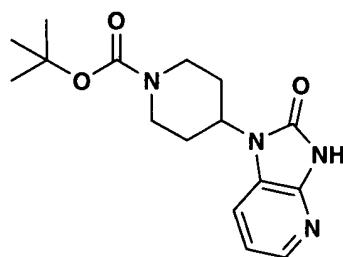
cloridrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-il)imidazolidin-2-ona. 4-(3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc-butila* (235 mg, 0,647 mmol) foi dissolvido em acetato de etila (3,0 mL). Cloreto de hidrogênio a 2N de hidrogênio em éter de dietila (5,0 mL, 10,00 mmols) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 22 horas. Os sólidos foram filtrados, lavados com éter de dietila, e em seguida secos em vácuo. O composto do título foi obtido como sólido branco em 52% de rendimento. MS (M+H)⁺ = 264,1.

Intermediário 182



4-(2-aminopiridin-3-ilamino)piperidina-1-carboxilato de de terc-butila. 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (9,59 g, 48,1 mmols) e piridina-2,3-diamina (5,0 g, 45,8 mmols) foram combinados e dissolvidos em 1,2-dicloroetano (75 ml). Triacetoxiboroidreto de sódio (14,5 g, 68,4 mmols) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 7 horas. Triacetoxiboroidreto de sódio adicional (3,60 g, 16,99 mmols) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 18 horas. A reação foi extinguida com hidróxido de sódio a 1N. O material foi extraído duas vezes com diclorometano, e a fase aquosa foi descartada. O material foi lavado sucessivamente com hidróxido de sódio a 1N, água e salmoura, e as fases aquosas foram descartadas. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. A cromatografia em sílica-gel eluindo metanol-diclorometano proporcionou o composto do título como espuma castanha em 48% de rendimento. MS (M-H)⁻ = 291,2.

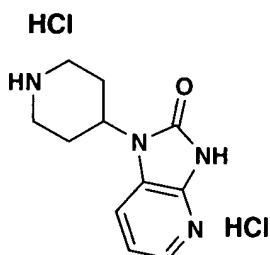
Intermediário 183



4-(2-oxo-2,3-diidroimidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. 4-(2-aminopiridin-3-ilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (6,45 g, 22,06 mmols) foi dissolvido em acetonitrila (750 ml). *N,N'*-Carbonildiimidazol (4,2 g, 25,9 mmols) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 23 horas. *N,N'*-carbonildiimidazol adicional (4,2 g, 25,9 mmols) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 66 horas. O material foi concentrado por "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em diclorometano. O material foi lavado du-

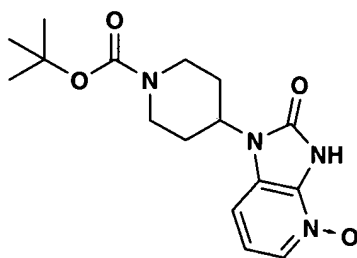
as vezes com água, e a fase aquosa foi descartada. O material foi lavado com salmoura, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. A cromatografia em sílica-gel eluindo acetato de etila-hexanos proporcionou o composto do título como espuma branca em 85% de rendimento. MS (M-H)⁻ = 317,2.

Intermediário 184



*D*cloridrato de 1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona. 4-(2-oxo-2,3-diidroimidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (5,97 g, 18,75 mmols) foi dissolvido em metanol (180 ml). Cloreto de hidrogênio a 4M em 1,4-dioxano (50 ml, 200 mmols) foram adicionados à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 18 horas. Os sólidos foram filtrados e lavados com metanol. Os sólidos foram coletados e secos em vácuo. O composto do título foi obtido como sólido branco em 87% de rendimento. MS (M+H)⁺ = 219,1.

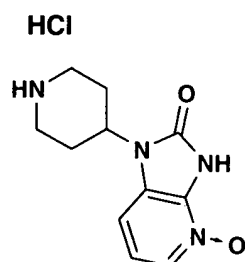
15 Intermediário 185



*É*ster de terc-butila de ácido 4-(4-óxi-2-oxo-2,3-diidroimidazo[4,5-b]piridin-1-il)-piperidina-1-carboxílico. 4-(2-oxo-2,3-diidroimidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,0 g, 3,14 mmols) foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (50 ml). A mistura foi resfriada a 0°C. Ácido 3-cloroperoxibenzóico (1,67 g, 9,68 mmols) foi adicionado à mistura em uma porção. O banho de gelo foi removido, e a mistura foi aquecida em temperatura ambiente. A reação agitou a temperatura ambiente durante 4 horas. A reação foi extinguida com tiosulfato de sódio a 1N. Bicarbonato de

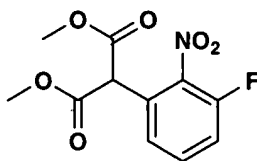
sódio aquoso foi adicionado à mistura. O material foi extraído três vezes com diclorometano, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO_4 , filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como sólido branco em 70% de rendimento. $\text{MS (M-H)}^- =$
5 333,3.

Intermediário 186



cloridrato de 4-óxi-1-piperidin-4-il-1,3-diidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona. Éster de terc-butila de ácido 4-(4-óxi-2-oxo-2,3-diidro-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)-piperidina-1-carboxílico (730 mg, 2,183 mmols) foi dissolvido
10 em uma mistura de metanol (30 mL) e cloreto de hidrogênio a 4M em 1,4-dioxano (15 mL, 60,0 mmols). A reação agitou a temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi concentrada por "roto-vap". O resíduo foi triturado em 25 mL de isopropanol quente. A mistura foi permitida resfriar em temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados e lavados sucessivamente
15 com álcool isopropílico e éter de dietila. Os sólidos foram secos em vácuo. O composto do título foi obtido como sólido branco em 77% de rendimento. $\text{MS (M+H)}^+ = 235,3$.

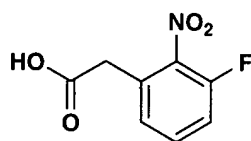
Intermediário 187



2-(3-flúor-2-nitrofenil)malonato de dimetila. 1,3-Difluoro-2-nitrobenzeno (2,83 g, 17,79 mmols) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (25 mL). Carbonato de potássio (2,49 g, 18,02 mmols) foi adicionado à mistura seguido por malonato de dimetila (2,033 ml, 17,79 mmols). A mistura foi aquecida a 65°C e mantida durante 24 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. A reação foi extinguida com ácido clorídrico a 1N. O material foi extraído três vezes com éter de dietila, e a fase aquosa foi descar-
25

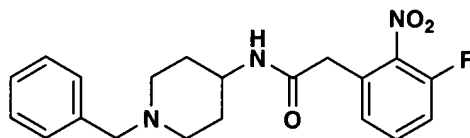
tada. O material foi lavado duas vezes com água, e a fase aquosa foi descartada. O material foi lavado com salmoura, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO_4 , filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O resíduo foi cristalizado com hexano. Os sólidos foram filtrados e lavados com hexano. O composto do título foi obtido como cristais amarelos em 52% de rendimento. MS $(\text{M}-\text{H})^- = 270,1$.

Intermediário 188



Ácido 2-(3-flúor-2-nitrofenil)acético. 2-(3-flúor-2-nitrofenil) malonato de dimetila (2,53 g, 9,33 mmols) foi suspenso em água (20 mL). Ácido clorídrico concentrado (20 ml, 653 mmols) foi adicionado à mistura. A reação foi aquecida em refluxo e mantida sob agitação durante 5 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. O material foi extraído duas vezes com éter de dietila, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO_4 , filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O resíduo foi cristalizado a partir de 5:1 hexanos : acetato de etila. Os sólidos foram filtrados, lavados com hexano, e em seguida secos em vácuo. O composto do título foi obtido como sólido branco em 90% de rendimento. ^1H RMN (300 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 3,85 (s, 2 H) 7,08 - 7,19 (m, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 1 H) 7,38 - 7,55 (m, 1 H).

20 Intermediário 189

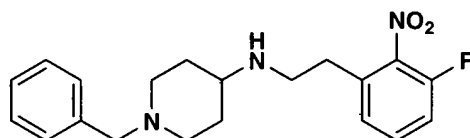


N-(1-benzilpiperidin-4-il)-2-(3-flúor-2-nitrofenil)acetamida. Ácido 2-(3-flúor-2-nitrofenil)acético (1,17 g, 5,88 mmols) foi dissolvido em tetraidrofurano (50 ml). *N,N*-Carbonildiimidazol (1,06 g, 6,54 mmols) foi adicionado à mistura em uma porção. A reação agitou a temperatura ambiente durante 30 minutos. 1-Benzilpiperidin-4-amina (1,15 ml, 6,09 mmols) foi adicionado à mistura em uma porção. A reação agitou a temperatura ambiente durante 1,25 hora. A reação foi extinguida com água. O material foi extraído duas

vezes com éter de dietila, e a fase aquosa foi descartada. O material foi lavado uma vez com água e uma vez com salmoura e as fases aquosas foram descartadas. Os orgânicos foram secos MgSO_4 , filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como óleo ambarino em 99% de rendimento. MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 372,4$.

5

Intermediário 190



N-(3-flúor-2-nitrofenil)-1-benzilpiperidin-4-amina.

N-(1-

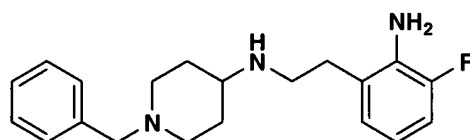
Benzilpiperidin-4-il)-2-(3-flúor-2-nitrofenil)acetamida (2,19 g, 5,90 mmols) foi dissolvido em tetraidrofurano (40 ml). A mistura foi aquecida a 60°C . Cloro-trimetilsilano (2,7 ml, 21,27 mmols) foi adicionado à mistura, seguido por boroidreto de lítio (7,2 ml, 14,40 mmols). A mistura foi mantida a 60°C durante 2 horas sob agitação. A reação foi extinguida com 2 metanol de mL. Água (4,0 ml, 222 mmols) foi adicionada à mistura seguida por ácido clorídrico concentrado (4,0 ml, 47,4 mmols). A mistura foi aquecida em refluxo e mantida sob agitação durante 3 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente. A reação foi tornada básica com 5 mL de 10N de hidróxido de sódio. A mistura agitou a temperatura ambiente durante 15 minutos. As camadas de reação foram divididas, e a fase aquosa foi descartada. A fase orgânica foi concentrada por "roto-vap". A cromatografia em sílica-gel eluindo 2M de amônio em metanol-diclorometano proporcionou o composto do título como óleo cinza em 38% de rendimento. MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 358,4$.

10

15

20

Intermediário 191



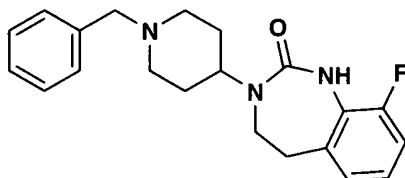
N-(2-amino-3-fluorofenil)-1-benzilpiperidin-4-amina. *N*-(3-flúor-

25

2-nitrofenetil)-1-benzilpiperidin-4-amina (800 mg, 2,238 mmols) foi dissolvido em metanol (30 mL). Óxido de platina(IV) (18,5 mg, 0,081 mmol) foi adicionado à mistura. O vaso de reação foi colocado em um mecanismo de Parr e carregado com $4,22 \text{ kg/cm}^2$ (60 psi) de gás de hidrogênio. A reação agitou a

temperatura ambiente durante 1 hora e 20 minutos. A reação foi removida a partir do mecanismo. A mistura foi filtrada através de uma membrana de PVDF de 0,45 μm . O filtrado foi concentrado até a secura. O composto do título foi obtido como óleo cinza em 97% de rendimento. MS (M+H)⁺ = 328,5.

5 Intermediário 192

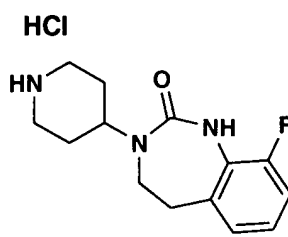


3-(1-benzilpiperidin-4-il)-9-flúor-4,5-diidro-1H-benzo

[d][1,3]diazepin-2(3H)-ona. N-(2-amino-3-fluorofenetil)-1-benzilpiperidin-4-

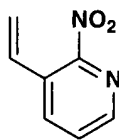
amina (700 mg, 2,138 mmols) foi dissolvido em acetonitrila (50 mL). *N,N'*-Carbonildiimidazol (380 mg, 2,344 mmols) foi adicionado à mistura em uma porção. A reação agitou a temperatura ambiente durante 1 hora. Outros 50 mg de *N,N'*-carbonildiimidazol foram adicionados à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi concentrada por "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em diclorometano. A mistura foi lavada duas vezes com água, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano. Algumas gotas de ácido clorídrico aquoso concentrado foram adicionadas à mistura. Os sólidos foram triturados, filtrados, e em seguida lavados com tetraidrofurano. O ar foi distendido através da massa filtrante durante 15 minutos. Os sólidos foram dissolvidos em água. A mistura foi tornada básica com 1N de hidróxido de sódio. O material foi extraído duas vezes com diclorometano, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como espuma apurpurada em 72% de rendimento. MS (M+H)⁺ = 354,4.

25 Intermediário 193



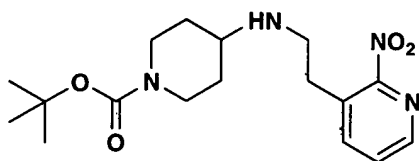
cloridrato de 9-flúor-3-(piperidin-4-il)-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-2(3H)-ona. 3-(1-Benzilpiperidin-4-il)-9-flúor-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-2(3H)-ona (530 mg, 1,500 mmol) foi suspenso em 1,2-dicloroetano (10 mL). A mistura foi resfriada a 0°C. Cloroformiato de 1-cloroetila (175 µl, 1,603 mmol) foi adicionado à mistura gota a gota. A reação foi em seguida aquecida em refluxo e mantida durante 45 minutos. A mistura foi concentrada por "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em metanol (10 mL). A reação foi aquecida em refluxo e mantida sob agitação durante 3 horas. A mistura foi concentrada por "roto-vap". O resíduo foi tratado com 20 mL de acetona e aquecido em refluxo durante 20 minutos. Os sólidos resultantes foram filtrados e lavados com acetona. O composto do título foi obtido como sólido castanho em 67% de rendimento. MS (M+H)⁺ = 264,4.

Intermediário 194



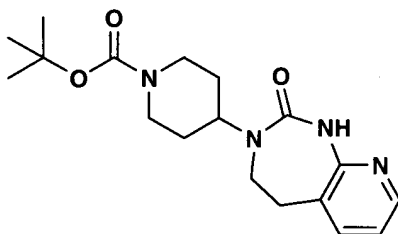
2-nitro-3-vinilpiridina. 3-Bromo-2-nitropiridina (1,015 g, 5,0 mmols), cloreto de tetrabutilamônio (1,390 g, 5,00 mmols) e cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(II) (0,351 g, 0,500 mmol) foram combinados. A mistura foi suspensa em acetonitrila (10 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos ao mesmo tempo que foi desgaseificada por um fluxo de nitrogênio. Tributílvinil)estanho (1,754 ml, 6,00 mmols) foi adicionado e a mistura foi desgaseificada adicional durante 5 minutos. O frasco foi tamponado e aquecido a 90°C durante 4 horas. Os solventes foram removidos da mistura. O resíduo foi dissolvido com diclorometano. O material foi lavado com salmoura, e a fase aquosa foi descartada. A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄ e filtrada. Os solventes foram removidos por "roto-vap". Cromatografia em sílica-gel proporcionou o composto do título como sólido castanho em 68% de rendimento. ¹H RMN (500 MHz, CLORO-FÓRMIO-D) δ ppm 8,39 (dd, J = 4,58, 1,53 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J = 7,94, 1,53 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J = 7,93, 4,58 Hz, 1 H) 6,90 (dd, J = 17,24, 11,14 Hz, 1 H) 5,82 (d, J = 17,40 Hz, 1 H) 5,55 (d, J = 10,99 Hz, 1 H).

30 Intermediário 195



4-(2-(2-nitropiridin-3-il)etilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. 2-Nitro-3-vinilpiridina (0,300 g, 2 mmols), 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (0,601 g, 3,00 mmols) e etanol (5 ml) foram combinados. Trietilamina (0,836 ml, 6,00 mmols) foi adicionada. O frasco foi tamponado e aquecido a 90°C durante 62 horas. Mais 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (0,601 g, 3,00 mmols) e trietilamina (0,836 ml, 6,00 mmols) foram adicionados, e a mistura foi aquecida a 90°C durante 20 horas. A mistura foi concentrada por "roto-vap". A cromatografia em sílica-gel eluindo acetato de etila-hexanos proporcionou o composto do título como sólido castanho em 48% de rendimento. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓR-MIO-D) δ ppm 8.38 (dd, *J* = 4,58, 1,53 Hz, 1 H) 7,84 (dd, *J* = 7,63, 1,53 Hz, 1 H) 7,49 (dd, *J* = 7,63, 4,58 Hz, 1 H) 3,92 (s, 2 H) 2,85 - 2,98 (m, 3 H) 2,75 (t, *J* = 11,75 Hz, 2 H) 2,50 - 2,62 (m, 1 H) 1,75 (d, *J* = 12,51 Hz, 2 H) 1,40 (s, 9 H) 1,00 - 1,27 (m, 4 H).

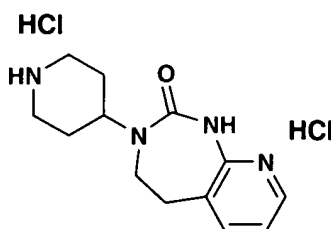
15 Intermediário 196



4-(2-oxo-1,2,4,5-tetraidropirido[2,3-d][1,3]diazepin-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. 4-(2-(2-nitropiridin-3-il)etilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (0,561 g, 1,601 mmol) foi dissolvido em metanol (60 mL). Uma quantidade catalítica de paládio em carbono a 10% foi adicionada à mistura. O vaso de reação foi carregado com 2 atm de gás de hidrogênio. A reação agitou a temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada duas vezes através de um almofada de celita. O filtrado foi concentrado a vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (100 mL). Trietilamina (0,672 ml, 4,82 mmols) foi adicionada à mistura seguida por *N,N'*-carbonildiimidazol (0,32 g, 1,97 mmol. 1,2 equiv). Depois de 1,5 hora,

mais *N,N*-carbonildiimidazol (0,32 g, 1,97 mmol, 1,2 equiv) foi adicionado. A reação agitou a temperatura ambiente durante 16 horas. *N,N'*-carbonildiimidazol adicional (0,32 g, 1,97 mmol) e trietilamina (0,672 ml, 4,82 mmols) foram adicionados, e a solução clara foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. *N,N'*-carbonildiimidazol adicional (0,32 g, 1,97 mmol) e trietilamina (350 μ L, 251 mmols) foram adicionados à mistura reacional. A solução clara foi agitada em temperatura ambiente durante 68 horas. Todos os solventes foram removidos por "roto-vap". A cromatografia em sílica-gel eluindo 2M de amônio em metanol-diclorometano proporcionou o composto do título como fora sólido branco em 92% de rendimento. ^1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 8,20 (d, $J = 4,88$ Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,33 (d, $J = 7,63$ Hz, 1 H) 6,82 (dd, $J = 7,48, 4,73$ Hz, 1 H) 4,35 - 4,50 (m, 1 H) 4,19 (bs, 2 H) 3,37 - 3,48 (m, 2 H) 2,87 - 2,92 (m, 2 H) 2,71 - 2,83 (m, 2 H) 1,72 (d, $J = 10,38$ Hz, 2 H) 1,50 - 1,63 (m, 2 H) 1,44 (s, 9 H).

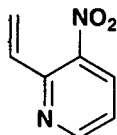
15 Intermediário 197



dicloridrato de 3-(piperidin-4-il)-4,5-diidro-1H-pirido[2,3-d][1,3]diazepin-2(3H)-ona. 4-(2-oxo-4,5-diidro-1H-pirido[2,3-d][1,3]diazepin-3(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (0,51 g, 1,472 mmol) foi dissolvido em diclorometano (8 ml). Ácido trifluoroacético (2 ml, 26,0 mmols) foi adicionado à solução. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Todos os voláteis foram removidos por "roto-vap". O resíduo foi dissolvido em diclorometano (10 mL). 2M de cloreto de hidrogênio em éter de dietila (2,58 ml, 5,15 mmols) foram adicionados à mistura. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos, e em seguida todos os voláteis foram removidos. O sólido esbranquiçado resultante foi lavado com éter de dietila anidro quatro vezes para proporcionar o composto do título como sólido branco em 99% de rendimento. ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ ppm 8,01 - 8,29 (m, 2 H) 7,38 (t, $J = 6,71$ Hz, 1 H) 4,63 - 4,88 (m, 2 H) 4,29 -

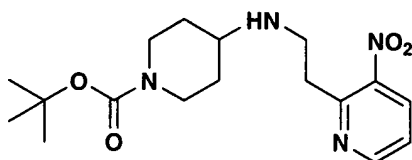
4,53 (m, 1 H) 3,61 - 3,71 (m, 2 H) 3,45 - 3,62 (m, 2 H) 3,01 - 3,27 (m, 4 H)
1,93 - 2,21 (m, 4 H).

Intermediário 198



3-nitro-2-vinilpiridina. Em um frasco de 20 mL seco no forno,
5 foram adicionados 2-cloro-3-nitropiridina (0,793 g, 5 mmols), cloreto de tetrabutilamônio (1,390 g, 5,00 mmols) e cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(II) (0,351 g, 0,500 mmol). Depois de adição de acetonitrila (10 ml), a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, ao mesmo tempo que foi desgaseificada por um fluxo de nitrogênio através de
10 uma agulha inserida na base do frasco. Tributil(vinil)estanho (1,754 ml, 6,00 mmols) foi adicionado, e a mistura foi também desgaseificada durante 5 minutos. O frasco foi tamponado e aquecido a 90°C durante 2 horas. Todos os solventes foram removidos. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com salmoura. A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄ e filtrada. Os
15 solventes foram removidos por "roto-vap". A cromatografia em sílica-gel eluindo acetato de etila-hexanos proporcionou o composto do título como óleo marrom escuro em 67% de rendimento. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMIO-D) δ ppm 8,77 (dd, *J* = 4,58, 1,53 Hz, 1 H) 8,18 (dd, *J* = 8,24, 1,53 Hz, 1 H) 7,06 - 7,57 (m, 2 H) 6,63 (dd, *J* = 16,79, 1,83 Hz, 1 H) 5,74 (dd, *J* = 10,68,
20 1,83 Hz, 1 H).

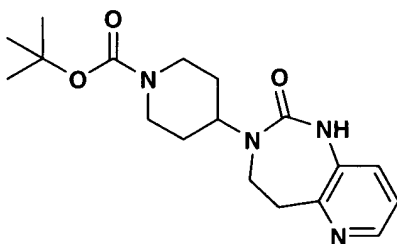
Intermediário 199



4-(2-(3-nitropiridin-2-il)etilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. Em um frasco de 10 mL seco no forno, foram adicionados 3-nitro-2-vinilpiridina (0,300 g, 2 mmols), 4-amino-1-Boc-piperidina (0,601 g, 3,00
25 mmols) e etanol (5 ml). Trietilamina (0,843 ml, 6,00 mmols) foi adicionada, e o frasco foi tamponado e aquecido a 90°C durante 24 horas. Os solventes foram removidos da mistura por "roto-vap". A cromatografia em sílica-gel

eluindo 2M de amônio em metanol-diclorometano proporcionou o composto do título em 74% de rendimento. ^1H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 8,73 (dd, $J = 4,58, 1,53$ Hz, 1 H) 8,19 (dd, $J = 8,24, 1,22$ Hz, 1 H) 7,33 (dd, $J = 8,24, 4,58$ Hz, 1 H) 3,95 (bs, 2 H) 3,30 (t, $J = 6,87$ Hz, 2 H) 3,10 (t, $J = 6,71$ Hz, 2 H) 2,78 (t, $J = 11,60$ Hz, 2 H) 2,56 - 2,69 (m, 1 H) 1,76 - 1,84 (m, 2 H) 1,42 (s, 9 H) 1,13 - 1,27 (m, 2 H).

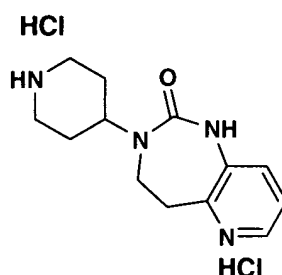
Intermediário 200



4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidropirido[3,2-d][1,3]diazepin-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. 4-(2-(3-nitropiridin-2-il)etilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (0,864 g, 2,466 mmols) foi dissolvido em metanol (50 ml). Paládio em carbono a 10% (0,3 g, 0,28 mmol) foi adicionado à mistura. O vaso de reação foi colocado em um mecanismo de Parr e carregado com 2 atm de gás de hidrogênio. A reação agitou a temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi filtrada duas vezes através de um almofada de celita. O filtrado foi concentrado para produzir um sólido castanho. O resíduo (808 mg, 2,52 mmols) foi dissolvido em acetonitrila (200 mL). Trietilamina foi adicionada à mistura (1,05 mL, 7,56 mmols) seguida por N,N' -carbonildiimidazol (0,50 g, 3,08 mmols). A reação agitou a temperatura ambiente durante 5 horas. Mais N,N' -carbonildiimidazol (0,50 g, 3,08 mmols) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 16 horas. Mais N,N' -carbonildiimidazol (0,50 g, 3,08 mmols) foi adicionado à mistura reacional seguido por trietilamina (1,05 mL, 7,56 mmols). A reação agitou a temperatura ambiente durante 20 horas. Mais N,N' -carbonildiimidazol (0,50 g, 3,08 mmols) foi adicionado à mistura seguida por trietilamina (0,50 mL, 3,58 mmols). A reação agitou a temperatura ambiente durante 68 horas. A mistura foi concentrada por "roto-vap". A cromatografia em sílica-gel eluindo 2M de amônio em metanol-diclorometano proporcionou o composto do título como sólido esbranquiçado em 93% de rendimento. ^1H

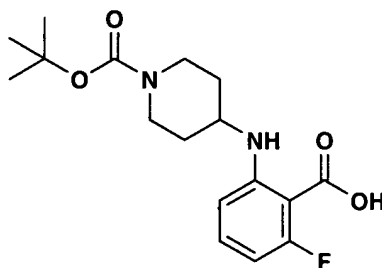
RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 8,05 - 8,13 (m, 2 H) 7,21 (d, $J = 7,94$ Hz, 1 H) 7,01 (dd, $J = 8,24, 4,58$ Hz, 1 H) 4,29 - 4,44 (m, 1 H) 4,19 (bs, 2 H) 3,44 - 3,51 (m, 2 H) 3,08 - 3,17 (m, 2 H) 2,76 (m, 2 H) 1,71 (d, $J = 10,99$ Hz, 2 H) 1,53 - 1,65 (m, 2 H) 1,42 (s, 9 H).

5 Intermediário 201



dicloridrato de 3-(piperidin-4-il)-4,5-diidro-1H-pirido[3,2-d][1,3]diazepin-2(3H)-ona. 4-(2-oxo-4,5-diidro-1H-pirido[3,2-d][1,3]diazepin-3(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (0,814 g, 2,350 mmols) foi dissolvido em diclorometano (8,0 ml). Ácido trifluoroacético (2,0 ml, 26,0 mmols) foi adicionado à mistura em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. Todos os voláteis foram removidos e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (10 mL). 2M de cloreto de hidrogênio em éter de dietila (4,11 ml, 8,22 mmols) foi adicionado à mistura. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos e todos os voláteis foram removidos. O sólido esbranquiçado resultante foi lavado 4 vezes com éter de dietila anidro. O composto do título foi obtido como sólido branco em 88% de rendimento. ^1H RMN (500 MHz, D₂O) δ ppm 8,28 (d, $J = 4,88$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J = 8,24$ Hz, 1 H) 7,74 - 7,82 (m, 1 H) 4,30 - 4,41 (m, 1 H) 3,71 - 3,78 (m, 2 H) 3,51 - 3,62 (m, 2 H) 3,34 - 3,41 (m, 2 H) 3,09 - 3,20 (m, 2 H) 1,98 - 2,14 (m, 4 H).

Intermediário 202

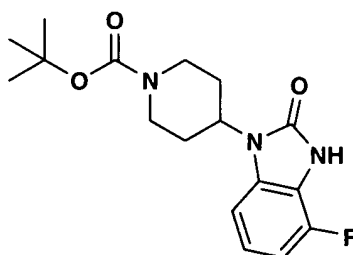


ácido

2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilamino)-6-

fluorobenzóico ácido 2-amino-6-fluorobenzóico (2,02 g, 12,93 mmols) e 4-oxipiperidida-1-carboxilato de terc.-butila (5,15 g, 25,9 mmols) foram adicionados dissolvidos em metanol (50 ml). cianotriidrobórato de sódio (1,625 g, 25,9 mmols) foi adicionado em uma porção em temperatura ambiente. A reação agitou a temperatura ambiente durante 1 hora. O solvente foi removido em vácuo. A espuma resultante foi dividida entre diclorometano (170 mL) e 1N de hidróxido de sódio (65 mL). As camadas foram separadas. A camada de diclorometano foi extraída com água (2 x 65 mL). As camadas aquosas foram combinadas e acidificadas com ácido cítrico em pH em torno de 3. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). As camadas de acetato de etila foram combinadas, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas até a secura. O composto do título foi obtido como sólido esbranquiçado em 92% de rendimento. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,18 - 7,28 (m, 1 H) 6,57 (d, *J* = 8,56 Hz, 1 H) 6,27 (dd, *J* = 11,58, 8,06 Hz, 1 H) 3,83 - 3,95 (m, 2 H) 3,56 - 3,67 (m, 1 H) 3,00 - 3,15 (m, 2 H) 1,93 - 2,04 (m, 2 H) 1,44 (s, 9 H) 1,31 - 1,43 (m, 2 H).

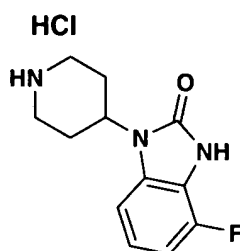
Intermediário 203



4-(4-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. Ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilamino)-6-fluorobenzóico (1,081 g, 3,19 mmols) e trietilamina (0,534 ml, 3,83 mmols) foram combinados e suspensos em tolueno (20 mL). Azidofosfato de difenila (0,826 ml, 3,83 mmols) foi adicionado à mistura. A reação agitou a temperatura ambiente durante 35 minutos. A reação foi aquecida a 80°C durante 1 hora. O solvente foi removido em vácuo. A cromatografia em sílica-gel eluindo acetato de etila-hexanos proporcionou o composto do título como sólido branco em 97% de rendimento. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 9,64 (s, 1 H) 6,94 - 7,02 (m, 1 H) 6,91 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H) 6,82 (t, *J* = 9,15 Hz, 1 H) 4,42 - 4,54 (m, 1 H) 4,31 (d, *J* = 10,07 Hz, 2 H) 2,86 (t, *J* =

12,67 Hz, 2 H) 2,21 - 2,35 (m, 2 H) 1,78 - 1,87 (m, 2 H) 1,49 (s, 9 H).

Intermediário 204

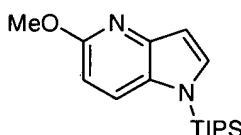


cloridrato de 4-flúor-1-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

4-(4-flúor-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,03 g, 3,07 mmols) foi dissolvido em diclorometano (30 ml). 4N de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (8 ml, 32 mmols) foram adicionados à reação em temperatura ambiente. A reação agitou a temperatura ambiente durante 5 horas. O solvente foi removido em vácuo. O composto do título foi obtido como sólido branco em rendimento quantitativo.

10 ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,14 (d, *J* = 8,81 Hz, 1 H) 7,00 - 7,10 (m, 1 H) 6,80 - 6,92 (m, 1 H) 4,48 - 4,63 (m, 1 H) 3,52 - 3,60 (m, 2 H) 3,16 - 3,26 (m, 2 H) 2,64 - 2,82 (m, 2 H) 2,04 (dd, *J* = 12,46, 1,89 Hz, 2 H).

Intermediário 205



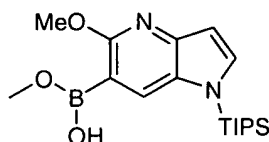
5-metóxi-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrólo[3,2-b]piridina. Em uma solução de 5-metóxi-1H-pirrólo[3,2-b]piridina (4,0 g, 27,0 mmols) em THF (50 mL) foi adicionado NaH (60%, 1,30g, 32,4 mmols) em pequenas porções a 0°C durante 10 minutos. A mistura resultante foi agitada sob N₂ durante 1 hora, seguida por adição gota a gota de TIPS-Cl (6,86 mL, 32,4 mmols) líquido através de uma seringa a 0°C durante 2 minutos e agitada durante

20 adicional de 1 hora. A reação foi extinguida com NH₄Cl sat. (50 mL), extraída com Et₂O (500 mL). O extrato foi lavado com salmoura (50 mL), seco (MgSO₄), concentrado a vácuo giratório, e o resíduo foi purificado em Coletor Biotage Flash eluindo com 20~75% de EtOAc/Hexanos (1600 mL) para proporcionar o produto esperado, 5-metóxi-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrólo[3,2-

25 b]piridina (8,25g, 100%). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,11

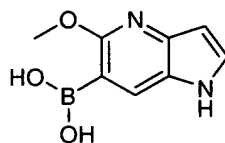
(d, $J = 7,55$ Hz, 19 H) 1,57 - 1,67 (m, $J = 7,55, 7,55, 7,55, 7,55$ Hz, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 6,54 (d, $J = 9,06$ Hz, 1 H) 6,67 (d, $J = 3,02$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J = 3,27$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J = 9,06$ Hz, 1 H); Espec de massa 305,1 (MH^+) calculado para $C_{17}H_{28}N_2O$ Si 304,2.

5 Intermediário 206



5-metóxi-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilboronato de hidrogênio de metila. Em uma solução incolor de 5-metóxi-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (5,01 g, 16,45 mmols) em THF (100 mL) foi adicionado gota a gota 2nd-BuLi (21,15 mL, 29,6 mmols) a -78°C sob N_2 durante 5 minutos para produzir uma solução laranja, a mistura foi agitada durante 30 minutos, seguida por adição gota a gota de borato de trimetila 3,31 mL, 29,6 mmols (55 psi) através de uma seringa durante 1 minuto. A solução laranja clara resultante foi agitada a -78°C durante 1 hora, extinguida com NH_4Cl sat. (30 mL), dividida entre H_2O/Et_2O (100 mL/150 mL). Depois da separação, a camada orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), secada em $MgSO_4$, concentrada em vácuo giratório e purificada em Coletor Biotage Flash eluindo com 10~50% de EtOAc/Hexanos (1300 mL) para proporcionar o produto esperado, 5-metóxi-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilboronato de hidrogênio de metila (2,5g, 42%), como uma goma espessa incolor. Espec. de massa 363,24 (MH^+) calculado para $C_{18}H_{31}BN_2O_3$ Si 362,22.

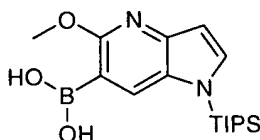
Intermediário 207



ácido 5-metóxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilborônico. Em uma solução de 5-metóxi-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilboronato de hidrogênio de metila (1,5 g, 4,14 mmols) (a partir de 65236-015) em THF (10 mL) foi tratado com HCl (4M em 1,4-dioxano) durante 1 hora a 0°C , conferido com LC/MS: ~50% de conversão, desse modo 1,3 ml adicional de HCl

(4M em 1,4-dioxano) foi adicionado, agitado à temperatura ambiente durante a noite. A maior parte do solvente foi removida em vácuo giratório, e o resíduo como um sólido branco foi triturado com Et₂O (3 ml), filtração e lavagem com Et₂O (2x3mL) para proporcionar o produto esperado, ácido 5-metóxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilborônico (0,78 g, 98%) como um sólido branco. ¹H-RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,04 - 1,12 (m, 1 H) 1,18 (d, *J* = 7,32 Hz, 1 H) 4,28 - 4,33 (m, 4 H) 6,74 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J* = 3,05 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H); de Espec. de massa 193,20 Calculado para C₈H₉BN₂O₃ 192,07.

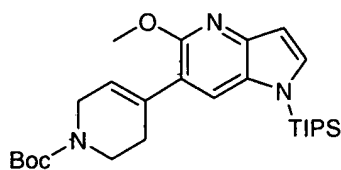
10 Intermediário 208



ácido 5-metóxi-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-

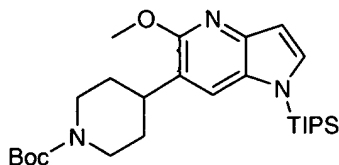
ilborônico. Em uma suspensão branca de ácido 5-metóxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilborônico (500 mg, 2,60 mmols) em tetraidrofurano (25 mL), foi adicionado hidreto de sódio (281 mg, 11,72 mmols) em várias porções a 0°C, a suspensão cinzenta clara resultante foi agitada durante 30 minutos, seguida por adição gota a gota de clorotriisopropilsilano (2260 mg, 11,72 mmols) através de uma seringa durante 30 segundos sob N₂. A mistura, como uma suspensão, continuou agitando a 0°C durante 2 horas, e a conversão foi concluída como determinado por LC/MS. A reação foi cuidadosamente extinguida com NH₄Cl sat. (10 mL), extraída com Et₂O (2x50 mL), a solução orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 mL), secada (Na₂SO₄), concentrada em vácuo giratório para proporcionar o produto esperado, ácido 5-metóxi-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilborônico (900 mg, 99%), como uma goma cinzenta. ¹H-RMN (500 MHz, CLORO-FÓRMIO-D) s ppm 1,11 (d, *J* = 7,63 Hz, 21 H) 1,62 - 1,72 (m, 3 H) 4,03 - 4,10 (m, 2 H) 6,67 (d, *J* = 3,36 Hz, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,43 (d, *J* = 3,05 Hz, 1 H); Espec. de massa 349,21 (MH⁺) Calculado para C₁₇H₂₉BN₂O₃Si 348,2.

25 Intermediário 209



4-(5-metóxi-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-6-il)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila. Em ácido 5-metóxi-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-6-ilborônico (900 mg, 2,58 mmols), foram adicionados carbonato de sódio (548 mg, 5,17 mmols), cloreto de lítio (219 mg, 5,17 mmols), 4-(trifluorometilsulfonilóxi)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (856 mg, 2,58 mmols) e 1,4-dioxano desgaseificado (15 mL) em temperatura ambiente, seguido por tetracis (trifenilfosfina) paládio(0) (149 mg, 0,1297 mol) e H₂O (1 mL). A mistura marrom clara resultante foi agitada a 80°C durante 2 horas, e a conversão foi concluída como determinado por LC/MS. Depois de arrefecer em temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre H₂O/EtOAc (50 mL/100 mL). Depois da separação, a fase orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄), concentrada em vácuo giratório e purificada em Coletor Biotage Flash eluindo com 30~80% de EtOAc/Hexanos (1200 mL) para proporcionar o produto esperado, 4-(5-metóxi-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-6-il)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (998 mg, 80%) como um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,12 (s, 18 H) 1,49 (s, 9 H) 2,52 (s, 2 H) 3,47 (s, 3 H) 3,62 (s, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 4,09 (s, 2 H) 5,78 (s, 1 H) 6,65 (s, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H). Espec.. de massa 486,28 (MH⁺) Calculado para C₂₇H₄₃N₃O₃Si 485,31.

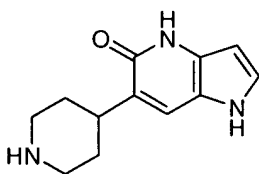
Intermediário 210



4-(5-metóxi-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. Em solução incolor de 4-(5-metóxi-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrólo[3,2-b]piridin-6-il)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (998 mg, 2,055 mmols) em MeOH (30 mL), foi adicionado óxido de platina(IV) (98 mg, 0,432 mmol) em temperatura ambiente.

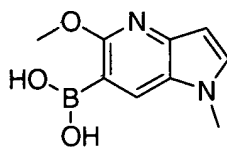
A mistura foi agitada em Agitadora de Parr durante 3 horas sob H₂ (3,87 kg/cm²). A mistura foi filtrada com MeOH (20 mL), concentrada em vácuo giratório para proporcionar o produto esperado, 4-(5-metóxi-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (995mg, 100%) como um sólido cinza claro. Espec. de massa 488,27 Calculado para C₂₇H₄₅N₃O₃Si 487,32 que foi puro o bastante para ser utilizado na próxima reação.

Intermediário 211



6-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5(4H)-ona. Em 4-(5-metóxi-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (130 mg, 0,267 mmol) em CH₂Cl₂ (3 mL) foi adicionado TMS-I (163 µl, 1,20 mmol) em temperatura ambiente. A solução marrom resultante foi agitada a 60°C durante a noite. Parte do solvente foi removida em vácuo giratório, o resíduo foi purificado em HPLC Prep. de fase reversa para proporcionar o produto esperado, 6-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (49,3 mg, 85%). ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,85 (dd, *J* = 12,84, 3,53 Hz, 2 H) 2,12 (d, *J* = 14,10 Hz, 3 H) 3,06 - 3,18 (m, 4 H) 3,42 - 3,52 (m, 3 H) 6,14 (t, *J* = 2,14 Hz, 1 H) 7,20 (dt, *J* = 2,96, 1,42 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H); Espec.. de massa 218,14 (MH⁺), Calculado para C₁₂H₁₅N₃O 217,12.

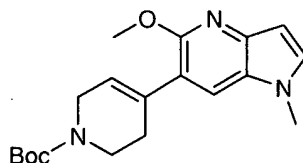
20 Intermediário 212



ácido 5-metóxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilborônico. Em uma suspensão branca de ácido 5-metóxi-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilborônico (500 mg, 2,60 mmols) em tetraidrofurano (25 mL), foi adicionado hidreto de sódio (281 mg, 11,72 mmols) em várias porções a 0°C, a suspensão cinzenta clara resultante foi agitada durante 30 minutos, seguida por adição gota a gota de iodometano (1664 mg, 11,72 mmols) em seringa. A

mistura agitada a 0°C durante 2 horas, e a reação foi extinguida com HCl conc. a 0°C em ~ pH 6, MeOH (20 mL) foi adicionado, agitado durante 2 minutos, a suspensão resultante foi passada através de um sílica-gel em camada fina com 10 mL de MeOH. A solução coletada foi concentrada em vácuo giratório e purificada em HPLC Prep. para proporcionar o produto esperado, ácido 5-metóxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilborônico (398 mg, 74%) como uma goma cinzenta. ¹H-RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 3,33 (ddd, *J* = 3,20, 1,83, 1,68 Hz, 3 H) 4,24 (s, 3 H) 6,62 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J* = 3,36 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H); Espec.. de massa 207,16 (MH⁺) Calculado para C₉H₁₁BN₂O₃ 206,09.

Intermediário 213



4-(5-metóxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila. Em ácido 5-metóxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilborônico (398 mg, 1,932 mmol) foi adicionado carbonatode sódio (410 mg, 3,86 mmols), cloreto de lítio (164 mg, 3,86 mmols), de 4-(trifluorometilsulfonilóxi)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (640 mg, 1,932 mmol) e 1,4-dioxano de desaerado (15 mL) em temperatura ambiente, seguido por tetracis (trifenilfosfina)paládio (0) (112 mg, 0,097mol) e H₂O(1mL). A mistura marrom clara resultante foi agitada a 80°C durante 2 horas. Depois de arrefecer em temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre H₂O/EtOAc(30 mL/50 mL) e separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura (10 mL), secada (Na₂SO₄), concentrada em vácuo giratório, purificada em Coletor Biotage Flash eluindo com 30~80% de EtOAc/Hexanos (1200 mL) para proporcionar o produto esperado, 4-(5-metóxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (207 mg, 32%). ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) (ppm 1,44 - 1,51 (m, 9 H) 2,51 (d, *J* = 1,51 Hz, 2 H) 3,59 (s, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 4,04 (s, 2 H) 4,86 (s, 1 H) 5,82 (s, 1 H) 6,39 (d, *J* = 2,52 Hz, 1 H) 7,27 (d, *J* = 3,27 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H); Espec.. de massa 344,18 (MH⁺) Calculado para

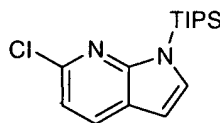
$C_{19}H_{25}N_3O_3$ 343,19.

Intermediário 214

Copiar fórmula da pág. 181

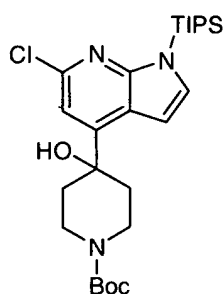
5 *1-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5(4H)-ona*. Em 4-(5-metóxi-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (104 mg, 0,301 mmols) em CH_2Cl_2 (3mL), foi adicionado TMS-I (123 μ l, 0,903 mmol) em temperatura ambiente. A solução marrom resultante foi agitada a 60°C durante a noite. Parte do solvente foi removida em vácuo giratório, o resíduo foi purificado em HPLC Prep. de fase reversa para proporcionar o produto esperado, 1-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (65 mg, 94%). 1H -RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,05 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 3,20 (s, 4 H) 3,55 (s, 3 H) 6,25 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H); de Espec. de massa 232,19 Calculado para $C_{13}H_{17}N_3O$ 231,14.

Intermediário 215



15 *6-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina*. Em 6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,00 g, 6,55 mmols) em THF (1 mL) foi adicionado NaH (60%, 0,315g, 7,86 mmols) a 0°C em várias porções. A mistura resultante foi agitada durante 1 hora, seguida por adição de cloreto de triisopropilsilila (1,67 mL, 7,86 mmols) líquido a 0°C. A mistura continuou agitando a 20 0°C sob N_2 durante 2 horas, extinguida com H_2O (40 mL) e extraída com Et_2O (100 mL). Depois da separação, a fase orgânica foi lavada com salmoura (30 mL), secada ($MgSO_4$), concentrada em vácuo giratório e purificada em Coletor Biotage Flash eluindo com 15~30% de EtOAc/Hexanos (600 mL) para proporcionar o produto esperado, 6-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,51g, 75%). 1H -RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,09 - 1,13 (m, 18 H) 1,80 (dt, $J = 14,92, 7,52$ Hz, 3 H) 6,52 (d, $J = 3,53$ Hz, 1 H) 7,02 (d, $J = 8,06$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J = 3,53$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H); Espec. de massa 309,19 Calculado para $C_{16}H_{25}ClN_2Si$ 308,15.

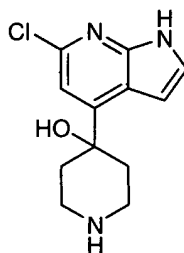
Intermediário 216



4-(6-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-

hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila. Em uma solução incolor de 6-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (500 mg, 1,63 mmol) em THF (16 mL) foi adicionado gota a gota sec-BuLi a -78°C sob N₂ durante 6 minutos, e a solução castanha resultante foi agitada durante 2 horas. 4-Oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,13 g, 5,70 mmols) em THF (3 mL) foi adicionado gota a gota durante 10 minutos para produzir uma solução castanha clara a -78°C sob N₂ e continuou agitando durante 2 horas. A reação foi extinguida com NH₄Cl sat. (30 mL), extraída com Et₂O (2 x 50 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 mL), secada (MgSO₄), concentrada em vácuo giratório e purificada em Coletor Biotage Flash eluindo com 20~50% de EtOAc/Hexanos (800 mL) para produzir o produto esperado, 4-(6-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila (400 mg, 48%), como um sólido amarelo-claro. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,25 (t, J = 7,68 Hz, 18 H) 1,64 (s, 9 H) 1,94 (dt, J = 15,17, 7,65 Hz, 5 H) 2,33 - 2,44 (m, 2 H) 3,42 (s, 2 H) 4,24 (d, J = 7,05 Hz, 2 H) 6,88 (d, J = 3,53 Hz, 1 H) 7,38 - 7,41 (m, 3 H); Espec. de massa. 508,25 (MH⁺) calculado para C₂₆H₄₂ClN₃O₃Si 507,27.

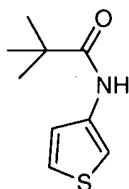
20 Intermediário 217



4-(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-ol. Em 4-(6-cloro-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-hidroxipiperidina-1-

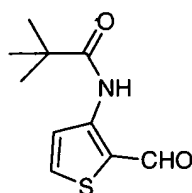
carboxilato de terc-butila (510 mg, 1,00 mmol) em CH₂Cl₂ (6 mL), foi lentamente adicionado gota a gota TMS-I (0,43 mL, 3,01 mmols) em temperatura ambiente, e agitado a 60°C durante a noite. Parte do solvente foi removida em vácuo giratório, e o resíduo foi purificado em HPLC Prep. de fase reversa para proporcionar o produto esperado, 4-(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-ol (310 mg, 63%), como um sólido marrom escuro. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 2,02 (d, *J* = 14,35 Hz, 2 H) 2,65 - 2,76 (m, 2 H) 3,42 (d, *J* = 11,33 Hz, 2 H) 3,58 (d, *J* = 11,83 Hz, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 6,91 (d, *J* = 3,53 Hz, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,28 (d, *J* = 3,53 Hz, 1 H); Espec. de massa. 252,05 (MH⁺) calculado para C₁₂H₁₄ClN₃O 251,08.

Intermediário 218



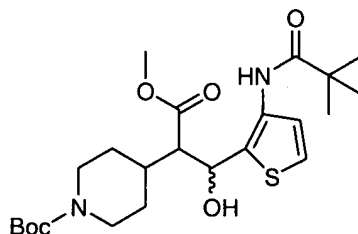
N-(tiofen-3-il)pivalamida. Um frasco seco no forno, foi carregado com 3-aminotiofeno-2-carboxilato de metila (30 g, 191 mmols) e piridina (300 ml), seguidos por adição de cloreto de pivaloíla (25,3 g, 210 mmols) em temperatura ambiente. Uma exotermia moderada ocorreu e o sólido foi formado. 10 Minutos depois, a mistura reacional foi refluxada durante a noite sob N₂ (~20 horas) e agitada em temperatura ambiente no fim de semana. A maior parte do solvente foi removida em vácuo giratório. O resíduo marrom foi dividido entre 1N de HCl e CH₂Cl₂(100 mL/150 mL). Depois da separação, a solução aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (100 mL), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (70 mL), secadas em MgSO₄, concentradas em vácuo giratório, o resíduo como um sólido marrom, foi triturado com Et₂O (30 mL), filtrado e lavado com Et₂O (2x10 mL) para proporcionar o produto esperado, *N*-(tiofen-3-il)pivalamida (15,4 g, 50%) como um sólido esbranquiçado. ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,28 (s, 9 H) 6,98 (dd, *J* = 5,16, 1,39 Hz, 1 H) 7,20 (dd, *J* = 5,29, 3,27 Hz, 1 H) 7,57 - 7,66 (m, 2 H); Espec. de massa. C184,05 (MH⁺) calculado para C₉H₁₃NOS 183,07.

Intermediário 219



N-(2-formiltiofen-3-il)pivalamida. Um frasco seco no forno foi carregado com *N*-(tiofen-3-il)pivalamida (2,0 g, 10,91 mmols) e THF (50 mL) em temperatura ambiente, em seguida a solução castanha clara foi arrefecida a -78°C, seguida por adição gota a gota de *n*-BuLi (2,4M em hexano, 9,60 mL, 24,01 mmols) durante 5 minutos sob N₂. A suspensão quase branca resultante foi agitada durante 1 hora, seguida por adição de DMF (3,21 mL, 41,5 mmols) através de uma seringa durante 2 minutos. Em 20 minutos, a suspensão se tornou solução castanha, e a mistura reacional foi aquecida em temperatura ambiente e continuou agitando durante 30 minutos. A conversão foi concluída como determinado por TLC, desse modo a reação foi extinguida com NH₄Cl sat., dividida entre Et₂O/H₂O (150 mL/50 mL), depois da separação, a solução orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄), concentrada e purificada em Coletor Biotage Fresh eluindo com 10~40% de EtOAc/Hexanos para proporcionar o produto esperado, *N*-(2-formiltiofen-3-il)pivalamida (1,85 g, 80%) como um óleo castanho. ¹H-RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,32 (s, 9 H) 7,68 (d, *J* = 5,19 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J* = 5,19 Hz, 1 H) 9,71 (s, 1 H) 10,97 (s, 1 H); Espec. de massa. 212,09(MH⁺) calculado para C₁₀H₁₃NO₂S 211,07.

Intermediário 220

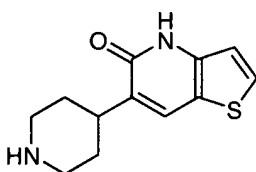


20 *4*-(1-hidróxi-3-metóxi-3-oxo-1-(3-pivalamidotiofen-2-il)propan-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila. Em uma solução de diisopropilamina (5,84 g, 8,16 mL, 57,7 mmols) em THF (100 mL) foi adicionado gota a gota *n*-BuLi (23,10 ml, 57,7 mmols) a -78°C sob N₂ durante 5 minutos, e a solução incolor resultante foi agitada durante 20 minutos, seguida por adição

gota a gota de 4-(2-metóxi-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (14,62 g, 56,8 mmols) em THF (20 mL) durante 8 minutos e agitada durante 30 minutos.

Por outro lado, a uma solução amarela clara de N-(2-formiltiofen-3-il)pivalamida em THF foi adicionado NaH (1,99 g, 49,7 mmols) em várias porções a 0°C, a solução vermelha laranja resultante foi agitada durante 30 minutos. Em seguida, foi adicionada gota a gota ao ânion de 4-(2-metóxi-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila através de um funil de adição a -78°C sob N₂ durante 15 minutos. A solução vermelha laranja resultante foi agitada durante 1 hora, conferida com TLC. A conversão foi concluída, a reação foi extinguida com NH₄Cl sat. (100 mL), dividida entre H₂O/Et₂O (150 mL/300 mL), depois da separação, a fase orgânica foi lavada com salmoura (100 mL), secada com MgSO₄, concentrada em vácuo giratório e o resíduo foi purificado em Coletor Biotage Flash eluindo com 15~60% de EtOAc/Hexanos (1400 mL), 60% de EtOAc/Hexanos (600 mL) para proporcionar a mistura de diastereo esperada de 4-(1-hidróxi-3-metóxi-3-oxo-1-(3-pivalamidotiofen-2-il)propan-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (21,1 g, 95%) como uma espuma castanha. Espec. de massa 469,20 (MH⁺) calculado para C₂₃H₃₆N₂O₆S 468,23.

20 Intermediário 221



6-(piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona. 4-(1-hidróxi-3-

metóxi-3-oxo-1-(3-pivalamidotiofen-2-il)propan-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (10 g, 21,34 mmols) foi dissolvido em MeOH (20 mL), água (20,00 ml), ácido clorídrico (20 ml concentrado, 244 mmols), a solução vermelha rosa resultante foi aquecida, a cor mudou para castanho escuro, e a mistura foi refluxada em um banho de óleo sob N₂ durante a noite, a conversão foi concluída como determinado por LC/MS. A maior parte do solvente foi removida em vácuo giratório, o resíduo tipo goma resultante foi triturado com EtOAc/MeOH (10 mL/2mL), filtrado e lavado com EtOAc/MeOH (10

mL/1mL) para proporcionar o produto esperado, 6-(piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (4,85 g, 97%), como um sólido marrom. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,83 - 1,94 (m, *J* = 13,41, 13,13, 13,13, 3,90 Hz, 2 H) 2,13 (d, *J* = 13,85 Hz, 2 H) 3,08 - 3,19 (m, 4 H) 3,50 (dd, *J* = 10,58, 2,01 Hz, 2 H) 7,08 (d, *J* = 6,04 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J* = 5,54 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H); Espec. de massa. 235,16 (MH⁺), Calc. para C₁₂H₁₄N₂OS 234,08.

Intermediários 222 e 223



3-bromo-6-(piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona e 2-bromo-6-(piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona. Em uma suspensão de 6-(piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (250 mg, 1,067 mmol) em MeOH (10 mL), foram adicionados sílica-gel (750 mg) e NBS (220 mg, 1,236 mmol) em temperatura ambiente em uma porção. A suspensão amarela resultante foi agitada durante 2 horas para produzir ~85% de conversão como determinado por LC/MS, desse modo a mistura reacional foi filtrada com MeOH (10 mL) e concentrada em vácuo giratório. O composto bruto foi purificado em HPLC Prep. de fase reversa para proporcionar os produtos esperados, uma mistura inseparável do regioisômeros, 3-bromo-6-(piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona e 2-bromo-6-(piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (68 mg, 21,6%). Espec. de massa 312,98 (MH⁺) calculado para C₁₂H₁₃BrN₂OS 311,99.

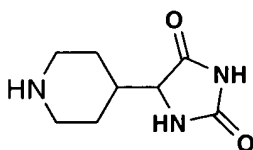
Intermediários 224 e 225



3-cloro-6-(piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona e 2-cloro-6-(piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona. Em uma suspensão de 6-(piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (25 mg, 0,107 mmol) em MeOH (5 mL) e THF (10 mL), foram adicionados sílica-gel (750 mg) e NCS em uma

porção em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada a 60°C durante a noite. A suspensão foi filtrada com MeOH(10 mL), concentrada e purificada em HPLC Prep. de fase reversa para proporcionar os produtos esperados (13 mg, 45,3%), como uma goma castanha, uma mistura inseparável dos regioisômeros, 2-cloro-6-(piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona e 3-cloro-6-(piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona. Espec. de massa. 253,06 (MH⁺) Cal. para C₁₂H₁₃ClN₂S 252,05.

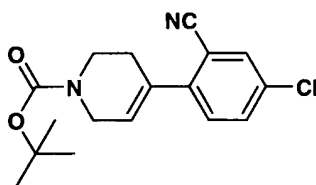
Intermediário 226



5-(piperidin-4-il)imidazolidina-2,4-diona. Em uma solução de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,0 g, 4,7 mmols) em uma mistura de água (5 mL) e metanol (10 mL), foram adicionados cianeto de sódio (345 mg, 7 mmols) e carbonato de amônio (902 mg, 9,4 mmols) e aquecidos em refluxo durante 6 horas. A mistura reacional foi resfriada, removida a maior parte do solvente. O produto bruto foi extraído com diclorometano, seco (Na₂SO₄) e o solvente removido. O produto bruto foi dissolvido em diclorometano (5 mL) e tratado com ácido trifluoroacético (5 mL) durante 2 horas. O solvente foi removido e seco.

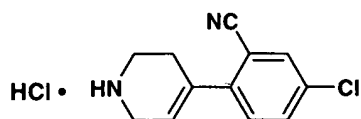
MS (ESI) 184 (M+H); R_f = 1,83.

Intermediário 227



4-(4-cloro-2-cianofenil)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila. 4-(4-cloro-2-cianofenil)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila foi preparado como descrito por Boice e outro em Tetrahedron **2004**, 60, 11367-11374.

Intermediário 228



5 *cloridrato de 4-(4-cloro-2-cianofenil)-5,6-diidropiridina.* Em um frasco de base arredondada, 4-(4-cloro-2-cianofenil)-5,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (160 mg, 0,502 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (10 mL). A esta solução foi adicionado ácido trifluoroacético (2 mL, 26,0 mmols), e a mistura reacional tornou-se amarelo brilhante. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi evaporado sob alto vácuo para produzir o resíduo verde/cinza pegajoso. Tratado com 2N de HCl em éter (2,0 mL). O solvente evaporado, e em seguida triturado com Et₂O. Seco à vácuo para produzir 5-cloro-2-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)benzonitrila,

10 sal de HCl (135 mg, 0,529 mmol, 105% de rendimento) como um sólido cor de milho. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 2,81 (d, *J* = 1,53 Hz, 2 H) 3,51 (t, *J* = 5,95 Hz, 2 H) 3,92 (d, *J* = 2,44 Hz, 2 H) 6,11 (s, 1 H) 7,51 (d, *J* = 8,55 Hz, 1 H) 7,73 (dd, *J* = 8,55, 2,14 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H); MS (E-SI): 219 (M+1H); R_f = 1,01 (ciclo de 4 de minutos).

15 O procedimento geral para a preparação de derivados de éster N-alquilados. O haleto de alquila (MeI, EtI, n-PrI ou benzilbrometo, 3-10 equivalentes) foi adicionado a uma suspensão agitada de indazol 1 (0,5 mmol) e carbonato de césio (3,0 mmols) em 15 mL de acetonitrila seco. A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente 24 horas ou até

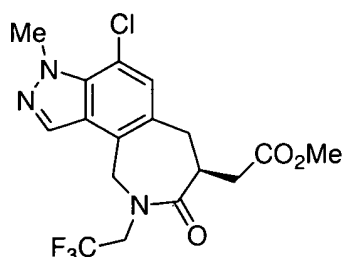
20 julgada concluída por análise de tlc. A mistura reacional foi em seguida concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante dividido entre CH₂Cl₂ e H₂O. As camadas foram separadas e a porção orgânica lavada com H₂O, salmoura e secada em MgSO₄. Depois da filtração, o filtrado foi concentrado a vácuo para produzir uma mistura bruta dos aduzidos N-alquilados 2 e 3.

25 Estes foram purificados por uso de um mecanismo de cromatografia Biota-ge@ SP-1 utilizando-se uma mistura de EtOAc, e solventes de hexano como eluantes. Os compostos purificados foram caracterizados por RMN em um espectrômetro Brucker CA 300 ou um Brucker Avance 500 nos solventes indicados. Os dados de LC/MS foram obtidos utilizando-se uma LC S-

30 chimadzu equipada com uma coluna S10 Phenomenex-Luna de 3,0 x 50

mm: 10-90% B a uma taxa de fluxo de 4 mL/minuto em um período de 3 minutos. A fase móvel A = (10% de MeOH, 90% de H₂O, 0,1% TFA); fase móvel B = (90% de MeOH, 10% de H₂O, 0,1% TFA). Um detector Shimadzu SPD-10^a a 220 nm, foi empregado para detecção de pico e um espectrômetro Micromass ZMD utilizado para determinação de massa. Os seguintes produtos foram isolados e caracterizados utilizando este método:

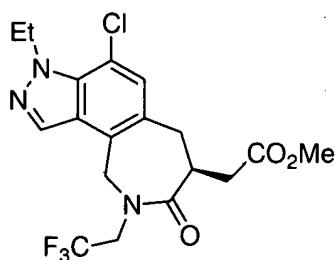
Intermediário 229



2-(4-Cloro-3-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-

hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metila. Este composto foi obtido como um sólido incolor em 54% de rendimento: ¹HRMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,91 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,36 (d, 1H, *J* = 17,0 Hz), 4,52 (d, 1H, *J* = 17,0 Hz), 4,35 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,04 (m, 4H), 2,46 (m, 1H). LC/MS: pico único @ 2,28 minutos, (M+H) = 404.

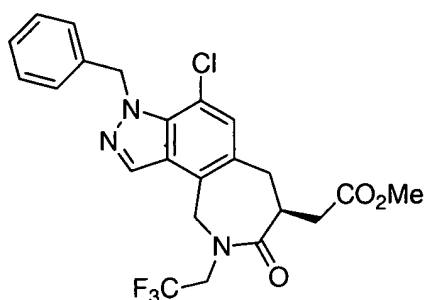
15 Intermediário 230



2-(4-Cloro-3-etil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-

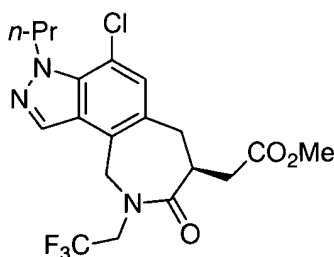
hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metila. Este composto foi obtido como um óleo claro em 47% de rendimento: ¹HRMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,94 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,69 (d, 1H, *J* = 17,0 Hz), 4,78 (q, 2H, *J* = 7,5 Hz), 4,54 (d, 1H, *J* = 17,0 Hz), 4,11 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,05 (m, 3H), 2,47 (m, 1H), 1,24 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz). LC/MS: pico único @ 2,41 minutos, (M+H) = 418.

Intermediário 231



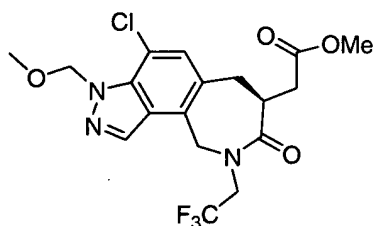
2-(3-benzil-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metila. Este composto foi obtido como um óleo incolor em 42% de rendimento: $^1\text{HRMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,03 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,94 (m, 2H), 5,38 (d, 1H, $J = 17,0$ Hz), 4,56 (d, $J = 17$ Hz), 4,10 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,05 (m, 3H), 2,46 (m, 1H). LC/MS: pico único @ 2,65 minutos, (M+H) = 480.

Intermediário 232



2-(4-cloro-8-oxo-3-propil-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metila. Este composto foi obtido como um óleo incolor em 25% de rendimento: $^1\text{HRMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,35 (d, 1H, $J = 17,0$ Hz), 4,65 (m, 2H), 4,53 (d, $J = 17$ Hz), 4,08 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,02 (m, 3H), 2,47 (m, 1H), 1,24 1,90 (horas, 2H), 0,89 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz). LC/MS: pico único @ 2,73 minutos, (M+H) = 432.

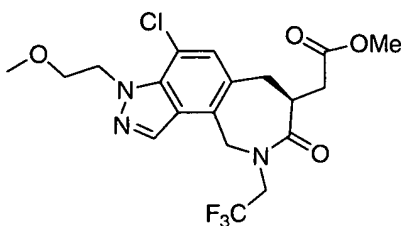
Intermediário 233



2-(4-cloro-3-(metoximetil)-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de (S)-metila. O

composto foi isolado como um sólido branco em 58% de rendimento: ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 2,47 (dd, $J = 17,00, 5,41$ Hz, 1 H), 2,99 - 3,11 (m, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,87 - 4,07 (m, 3 H), 4,14 - 4,25 (m, 2 H), 4,38 (s, 3 H), 4,48 - 4,58 (d, $J = 17,2$ Hz, 1 H), 5,38 (d, $J = 17,12$ Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H); Espec. de massa. 434,02 (M+H) Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 433,1

Intermediário 234

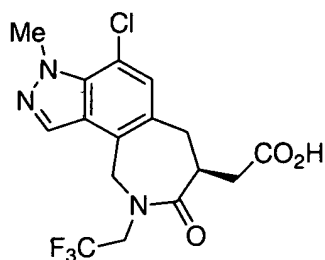


2-(4-cloro-3-(2-metoxietil)-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-

3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetato de 2-(S)-metila. Este composto foi isolado como um sólido branco em 30,9% de rendimento. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 2,46 (dd, $J = 16,87, 5,54$ Hz, 1 H), 2,96 - 3,07 (m, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,81 - 3,92 (m, 3 H), 4,04 - 4,15 (m, 2 H), 4,34 (d, $J = 17,12$ Hz, 1 H), 4,60 (dd, $J = 6,04, 3,78$ Hz, 2 H), 5,38 (d, $J = 17,12$ Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H); Espec. de massa. 448,07 (M+H) Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 447,12.

O procedimento geral para a hidrólise de derivados de ácido N-alquilados. Em uma solução de éster (0,3 mmol) em 15 mL de THF, foi adicionada uma solução de LiOH (3,0 mmols) dissolvida em 10 mL de H_2O . A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora ou quando julgada concluída por análise de TLC. A solução foi em seguida tornada ácida, pela adição de uma quantidade mínima de 0,1 N de HCl, vertida em 50 mL de H_2O e extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O e salmoura e secadas em MgSO_4 anidro. Depois da filtração, os voláteis foram removidos em vácuo para geralmente produzir os ácidos livres que foram utilizados sem outra purificação. Os ácidos foram caracterizados de modo similar àquele acima.

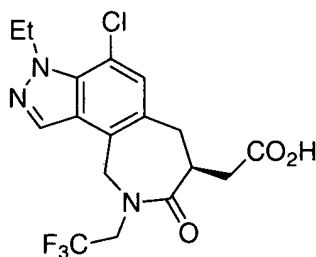
Intermediário 235



Ácido (S)-2-(4-cloro-3-metil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-

3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético. Este material foi obtido como um sólido branco incolor em 98% de rendimento: ¹HRMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,2 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,41 (d, J = 17 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,12 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 18 Hz, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,44 (m, 1H). LC/MS: pico único @ 2,12 minutos, (M+H) = 390.

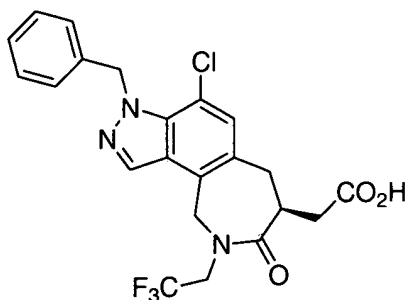
Intermediário 236



Ácido (S)-2-(4-cloro-3-etil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-

3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético. Este material foi isolado em 97% de rendimento como um sólido branco: ¹HRMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,2 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,42 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,14 (d, J = 17,5 Hz), 2,81 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,40 (m, 3H). LC/MS: pico único @ 2,30 minutos, (M+H) = 404.

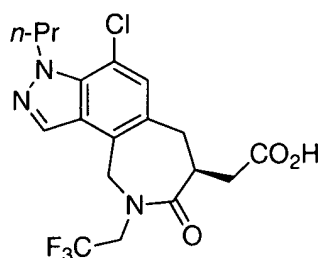
Intermediário 237



Ácido (S)-2-(4-cloro-3-benzil-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-

3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético. O ácido foi isolado como um sólido branco incolor em 89% de rendimento: ¹HRMN (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12,2 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 5,96 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 4,85 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,12 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,44 (m, 1H). LC/MS: pico único @ 2,51 minutos, (M+H) = 466.

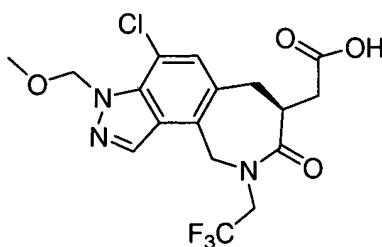
Intermediário 238



Ácido (S)-2-(4-cloro-8-oxo-3-propil-9-(2,2,2-trifluoroetil)-

3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético. Este composto foi isolado um sólido incolor em 76% de rendimento: ¹HRMN (500 Mhz, DMSO-d6) δ ppm 12,2 (br s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,42 (d, *J* = 17,0 Hz), 4,83 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,14 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 0,85 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). LC/MS: pico único @ 2,46 minutos, (M+H) = 418.

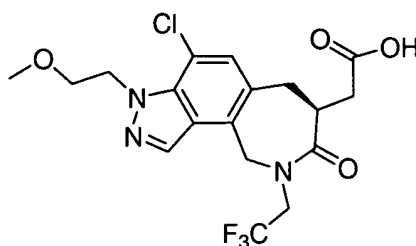
Intermediário 239



Ácido (S)-2-(4-cloro-3-(metoximetil)-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-

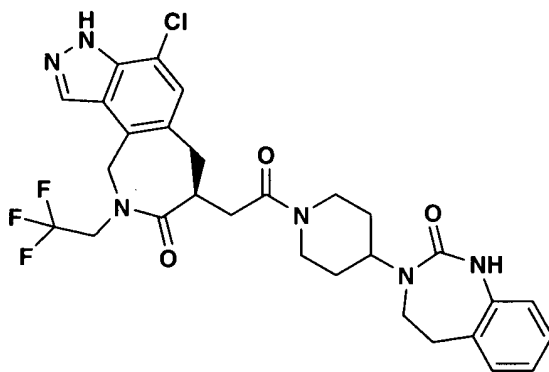
3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético. Este composto foi obtido como branco bruto incolor sólido em 100% de rendimento. Espec. de massa. 420,26 (M+H) Calc. para C₁₇H₁₇ClF₃N₃O₄ 419,09.

Intermediário 240



Ácido (S)-2-(4-cloro-3-(2-metoxietil)-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético. Este composto foi obtido como branco bruto incolor sólido em 100% de rendimento. Espec. de massa. 434,12 (M+H) Calc. para C₁₈H₁₉ClF₃N₃O₄ 433,1.

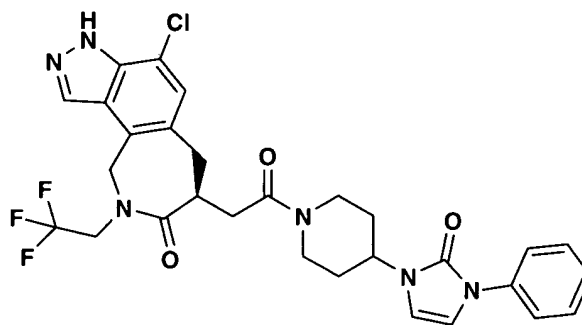
5 EXEMPLO 1



(S)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d][1,3]diazepin-3-yl)piperidin-1-yl)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Ácido [4-cloro-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-cicloeppta[e]inden-7-il]acético (170 mg, 0,452 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (4,0 mL). *N,N*-Diisopropiletilamina (300 µl, 1,722 mmol) foi adicionada à mistura seguida por TBTU (152 mg, 0,473 mmol). 3-(Piperidin-4-il)-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-2(3H)-ona (155 mg, 0,632 mmol) foi adicionado em seguida à mistura. A reação agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos. A reação foi extinguida com 50% de acetonitrila-água. A mistura foi purificada por HPLC prep. de fase reversa (acetonitrila-água-ácido trifluoroacético). Acetonitrila foi removida das frações por "rotovap". O material aquoso restante foi tornado básico com bicarbonato de sódio. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados e concentrados até a *secura*. Composto de título foi obtido como sólido branco em 60% rendimento. ¹H RMN (500 MHz,

DMSO-D6) δ ppm 13,57 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 6,97 - 7,06 (m, 3 H) 6,73 - 6,84 (m, 1 H) 5,43 (d, $J = 16,79$ Hz, 1 H) 4,85 (d, $J = 17,40$ Hz, 1 H) 4,52 - 4,62 (m, 1 H) 4,41 - 4,52 (m, 1 H) 4,23 - 4,36 (m, 1 H) 4,00 - 4,14 (m, 2 H) 3,87 - 3,99 (m, 1 H) 3,34 - 3,39 (m, 2 H) 3,06 - 3,19 (m, 2 H) 2,94 - 3,04 (m, 1 H) 2,80 - 2,92 (m, 3 H) 2,53 - 2,62 (m, 1 H) 2,33 - 2,45 (m, 1 H) 1,58 - 1,84 (m, 3 H) 1,37 - 1,56 (m, 1 H). MS em alta resolução m/e $(M+H)^+ = 603,2108$.

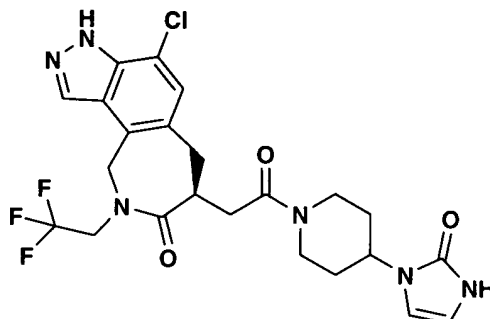
EXEMPLO 2



(*S*)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-3-fenil-2,3-dihidroimidazol-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3*H*)-ona. Ácido [4-cloro-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(*S*)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético (97 mg, 258 μ mol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL). *N,N*-Diisopropiletilamina (45 μ l, 258 μ mol) foi adicionada à mistura seguida por cloridrato de 3-fenil-1-(piperidin-4-il)-1*H*-imidazol-2(3*H*)-ona (86 mg, 307 μ mol). A reação agitada em temperatura ambiente durante 3,5 horas. A mistura foi diluída com 50% de água-acetonitrila. A mistura foi purificada por HPLC prep. de fase reversa (acetonitrila-água-acetato de amônio). Acetonitrila foi removida das frações por "roto-vap". o material aquoso restante foi diluído com água. Os sólidos foram filtrados e lavados com água. Os sólidos foram coletados e secos em vácuo. O composto do título foi obtido como sólido branco em 24% de rendimento. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 13,56 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 7,72 (d, $J = 7,93$ Hz, 2 H) 7,44 (t, $J = 8,09$ Hz, 2 H) 7,19 - 7,28 (m, 2 H) 7,05 (t, $J = 2,75$ Hz, 1 H) 6,86 (dd, $J = 8,55, 3,05$ Hz, 1 H) 5,44 (d, $J = 17,09$ Hz, 1 H) 4,86 (d, $J = 17,40$ Hz, 1 H) 4,46 - 4,64 (m, 2 H) 4,14 - 4,26 (m, 1 H) 4,01 - 4,14 (m, 2 H) 3,88 - 4,00 (m, 1 H) 3,10 - 3,26 (m, 2 H) 3,02 (dd, $J = 16,33,$

8,70 Hz, 1 H) 2,79 - 2,95 (m, 1 H) 2,61 - 2,73 (m, 1 H) 2,43 (dd, $J = 16,48$, 4,27 Hz, 1 H) 1,73 - 1,95 (m, 3 H) 1,56 - 1,68 (m, 1 H). MS (M+H)⁺ = 600,8.

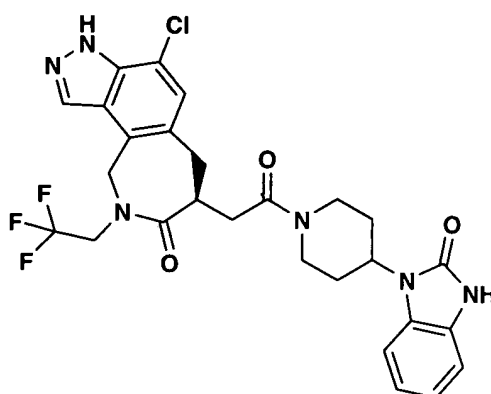
EXEMPLO 3



(*S*)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-diidroimidazol-1-il)piperidin-

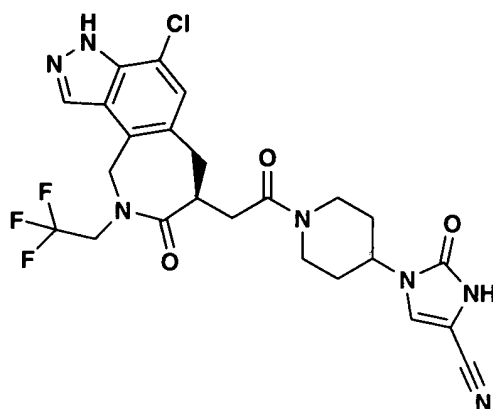
5 1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3*H*)-
ona. Cloridrato de 1-(piperidin-4-il)-1*H*-imidazol-2(3*H*)-ona (80 mg, 0,393
mmol) foi suspenso em uma mistura de *N,N*-diisopropiletilamina (33,5 μ l,
0,192 mmol) e *N,N*-dimetilformamida (2,0 mL). Ácido [4-cloro-3,6,7,8,9,10-
hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(*S*)-cicloepa[e]inden-7-
10 il]acético (72 mg, 0,192 mmol) foi dissolvido em seguida na mistura. TBTU
(61,5 mg, 0,192 mmol) foi adicionado à mistura, que rapidamente se tornou
homogênea. A reação agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A
reação foi extinguida com 50% de acetonitrila-água. A mistura foi purificada
por HPLC prep. de fase reversa (acetonitrila-água-acetato de amônio). Ace-
15 tonitrila foi removida das frações por "roto-vap". O resíduo foi extraído duas
vezes com acetato de etila. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e
em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como
sólido branco em 42% de rendimento. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm
13,56 (s, 1 H) 9,91 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 6,48 (d, $J = 8,85$ Hz, 1
20 H) 6,33 (d, $J = 2,44$ Hz, 1 H) 5,43 (d, $J = 16,79$ Hz, 1 H) 4,84 (d, $J = 16,79$
Hz, 1 H) 4,52 - 4,63 (m, 1 H) 4,48 (d, $J = 12,51$ Hz, 1 H) 3,99 - 4,15 (m, 3 H)
3,86 - 3,98 (m, 1 H) 3,08 - 3,22 (m, 2 H) 3,00 (dd, $J = 16,33$, 8,70 Hz, 1 H)
2,79 - 2,91 (m, 1 H) 2,55 - 2,72 (m, 1 H) 2,32 - 2,48 (m, 1 H) 1,59 - 1,86 (m,
3 H) 1,43 - 1,60 (m, 1 H). MS em alta resolução m/e (M+H)⁺ = 525,1629.

25 EXEMPLO 4



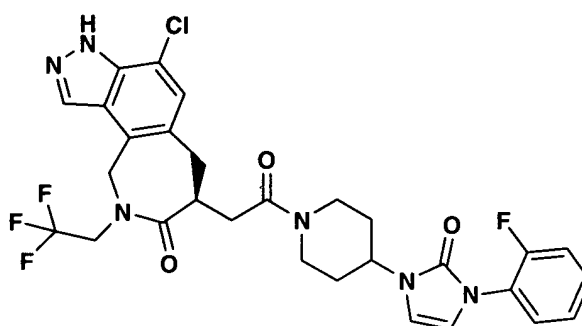
(*S*)-4-Cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Ácido [4-cloro-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(*S*)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético (115 mg, 0,306 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (2,0 mL). *N,N*-Diisopropiletilamina (150 μ l, 0,861 mmol) foi adicionada à mistura seguida sucessivamente por TBTU (103 mg, 0,321 mmol) e 4-(2-ceto-1-benzimidazolinil)piperidina (74 mg, 0,341 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi extinguida com 50% de acetonitrila-água. A mistura foi purificada por HPLC prep. de fase reversa (acetonitrila-água-acetato de amônio). Acetonitrila foi removida das frações por "roto-vap". O material aquoso restante foi extraído duas vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a *secura*. O composto do título foi obtido como sólido branco em 57% de rendimento. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13,56 (s, 1 H) 10,84 (s, 1 H) 8,34 (d, *J* = 5,80 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J* = 7,63 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 6,97 (s, 2 H) 6,82 - 6,96 (m, 1 H) 5,45 (d, *J* = 17,09 Hz, 1 H) 4,86 (dd, *J* = 16,94, 5,95 Hz, 1 H) 4,34 - 4,71 (m, 3 H) 4,09 - 4,24 (m, 1 H) 3,91 - 4,10 (m, 1 H) 3,13 - 3,27 (m, 2 H) 2,96 - 3,13 (m, 1 H) 2,83 - 2,95 (m, 1 H) 2,62 - 2,78 (m, 1 H) 2,52 - 2,59 (m, 1 H) 2,26 - 2,46 (m, 1 H) 2,01 - 2,21 (m, 1 H) 1,58 - 1,85 (m, 2 H). MS em alta resolução m/e (M+H)⁺ = 575,1785.

EXEMPLO 5



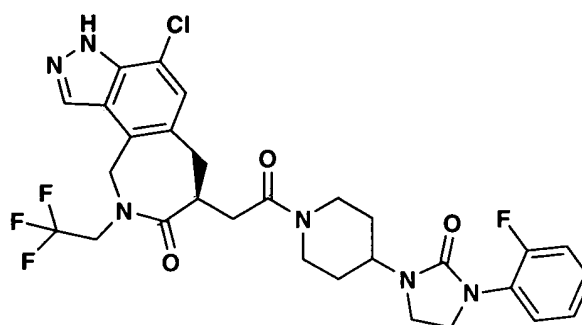
(S)-1-(1-(2-(4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)piperidin-4-il)-2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazol-4-carbonitrila. Ácido [4-cloro-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético (62 mg, 0,165 mmol) e cloridrato de 2-oxo-1-(piperidin-4-il)-2,3-diidro-1H-imidazol-4-carbonitrila (35 mg, 0,182 mmol) foram combinados e dissolvidos em uma mistura de *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (28,7 μ L, 0,165 mmol). TBTU (53,0 mg, 0,165 mmol) foi adicionado à mistura. A reação agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A mistura reacional foi purificada por HPLC prep. de fase reversa (acetonitrila-água-ácido trifluoroacético). Acetonitrila foi removida das frações por "roto-vap". o material aquoso restante foi tornado básico com bicarbonato de sódio aquoso. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos $MgSO_4$, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como sólido branco em 10% de rendimento. 1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13,55 (s, 1 H) 11,13 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 7,81 (d, $J = 2,44$ Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 5,43 (d, $J = 16,79$ Hz, 1 H) 4,85 (d, $J = 17,09$ Hz, 1 H) 4,52 - 4,62 (m, 1 H) 4,48 (d, $J = 13,12$ Hz, 1 H) 4,03 - 4,18 (m, 3 H) 3,87 - 3,99 (m, 1 H) 3,08 - 3,22 (m, 2 H) 2,95 - 3,05 (m, 1 H) 2,80 - 2,92 (m, 1 H) 2,60 - 2,70 (m, 1 H) 2,37 - 2,45 (m, 1 H) 1,83 - 1,93 (m, 1 H) 1,76 - 1,83 (m, 1 H) 1,64 - 1,75 (m, 1 H) 1,49 - 1,61 (m, 1 H). MS em alta resolução m/e ($M+H$) $^+ = 550,1603$.

EXEMPLO 6



(*S*)-4-cloro-7-(2-(4-(3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-dihidroimidazol-1-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Ácido [4-cloro-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(*S*)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético (84 mg, 0,224 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL). *N,N*-Diisopropiletilamina (200 μ l, 1,1 mmol) foi adicionado à mistura seguida por TBTU (75 mg, 0,224 mmol). Cloridrato de 3-(2-fluorofenil)-1-(piperidin-4-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona (75 mg, 0,252 mmol) foi adicionado ao vaso sob agitação. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas reação agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi purificada por HPLC prep. de fase reversa (acetonitrila-água-acetato de amônio). O pico principal foi isolado. Acetonitrila foi removida das frações em vácuo. A mistura foi extraída 2 vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada. O material foi seco em $MgSO_4$, filtrado e concentrado até a secura. O composto do título foi obtido como sólido branco em 59% de rendimento. 1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13,56 (d, $J = 1,53$ Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,55 (t, $J = 7,78$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H) 7,29 (t, $J = 7,32$ Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 6,83 (d, $J = 5,49$ Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 5,43 (d, $J = 17,09$ Hz, 1 H) 4,85 (d, $J = 17,70$ Hz, 1 H) 4,41 - 4,67 (m, 2 H) 3,88 - 4,26 (m, 4 H) 3,09 - 3,26 (m, 2 H) 3,02 (dd, $J = 16,33, 8,70$ Hz, 1 H) 2,80 - 2,93 (m, 1 H) 2,67 (t, $J = 11,90$ Hz, 1 H) 2,38 - 2,47 (m, 1 H) 1,72 - 1,94 (m, 3 H) 1,54 - 1,70 (m, 1 H). MS em alta resolução m/e ($M+H$) $^+$ = 619,1844.

EXEMPLO 7



(S)-4-cloro-7-(2-(4-(3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-

il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-

e]indazol-8(3H)-ona. Ácido [4-cloro-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-

trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético (90 mg, 0,24 mmol)

5 foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL). *N,N*-Diisopropiletilamina (150 μ l, 0,86 mmol) foi adicionado à mistura seguida por TBTU (82 mg, 0,26 mmol). Cloridrato de 1-(2-fluorofenil)-3-(piperidin-4-il)imidazolidin-2-ona (80,5

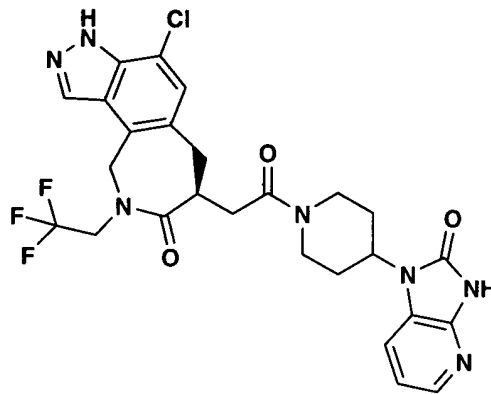
mg, 0,27 mmol) foi adicionado ao vaso sob agitação. A reação foi extinguida com 50% de acetonitrila-água. A mistura foi purificada por HPLC prep. de

10 fase reversa (acetonitrila-água-acetato de amônio). O pico principal foi isolado. Acetonitrila foi removida das frações em vácuo. O material foi extraído duas vezes a partir da mistura aquosa restante com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos $MgSO_4$, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como

15 sólido branco em 44% de rendimento. 1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13,56 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 7,49 (t, $J = 7,93$ Hz, 1 H) 7,02 - 7,37 (m, 4 H) 5,43 (d, $J = 17,09$ Hz, 1 H) 4,85 (d, $J = 17,40$ Hz, 1 H) 4,53 - 4,64 (m, 1 H) 4,49 (d, $J = 12,51$ Hz, 1 H) 4,03 - 4,19 (m, 2 H) 3,82 - 4,00 (m, 2 H) 3,76 (t, $J = 7,78$ Hz, 2 H) 3,44 (t, $J = 7,63$ Hz, 2 H) 3,14 (d, $J = 14,34$ Hz, 2 H) 2,94 -

20 3,06 (m, 1 H) 2,74 - 2,93 (m, 1 H) 2,57 - 2,71 (m, 1 H) 2,32 - 2,45 (m, 1 H) 1,60 - 1,83 (m, 3 H) 1,39 - 1,55 (m, 1 H). MS em alta resolução m/e (M+H) $^+$ = 621,2000.

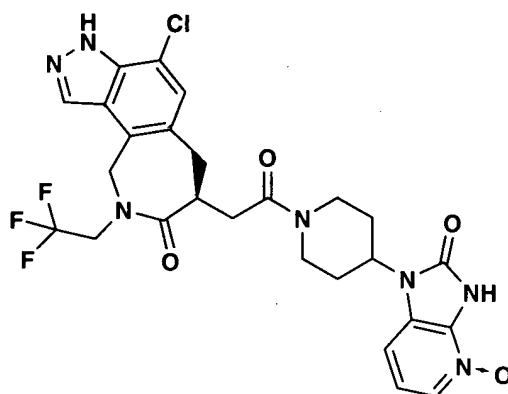
EXEMPLO 8



(*S*)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-diidroimidazo[4,5-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-*e*]indazol-8(3*H*)-ona. Ácido [4-cloro-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(*S*)-ciclohepta[*e*]inden-7-il]acético (110 mg, 0,293 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL). *N,N*-Diisopropiletilamina (200 µl, 1,148 mmol) foi adicionado à mistura seguida por TBTU (104 mg, 0,324 mmol). Dicloridrato de 1-(piperidin-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (101 mg, 0,347 mmol) foi adicionado em seguida à mistura. A reação agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. A reação foi extinguida com 50% de acetonitrila-água. A mistura foi purificada por HPLC prep. de fase reversa (acetonitrila-água-ácido trifluoroacético). Acetonitrila foi removida a partir da mistura por "roto-vap". o material aquoso restante foi tornado básico com bicarbonato de sódio aquoso. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila. Os orgânicos foram secos

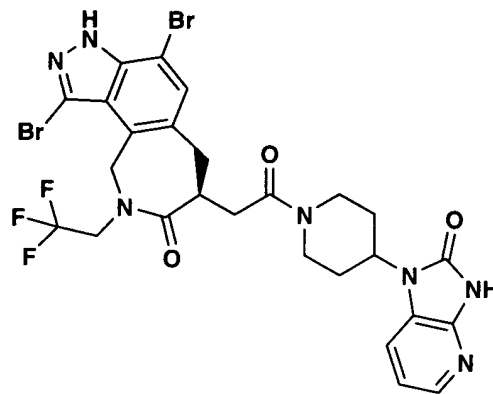
15 MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como sólido branco em 41% de rendimento. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13,56 (s, 1 H) 11,55 (s, 1 H) 8,34 (d, *J* = 9,77 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J* = 5,19 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J* = 82,25, 8,09 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 6,81 - 7,05 (m, 1 H) 5,45 (dd, *J* = 17,85, 5,34 Hz, 1 H) 4,87 (dd, *J* = 17,09, 5,49 Hz, 1 H) 4,36 - 4,65 (m, 3 H) 3,86 - 4,26 (m, 3 H) 3,13 - 3,28 (m, 2 H) 2,97 - 3,13 (m, 1 H) 2,83 - 2,96 (m, 1 H) 2,61 - 2,76 (m, 1 H) 2,51 - 2,58 (m, 1 H) 2,34 - 2,48 (m, 1 H) 2,00 - 2,32 (m, 1 H) 1,63 - 1,87 (m, 2 H). MS em alta resolução *m/e* (*M*+*H*)⁺ = 576,1738.

EXEMPLO 9



(*S*)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(4-óxi(2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-
b]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-
 tetraidroazepino[3,4-*e*]indazol-8(3*H*)-ona. Ácido [4-cloro-3,6,7,8,9,10-
 hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(*S*)-cicloep[*e*]inden-7-
 5 il]acético (87,3 mg, 0,232 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (1,5
 mL). *N,N*-Diisopropiletilamina (120 μ l, 0,689 mmol) foi adicionado à mistura
 seguida por TBTU (79,3 mg, 0,247 mmol). Cloridrato de 4-óxi-1-piperidin-4-
 il-1,3-dihidro-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ona (70,5 mg, 0,260 mmol) foi adicionado
 à mistura. A reação agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A
 10 reação foi extinguida com 50% de acetonitrila-água. O material foi purificado
 através de HPLC prep. de fase reversa (água-acetonitrila-ácido trifluoroacé-
 tico). Acetonitrila foi removida das frações por "roto-vap". Os sólidos foram
 filtrados a partir do aquoso restante. O ar foi distendido através da massa
 filtrante durante 1,5 hora. Os sólidos foram coletados, e em seguida secos
 15 sob alto vácuo. O composto do título foi obtido como sólido branco. ^1H RMN
 (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13,55 (s, 1 H) 8,34 (d, $J = 9,46$ Hz, 1 H) 7,90 (t,
 $J = 7,48$ Hz, 1 H) 7,39 (dd, $J = 75,84, 8,09$ Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 6,90 - 7,07
 (m, 1 H) 5,45 (dd, $J = 16,94, 5,95$ Hz, 1 H) 4,86 (dd, $J = 17,55, 6,26$ Hz, 1 H)
 4,36 - 4,63 (m, 3 H) 3,86 - 4,24 (m, 3 H) 3,13 - 3,27 (m, 2 H) 2,96 - 3,11 (m,
 20 1 H) 2,82 - 2,95 (m, 1 H) 2,59 - 2,76 (m, 1 H) 2,17 - 2,44 (m, 2 H) 1,91 - 2,10
 (m, 1 H) 1,64 - 1,88 (m, 2 H). MS em alta resolução m/e ($M+H$) $^+$ = 592,1707.

EXEMPLO 10



(*S*)-1,4-dibromo-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-dihydroimidazo[4,5-*b*]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-*e*]indazol-8(3*H*)-ona. Ácido (*S*)-2-(1,4-dibromo-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-*e*]indazol-7-il)acético (51 mg, 0,102 mmol)

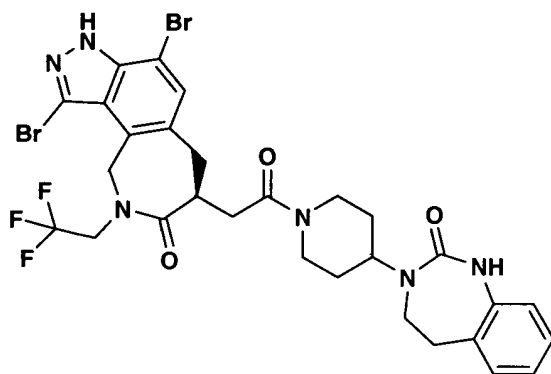
5 foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL). *N,N*-Diisopropiletilamina (90 μ l, 0,517 mmol) foi adicionado à mistura seguida por TBTU (36,1 mg, 0,112 mmol). Dicloridrato de 1-(piperidin-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (36,5 mg, 0,125 mmol) foi adicionado à mistura. A reação agitada em temperatura ambiente durante 2,5 horas. A reação foi extinguida com 50%

10 de acetonitrila-água. A mistura foi purificada por HPLC prep. de fase reversa (acetonitrila-água-ácido trifluoroacético). Acetonitrila foi removida a partir da fração por "roto-vap". o material aquoso restante foi tornado básico com bicarbonato de sódio aquoso. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concen-

15 trados até a secura. O composto do título foi obtido como sólido branco em 34% de rendimento. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13,92 (s, 1 H) 11,56 (d, *J* = 6,41 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J* = 5,19 Hz, 1 H) 7,65 (dd, *J* = 69,89, 7,93 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 6,81 - 7,06 (m, 1 H) 5,54 - 5,68 (m, 1 H) 5,35 - 5,50 (m, 1 H) 4,49 - 4,63 (m, 1 H) 4,32 - 4,42 (m, 1 H) 4,20 - 4,49 (m, 1 H)

20 4,13 - 4,20 (m, 1 H) 3,93 - 4,14 (m, 1 H) 3,22 (d, *J* = 16,17 Hz, 2 H) 2,97 - 3,12 (m, 1 H) 2,86 - 2,97 (m, 1 H) 2,67 - 2,79 (m, 1 H) 2,52 - 2,66 (m, 1 H) 2,42 - 2,48 (m, *J* = 17,09 Hz, 1 H) 2,34 - 2,42 (m, 1 H) 1,93 - 2,32 (m, 1 H) 1,74 - 1,85 (m, 1 H) 1,65 - 1,74 (m, 1 H). MS em alta resolução *m/e* (M+H)⁺ = 698,0314.

25 EXEMPLO 11



(S)-1,4-dibromo-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2,4,5-

tetraidrobenzo[d][1,3]diazepin-3-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-

6,7,9,10-tetraidoazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Ácido (S)-2-(1,4-Dibromo-

8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-

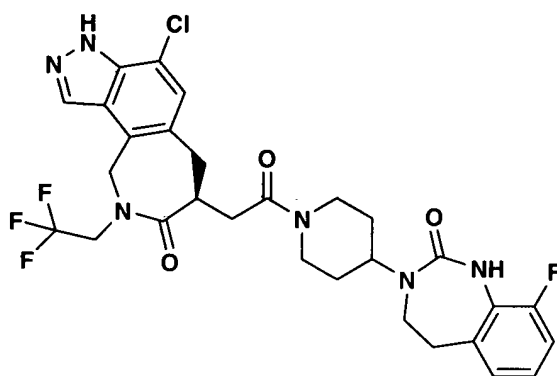
5 il)acético (52 mg, 0,104 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL). *N,N*-Diisopropiletilamina (70 μ l, 0,402 mmol) foi adicionado à mistura seguida por TBTU (34,8 mg, 0,108 mmol). 3-(Piperidin-4-il)-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-2(3H)-ona (35,4 mg, 0,144 mmol) foi adicionado em seguida à mistura. A reação agitada em temperatura ambiente durante 1

10 hora. A reação foi extinguida com 50% de acetonitrila-água. O material foi purificado através de HPLC prep. de fase reversa (acetonitrila-água-ácido trifluoroacético). Acetonitrila foi removida das frações por "roto-vap". o material aquoso restante foi tornado básico com bicarbonato de sódio aquoso. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila. Os orgânicos foram

15 secos $MgSO_4$, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como sólido branco em 67% de rendimento. 1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13,92 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 6,98 - 7,08 (m, 3 H) 6,76 - 6,86 (m, 1 H) 5,58 (d, J = 17,40 Hz, 1 H) 5,39 (d, J = 17,09 Hz, 1 H) 4,49 (d, J = 13,12 Hz, 1 H) 4,26 - 4,42 (m, 2 H) 4,10 - 4,24

20 (m, 1 H) 3,90 - 4,09 (m, 2 H) 3,33 - 3,41 (m, 2 H) 3,19 (d, J = 16,79 Hz, 1 H) 3,05 - 3,15 (m, 1 H) 2,95 - 3,02 (m, 1 H) 2,83 - 2,94 (m, 3 H) 2,53 - 2,65 (m, 1 H) 2,33 - 2,46 (m, 1 H) 1,58 - 1,85 (m, 3 H) 1,40 - 1,57 (m, 1 H). MS em alta resolução m/e ($M+H$) $^+$ = 725,0720.

EXEMPLO 12

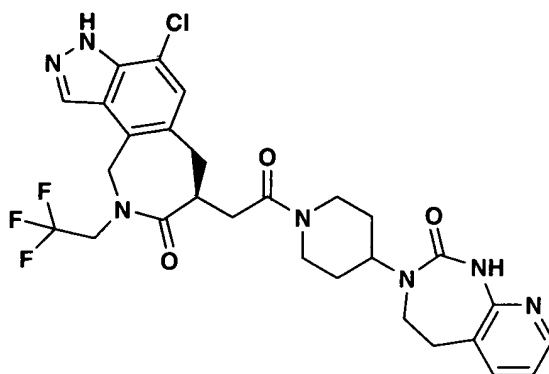


(S)-4-cloro-7-(2-(4-(9-flúor-2-oxo-1,2,4,5-

tetraidrobenzo[d][1,3]diazepin-3-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Ácido [4-cloro-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-

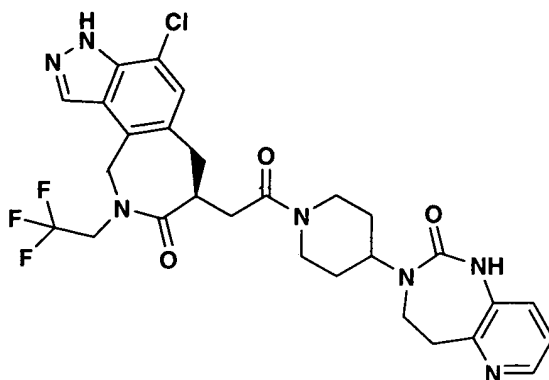
5 cicloep[ta]inden-7-il]acético (76 mg, 0,202 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (4,0 mL). *N,N*-Diisopropiletilamina (0,035 mL, 0,202 mmol) foi adicionado à mistura seguida por TBTU (64,9 mg, 0,202 mmol). Cloridrato de 9-flúor-3-(piperidin-4-il)-4,5-diidro-1*H*-benzo[d][1,3]diazepin-2(3*H*)-ona (60,6 mg, 0,202 mmol) foi adicionado em seguida à mistura. A reação agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi extinguida com 50% de acetonitrila-água. A mistura foi purificada por HPLC prep. de fase reversa (acetonitrila-água-ácido trifluoroacético). Acetonitrila foi removida das frações por "roto-vap". o material aquoso restante foi tornado básico com bicarbonato de sódio aquoso. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como sólido castanho em 47% de rendimento. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13,56 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 7,37 (d, *J* = 4,88 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,00 - 7,10 (m, 1 H) 6,90 - 6,97 (m, 1 H) 6,82 - 6,90 (m, 1 H) 5,43 (d, *J* = 17,40 Hz, 1 H) 4,85 (d, *J* = 17,09 Hz, 1 H) 4,52 - 4,66 (m, 1 H) 4,41 - 4,52 (m, 1 H) 4,19 - 4,32 (m, 1 H) 4,00 - 4,15 (m, 2 H) 3,86 - 3,99 (m, 1 H) 3,39 - 3,48 (m, 2 H) 3,06 - 3,20 (m, 2 H) 2,92 - 3,05 (m, 3 H) 2,79 - 2,92 (m, 1 H) 2,53 - 2,66 (m, 1 H) 2,34 - 2,46 (m, 1 H) 1,61 - 1,87 (m, 3 H) 1,44 - 1,59 (m, 1 H). MS em alta resolução m/e (M+H)⁺ = 621,2015.

25 EXEMPLO 13



(*S*)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidropirido[2,3-d][1,3]diazepin-3-yl)piperidin-1-yl)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidrozepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Ácido [4-cloro-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(*S*)-cicloeppta[e]inden-7-
 5 il]acético (78,3 mg, 0,208 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL). *N,N*-Diisopropiletilamina (120 µl, 0,689 mmol) foi adicionado à mistura seguida por TBTU (70,3 mg, 0,219 mmol). Dicloridrato de 3-(piperidin-4-il)-4,5-diidro-1*H*-pirido[2,3-*d*][1,3]diazepin-2(3*H*)-ona (71,0 mg, 0,222 mmol) foi adicionado à mistura. A reação agitada em temperatura ambiente durante 2
 10 horas. A reação foi extinguida com 50% de acetonitrila-água. O material foi purificado através de HPLC prep. de fase reversa (água-acetonitrila 0,1% ácido trifluoroacético). Acetonitrila foi removida das frações por "roto-vap". o material aquoso restante foi tornado básico com bicarbonato de sódio aquoso. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila, e a fase aquosa
 15 foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO₄, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como sólido branco em 49% de rendimento. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13,54 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,07 (d, *J* = 4,58 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J* = 5,80 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 6,90 (dd, *J* = 7,32, 4,88 Hz, 1 H) 5,43 (d, *J* = 18,01 Hz, 1 H) 4,85 (d, *J* = 17,40 Hz, 1 H) 4,41 - 4,66 (m, 2 H) 4,22 - 4,39 (m, 1 H) 3,99 - 4,16 (m, 2 H) 3,83 - 3,98 (m, 1 H) 3,42 (d, *J* = 3,66 Hz, 2 H) 3,06 - 3,17 (m, 2 H) 2,93 - 3,05 (m, 1 H) 2,77 - 2,93 (m, 3 H) 2,53 - 2,67 (m, 1 H) 2,31 - 2,44 (m, 1 H) 1,57 - 1,87 (m, 3 H) 1,39 - 1,57 (m, 1 H). MS em alta resolução m/e (M+H)⁺ = 604,2070.

25 EXEMPLO 14

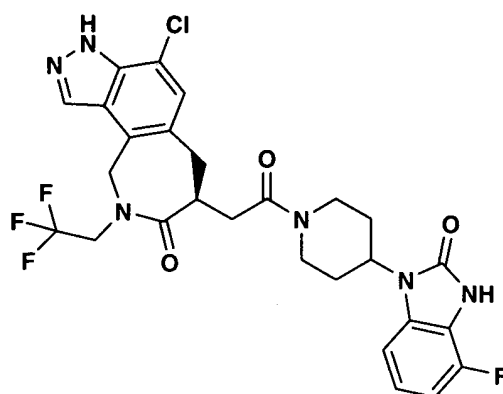


(S)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahidropirido[3,2-d][1,3]diazepin-3-yl)piperidin-1-yl)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Ácido [4-cloro-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(S)-ciclohepta[e]inden-7-il]acético (63,2 mg, 0,168 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL). *N,N*-Diisopropiletilamina (120 μ l, 0,689 mmol) foi adicionado à mistura seguida por TBTU (57,5 mg, 0,179 mmol). Dicloridrato de 3-(piperidin-4-il)-4,5-diidro-1*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]diazepin-2(3*H*)-ona (59,6 mg, 0,187 mmol) foi adicionado à mistura. A reação agitada em temperatura ambiente durante 2

5 horas. A reação foi extinguida com 50% de acetonitrila-água. O material foi purificado através de HPLC prep. de fase reversa (água-acetonitrila-ácido trifluoroacético). Acetonitrila foi removida das frações por "roto-vap". o material aquoso restante foi tornado básico com bicarbonato de sódio aquoso. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi

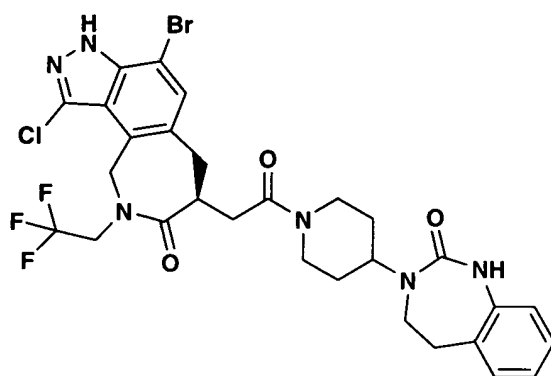
15 descartada. Os orgânicos foram secos $MgSO_4$, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como sólido branco em 39% de rendimento. 1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13,54 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,03 (d, $J = 4,27$ Hz, 1 H) 7,42 (d, $J = 8,24$ Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,11 (dd, $J = 8,24, 4,58$ Hz, 1 H) 5,43 (d, $J = 17,40$ Hz, 1 H) 4,85 (d, $J = 17,09$ Hz, 1 H) 4,42 - 4,63 (m, 2 H) 4,25 - 4,38 (m, 1 H) 3,84 - 4,19 (m, 3 H) 3,39 - 3,49 (m, 2 H) 3,06 - 3,21 (m, 2 H) 2,94 - 3,06 (m, 3 H) 2,80 - 2,93 (m, 1 H) 2,52 - 2,67 (m, 1 H) 2,32 - 2,48 (m, 1 H) 1,60 - 1,87 (m, 3 H) 1,41 - 1,60 (m, 1 H). MS em alta resolução m/e ($M+H$) $^+$ = 604,2064.

EXEMPLO 15



(*S*)-4-cloro-7-(2-(4-(4-flúor-2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3*H*)-ona. Ácido [4-cloro-3,6,7,8,9,10-hexaidro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,9-triaza-(*S*)-cicloeppta[e]inden-7-il]acético (65,7 mg, 0,175 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL). *N,N*-Diisopropiletilamina (120 μ l, 0,689 mmol) foi adicionado à mistura seguida por TBTU (59,1 mg, 0,184 mmol). Cloridrato de flúor-1-(piperidin-4-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ona (54,3 mg, 0,200 mmol) foi adicionado à mistura. A reação agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A reação foi extinguida com 50% de acetonitrila-água. O material foi purificado através de HPLC prep. de fase reversa (água-acetonitrila-ácido trifluoroacético). Acetonitrila foi removida das frações por "roto-vap". o material aquoso restante foi tornado básico com bicarbonato de sódio aquoso. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos $MgSO_4$, filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como sólido branco em 61% de rendimento. 1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13,54 (s, 1 H) 11,41 (s, 1 H) 8,33 (d, $J = 7,02$ Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,20 (dd, $J = 81,18, 7,63$ Hz, 1 H) 6,80 - 7,05 (m, 2 H) 5,45 (d, $J = 17,09$ Hz, 1 H) 4,86 (dd, $J = 17,24, 4,12$ Hz, 1 H) 4,37 - 4,69 (m, 3 H) 3,85 - 4,28 (m, 3 H) 3,13 - 3,27 (m, 2 H) 2,96 - 3,13 (m, 1 H) 2,81 - 2,95 (m, 1 H) 2,69 (q, $J = 12,31$ Hz, 1 H) 2,51 - 2,58 (m, 1 H) 2,24 - 2,44 (m, 1 H) 2,01 - 2,21 (m, 1 H) 1,59 - 1,88 (m, 2 H). MS em alta resolução m/e ($M+H$) $^+$ = 593,1716.

EXEMPLO 16



(S)-4-bromo-1-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2,4,5-

tetrahydrobenzo[d][1,3]diazepin-3-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-

6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Ácido (S)-2-(4-Bromo-1-cloro-9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-

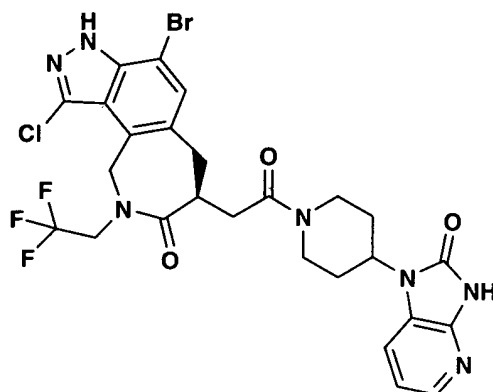
5 il)acético (73 mg, 0,161 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml). *N,N*-Diisopropiletilamina (100 μ L, 0,574 mmol) foi adicionado à mistura seguida por TBTU (54,7 mg, 0,170 mmol). 3-(Piperidin-4-il)-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-2(3H)-ona (50,0 mg, 0,204 mmol) foi adicionado à mistura. A reação agitada em temperatura ambiente durante 2,5 horas. A

10 reação foi extinguida com 50% de acetonitrila-água. O material foi purificado através de HPLC prep. de fase reversa (água-acetonitrila-ácido trifluoroacético). Acetonitrila foi removida das frações por "roto-vap". O resíduo foi tratado com bicarbonato de sódio aquoso. O material foi extraído duas vezes

15 em temperatura ambiente ao ar livre durante a noite. Os sólidos foram filtrados, lavados com acetato de etila, e em seguida secos em vácuo. O composto do título foi obtido como sólido branco em 23% de rendimento. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13,76 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 6,99 - 7,07 (m, 3 H) 6,76 - 6,84 (m, 1 H) 5,33 - 5,49 (m, 2 H) 4,49 (d, J =

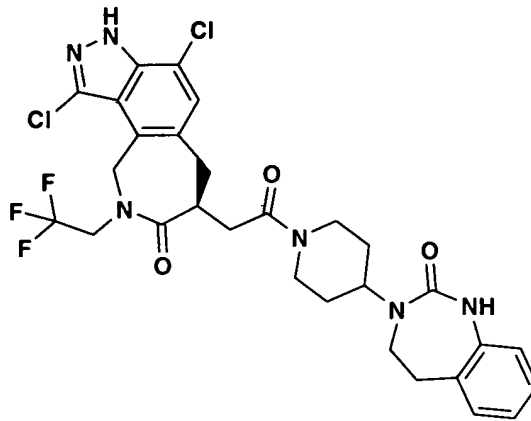
20 12,21 Hz, 1 H) 4,33 - 4,43 (m, 1 H) 4,26 - 4,33 (m, 1 H) 4,11 - 4,23 (m, 1 H) 4,02 - 4,10 (m, 1 H) 3,92 - 4,00 (m, 1 H) 3,34 - 3,40 (m, 2 H) 3,19 (d, J = 17,70 Hz, 1 H) 3,06 - 3,15 (m, 1 H) 2,94 - 3,03 (m, 1 H) 2,82 - 2,93 (m, 3 H) 2,53 - 2,66 (m, 1 H) 2,33 - 2,46 (m, 1 H) 1,58 - 1,85 (m, 3 H) 1,44 - 1,57 (m, 1 H). MS em alta resolução m/e ($M+H$) $^+$ = 681,1219.

25 EXEMPLO 17



(S)-4-bromo-1-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-diidroimidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Ácido (S)-2-(4-bromo-1-cloro-9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético (125 mg, 0,275 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (3,0 ml). *N,N*-Diisopropiletilamina (150 μ l, 0,861 mmol) foi adicionado à mistura seguida por TBTU (93,4 mg, 0,291 mmol). Dicloridrato de 1-(piperidin-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (93,8 mg, 0,322 mmol) foi adicionado à mistura. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4,0 horas. A reação foi extinguida com 50% de acetonitrila-água. A mistura foi purificada por HPLC prep. de fase reversa (água-acetonitrila-ácido trifluoroacético). Acetonitrila foi removida das frações por "roto-vap". O resíduo foi tratado com bicarbonato de sódio aquoso. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos MgSO_4 , filtrados, e em seguida concentrados até a secura. O composto do título foi obtido como sólido branco em 61% de rendimento. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13,77 (s, 1 H) 11,54 (s, 1 H) 7,90 (d, $J = 4,27$ Hz, 1 H) 7,71 (d, $J = 8,24$ Hz, 0,6 H) 7,57 (d, $J = 7,63$ Hz, 0,4 H) 7,49 (s, 1 H) 6,99 (dd, $J = 7,63, 5,49$ Hz, 0,4 H) 6,90 (dd, $J = 7,78, 5,34$ Hz, 0,6 H) 5,43 (d, $J = 4,27$ Hz, 2 H) 4,36 - 4,61 (m, 3 H) 3,95 - 4,32 (m, 3 H) 3,22 (dd, $J = 17,24, 3,51$ Hz, 2 H) 2,97 - 3,12 (m, 1 H) 2,87 - 2,97 (m, 1 H) 2,61 - 2,77 (m, 1 H) 2,17 - 2,45 (m, 2 H) 1,92 - 2,14 (m, 1 H) 1,64 - 1,87 (m, 2 H). MS em alta resolução m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 654,0853.

EXEMPLO 18



(S)-1,4-dicloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2,4,5-

tetraidrobenzo[d][1,3]diazepin-3-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-

6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Ácido (S)-2-(1,4-Dicloro-

8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-

5 il)acético (95 mg, 0,232 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (2,0

ml). TBTU (79 mg, 0,246 mmol) foi adicionado à mistura seguida por 3-

(piperidin-4-il)-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-2(3H)-ona (72 mg, 0,293

mmol), e em seguida *N,N*-diisopropiletilamina (150 μ l, 0,861 mmol). A rea-

ção agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A reação foi extin-

10 guida com 50% de acetonitrila-água. O material foi purificado através de

HPLC prep. de fase reversa (água-acetonitrila-ácido trifluoroacético). Aceto-

nitrila foi removida das frações por "roto-vap". o material aquoso restante foi

tornado básico com bicarbonato de sódio aquoso. O material foi extraído

duas vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada. Os orgâni-

15 cos foram secos $MgSO_4$, filtrados, e em seguida concentrados até a secura.

O composto do título foi obtido como sólido branco em 59% de rendimento.

1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13,88 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 7,35 (s, 1

H) 7,00 - 7,09 (m, 3 H) 6,70 - 6,87 (m, 1 H) 5,42 (s, 2 H) 4,49 (d, $J = 12,51$

Hz, 1 H) 4,36 - 4,45 (m, 1 H) 4,25 - 4,36 (m, 1 H) 4,11 - 4,24 (m, 1 H) 3,91 -

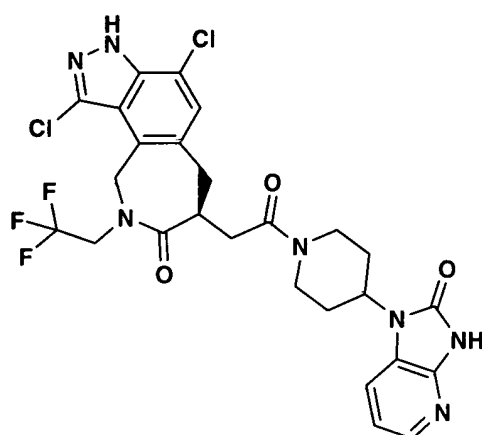
20 4,10 (m, 2 H) 3,34 - 3,41 (m, 2 H) 3,19 (d, $J = 18,01$ Hz, 1 H) 3,05 - 3,15 (m,

1 H) 2,93 - 3,03 (m, 1 H) 2,83 - 2,93 (m, 3 H) 2,53 - 2,65 (m, 1 H) 2,32 - 2,47

(m, 1 H) 1,57 - 1,87 (m, 3 H) 1,44 - 1,57 (m, 1 H). MS em alta resolução m/e

($M+H$) $^+$ = 637,1735.

EXEMPLO 19



(S)-1,4-dicloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-diidroimidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Ácido (S)-2-(1,4-Dicloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético

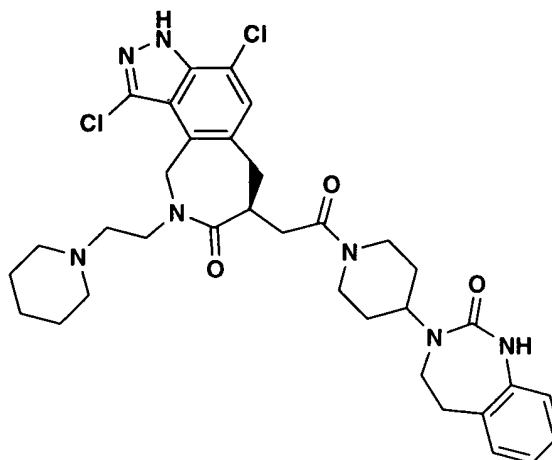
5 (110 mg, 0,268 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (2,0 ml). *N,N*-Diisopropiletilamina (150 μ l, 0,861 mmol) foi adicionado à mistura seguida sucessivamente por TBTU (92 mg, 0,287 mmol) e dicloridrato de 1-(piperidin-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (92 mg, 0,316 mmol). A reação agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. A reação foi extinguida com 50% de acetonitrila-água. O material foi purificado através de

10 HPLC prep. (água-acetonitrila-ácido trifluoroacético). Acetonitrila foi removida das frações por "roto-vap". o material aquoso restante foi tornado básico com bicarbonato de sódio aquoso. O material foi extraído duas vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada. Os orgânicos foram secos

15 MgSO_4 , filtrados, e em seguida concentrados até a *secura*. O composto do título foi obtido como sólido branco em 70% de rendimento. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13,89 (s, 1 H) 11,55 (s, 1 H) 7,90 (dd, $J = 5,19, 1,22$ Hz, 1 H) 7,64 (dd, $J = 70,19, 7,93$ Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 6,99 (dd, $J = 7,78, 5,34$ Hz, 0,4 H) 6,90 (dd, $J = 7,93, 5,19$ Hz, 0,6 H) 5,44 (d, $J = 4,88$ Hz, 2 H)

20 4,35 - 4,62 (m, 3 H) 3,95 - 4,32 (m, 3 H) 3,15 - 3,28 (m, 2 H) 2,85 - 3,12 (m, 2 H) 2,61 - 2,76 (m, 1 H) 2,20 - 2,47 (m, 2 H) 1,93 - 2,12 (m, 1 H) 1,64 - 1,87 (m, 2 H). MS em alta resolução m/e $(\text{M}+\text{H})^+ = 610,1328$.

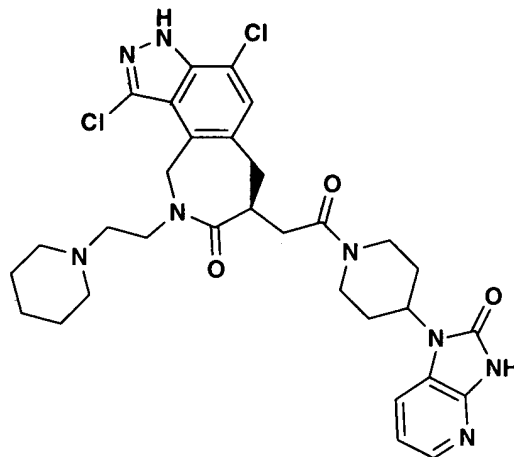
EXEMPLO 20



(S)-1,4-dicloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2,4,5-

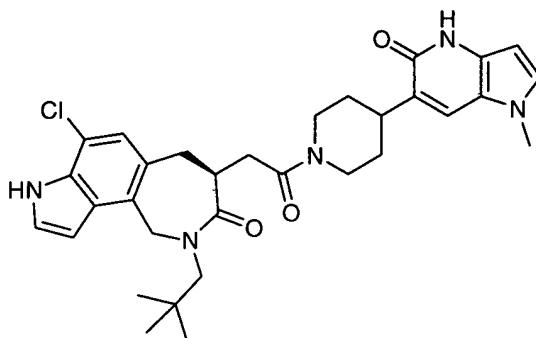
tetraidrobenzo[d][1,3]diazepin-3-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2-(piperidin-1-il)etil)-
 6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Ácido (S)-2-(1,4-Dicloro-
 5 8-oxo-9-(2-(piperidin-1-il)etil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-
 il)acético (54 mg, 0,123 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (1,5
 ml). *N,N*-Diisopropiletilamina (100 μ L, 0,574 mmol) foi adicionado à mistura
 seguida sucessivamente por TBTU (42 mg, 0,131 mmol), e em seguida 3-
 (piperidin-4-il)-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-2(3H)-ona (43 mg, 0,175
 10 mmol). A reação agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A re-
 ação foi extinguida com 50% de acetonitrila-água. O material foi purificado
 através de HPLC prep. de fase reversa (água-acetonitrila-ácido trifluoroacé-
 tico). Acetonitrila foi removida das frações por "roto-vap". o material aquoso
 restante foi tornado básico com bicarbonato de sódio aquoso. O material foi
 15 extraído duas vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada.
 Os orgânicos foram secos $MgSO_4$, filtrados, e em seguida concentrados até
 a secura. O composto do título foi obtido como sólido branco em 54% de
 rendimento. 1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13,85 (s, 1 H) 8,50 (s, 1
 H) 7,32 (s, 1 H) 6,96 - 7,11 (m, 3 H) 6,80 (s, 1 H) 5,26 (s, 2 H) 4,44 - 4,54
 20 (m, 1 H) 4,27 - 4,37 (m, 1 H) 4,06 (d, $J = 14,04$ Hz, 1 H) 3,79 - 3,96 (m, 2 H)
 3,34 - 3,44 (m, 2 H) 3,05 - 3,25 (m, 3 H) 2,82 - 3,02 (m, 4 H) 2,45 - 2,66 (m,
 2 H) 2,28 - 2,40 (m, 1 H) 2,04 - 2,26 (m, 4 H) 1,80 - 1,95 (m, 2 H) 1,58 - 1,73
 (m, 2 H) 1,40 - 1,57 (m, 1 H) 1,18 (bs, 6 H). MS em alta resolução m/e
 (M+H) $^+$ = 666,2756.

EXEMPLO 21



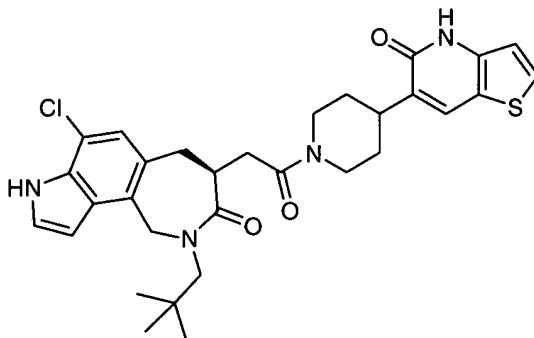
(*S*)-1,4-dicloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-dihidroimidazo[4,5-
b]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2-(piperidin-1-il)etil)-6,7,9,10-
 tetraidroazepino[3,4-*e*]indazol-8(3*H*)-ona. Ácido (*S*)-2-(1,4-dicloro-8-oxo-9-(2-
 5 (piperidin-1-il)etil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-*e*]indazol-7-il)acético (74
 mg, 0,168 mmol) foi dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (2,0 ml). *N,N*-
 Diisopropiletilamina (120 μ l, 0,689 mmol) foi adicionado à mistura seguida
 sucessivamente por TBTU (58 mg, 0,181 mmol) e dicloridrato de 1-
 (piperidin-4-il)-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (58 mg, 0,199 mmol). A
 10 reação agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. A reação foi ex-
 tinguida com 50% de acetonitrila-água. O material foi purificado através de
 HPLC prep. de fase reversa (água-acetonitrila-ácido trifluoroacético). Aceto-
 nitrila foi removida das frações por "roto-vap". o material aquoso restante foi
 tornado básico com bicarbonato de sódio aquoso. O material foi extraído
 15 duas vezes com acetato de etila, e a fase aquosa foi descartada. Os orgâni-
 cos foram secos $MgSO_4$, filtrados, e em seguida concentrados até a secura.
 O composto do título foi obtido como sólido branco em 71% de rendimento.
 1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13,86 (s, 1 H) 11,55 (s, 1 H) 7,90 (s, 1
 H) 7,84 (d, $J = 7,63$ Hz, 0,6 H) 7,59 (d, $J = 8,24$ Hz, 0,4 H) 7,33 (s, 1 H) 6,84
 20 - 7,06 (m, 1 H) 5,22 - 5,36 (m, 2 H) 4,40 - 4,64 (m, 2 H) 4,16 (t, $J = 14,65$ Hz,
 1 H) 3,80 - 4,02 (m, 2 H) 3,12 - 3,29 (m, 3 H) 2,95 - 3,09 (m, 1 H) 2,84 - 2,96
 (m, 1 H) 2,62 - 2,78 (m, 1 H) 2,53 - 2,60 (m, 1 H) 2,39 - 2,49 (m, 1 H) 2,01 -
 2,33 (m, 5 H) 1,62 - 1,98 (m, 4 H) 1,09 - 1,22 (m, 6 H). MS em alta resolução
 m/e ($M+H$) $^+$ = 639,2393.

EXEMPLO 22



(S)-7-cloro-4-(2-(4-(1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-neopentil-1,2,4,5-tetraidroazepino[3,4-e]indol-3(8H)-ona. Em uma mistura de 1-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (41 mg, 0,177 mmol), ácido (S)-2-(4-cloro-9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético (64,5 mg, 0,177 mmol), HOBT (26,3 mg, 0,195 mmol) e EDC (37,4 mg, 0,195 mmol) em DMF (2mL) foi adicionada diisopropiletilamina (108 μ l, 0,620 mmol) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, a maior parte do solvente foi removida sob N_2 , o resíduo foi purificado em HPLC Prep. de fase reversa para proporcionar uma goma cinzenta que foi triturada com Et_2O (2mL), filtrada e lavada com Et_2O (2x0,5mL) para proporcionar o produto esperado, (S)-7-cloro-4-(2-(4-(1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-neopentil-1,2,4,5-tetraidroazepino[3,4-e]indol-3(8H)-ona (32 mg sólido cinza. Espec. de massa: 577,30 (MH^+) calculado para $C_{31}H_{37}ClN_6O_3$ 576,26.

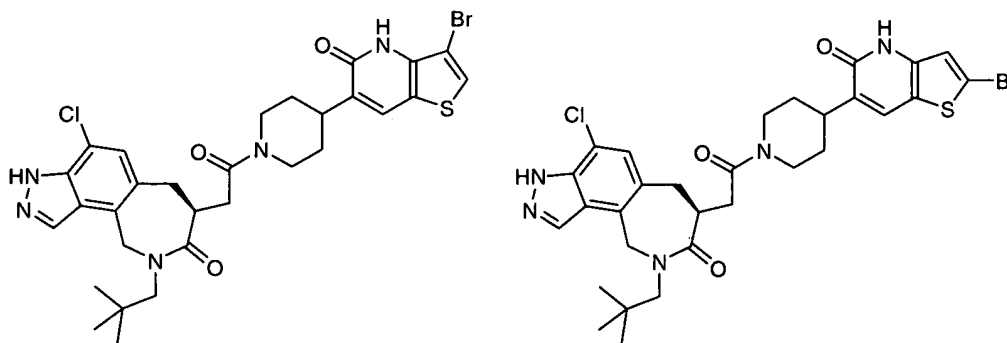
EXEMPLO 23



(S)-6-(1-(2-(7-cloro-2-neopentil-3-oxo-1,2,3,4,5,8-hexaidroazepino[3,4-e]indol-4-il)acetil)piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-

ona. Em uma solução de ácido (S)-2-(4-cloro-9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético (123 mg, 0,338 mmol), 6-(piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (79 mg, 0,338 mmol), HOBT (56,9 mg, 0,372 mmol), EDC (71,3 mg, 0,372 mmol) em DMF (5 mL) foi adicionado DIEA (0,295 mL, 1,690 mmol) em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante a noite. Parte do solvente foi removida sob N₂ a 60°C e o resíduo foi purificado em HPLC Prep. de fase reversa para proporcionar o produto esperado, (S)-6-(1-(2-(7-cloro-2-neopentil-3-oxo-1,2,3,4,5,8-hexaidroazepino[3,4-e]indol-4-il)acetil)piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (113 mg, 57,6%) como um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, CLORO-FÓRMIO-D) δ ppm 0,80 (d, *J* = 6,80 Hz, 11 H) 1,52 (ddd, *J* = 12,46, 8,06, 4,41 Hz, 1 H) 1,87 - 1,96 (m, 1 H) 2,00 (s, 1 H) 2,38 - 2,49 (m, 1 H) 2,75 (td, *J* = 12,84, 2,01 Hz, 1 H) 2,94 - 3,04 (m, 1 H) 3,07 - 3,18 (m, 4 H) 3,66 (dd, *J* = 13,60, 2,77 Hz, 1 H) 3,96 - 4,06 (m, 1 H) 4,23 (s, 1 H) 4,61 - 4,72 (m, 2 H) 5,51 (d, *J* = 17,37 Hz, 1 H) 7,04 (dd, *J* = 5,29, 2,01 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,70 (dd, *J* = 5,41, 2,14 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J* = 18,38 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H); Espec. de massa. 580,25 (MH⁺), Calc. para C₃₀H₃₄ClN₅O₃S 579,21.

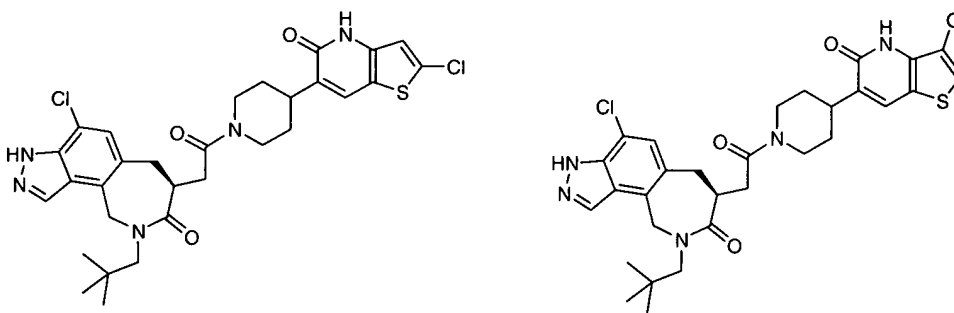
EXEMPLOS 24 E 25



(S)-3-bromo-6-(1-(2-(4-cloro-9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona e (S)-2-bromo-6-(1-(2-(4-cloro-9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona. Um frasco de 10 mL foi carregado com ácido (S)-2-(4-cloro-9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético (43,4 mg, 0,119 mmol), 2-bromo-6-(piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona e 3-bromo-6-(piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (37,4 mg, 0,119 mmol),

EDC (25,2 mg, 0,131 mmol), HOBT (20,11 mg, 0,131 mmol) e DMF (2 mL) respectivamente em temperatura ambiente, seguidos por DIEA (0,083 mL, 0,478 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, a maior parte do solvente foi removida sob N₂ e o resíduo foi purificado em HPLC Prep. de fase reversa para proporcionar os produtos esperados, uma mistura inseparável de (S)-3-bromo-6-(1-(2-(4-cloro-9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona e (S)-2-bromo-6-(1-(2-(4-cloro-9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (31,2 mg, 39%). Espec. de massa. 658,11 (MH⁺), calculado para C₃₀H₃₃BrClN₅O₃S 657,12.

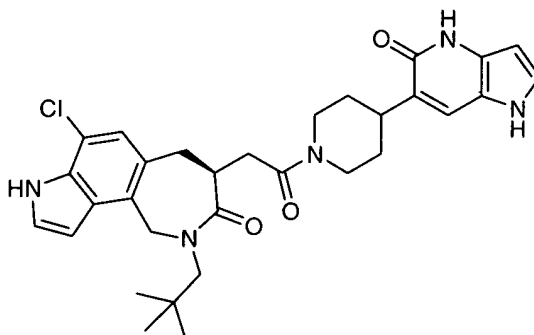
EXEMPLOS 26 E 27



(S)-2-cloro-6-(1-(2-(4-cloro-9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona e (S)-3-cloro-6-(1-(2-(4-cloro-9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona. Em 2-cloro-6-(piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona e 3-cloro-6-(piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (3,0 mg, 0,011 mmol) foram adicionados ácido (S)-2-(7-cloro-2-neopentil-3-oxo-1,2,3,4,5,8-hexaidroazepino[3,4-e]indol-4-il)acético (4,6 mg, 0,011 mmol), EDC (2,247 mg, 0,012 mmol), HOBT (1,795 mg, 0,012 mmol), DMF (1,5 ml) em temperatura ambiente, seguidos por diisopropiletilamina (0,012 ml, 0,067 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas, conferida com LC/MS: conversão foi concluída. Parte do solvente foi removida sob N₂, o resíduo foi purificado em HPLC Prep. de fase reversa para proporcionar os produtos esperados (2,3 mg), uma mistura inseparável de (S)-2-cloro-6-(1-(2-(4-cloro-9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-

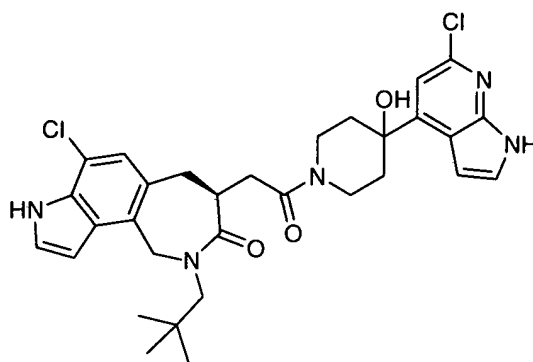
hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona e (S)-3-cloro-6-(1-(2-(4-cloro-9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona, como um sólido branco. Espec.. de massa 614,27 (MH⁺) calc para C₃₀H₃₃Cl₂N₅O₃S 613,17.

EXEMPLO 28



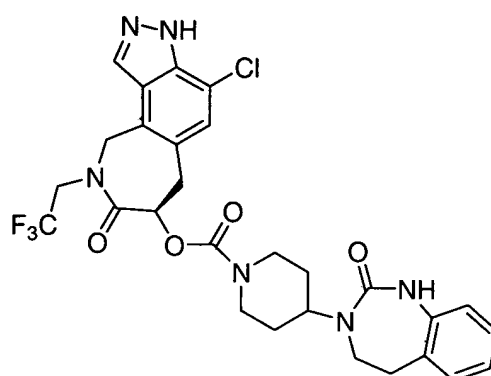
(S)-7-cloro-2-neopentil-4-(2-oxo-2-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)piperidin-1-il)etil)-1,2,4,5-tetraidroazepino[3,4-e]indol-3(8H)-ona. Em 6-(piperidin-4-il)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5(4H)-ona (60,0 mg, 0,276 mmol) foi adicionado ácido (S)-2-(7-cloro-2-neopentil-3-oxo-1,2,3,4,5,8-hexaidroazepino[3,4-e]indol-4-il)acético (100 mg, 0,276 mmol), EDC (58,3 mg, 0,304 mmol), HOBT (41,0 mg, 0,304 mmol), DMF (2,0 ml) em temperatura ambiente, seguidos por diisopropiletilamina (0,192 ml, 1,10 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, parte do solvente foi removida sob N₂, e o resíduo foi purificado em HPLC Prep. de fase reversa para proporcionar os produtos esperados (25,2 mg, 16%), (S)-7-cloro-2-neopentil-4-(2-oxo-2-(4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)piperidin-1-il)etil)-1,2,4,5-tetraidroazepino[3,4-e]indol-3(8H)-ona, como um sólido castanho. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) d ppm 0,79 (d, J = 5,29 Hz, 11 H) 1,52 - 1,62 (m, 1 H) 1,81 (s, 1 H) 2,38 - 2,49 (m, 1 H) 2,75 (s, 1 H) 3,01 (d, J = 13,35 Hz, 1 H) 3,09 - 3,21 (m, 4 H) 3,66 (d, J = 13,85 Hz, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 3,99 - 4,06 (m, 1 H) 4,24 (s, 1 H) 4,65 (d, J = 17,37 Hz, 2 H) 5,46 - 5,55 (m, 1 H) 6,27 (dd, J = 5,29, 3,02 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,36 (dd, J = 7,81, 3,02 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H); Espec.. de massa 562,48 (MH⁺) calc. para C₃₁H₃₆ClN₅O₃ 561,25.

EXEMPLO 29



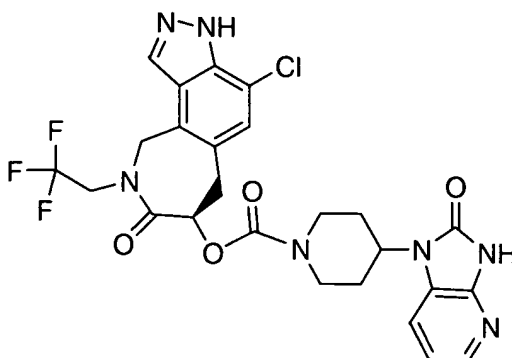
(S)-7-cloro-4-(2-(4-(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-neopentil-1,2,4,5-tetraidroazepino[3,4-e]indol-3(8H)-ona. Em 4-(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-4-ol (69 mg, 0,304mmol) em DMF (2 mL) foram adicionados ácido (S)-2-(7-cloro-2-neopentil-3-oxo-1,2,3,4,5,8-hexaidroazepino[3,4-e]indol-4-il)acético (100 mg, 0,276 mmol), EDC (58,3 mg, 0,304 mmol), HOBT (41,0 mg, 0,304 mmol), em temperatura ambiente, seguidos por diisopropiletilamina (0,192 ml, 1,10 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, parte do solvente foi removida sob N₂, o resíduo foi purificado em HPLC Prep. de fase reversa para proporcionar o produto esperado, (S)-7-cloro-4-(2-(4-(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-neopentil-1,2,4,5-tetraidroazepino[3,4-e]indol-3(8H)-ona (126 mg, 57%) como um sólido castanho. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,78 - 0,84 (m, 11 H) 1,73 (s, 1 H) 1,76 - 1,83 (m, 1 H) 2,25 - 2,36 (m, 2 H) 2,66 - 2,76 (m, 1 H) 3,03 (d, *J* = 13,35 Hz, 1 H) 3,09 - 3,20 (m, 4 H) 3,62 - 3,73 (m, 2 H) 4,08 (d, *J* = 12,84 Hz, 2 H) 4,51 (d, *J* = 10,83 Hz, 1 H) 4,65 (d, *J* = 17,12 Hz, 1 H) 5,51 (d, *J* = 17,12 Hz, 1 H) 6,99 (d, *J* = 3,53 Hz, 1 H) 7,20 - 7,24 (m, 2 H) 7,26 - 7,29 (m, 2 H) 8,24 (s, 1 H); Espec. de massa. 596,47 (MH⁺) calculado para C₃₁H₃₅Cl₂N₅O₃ 595,21.

20 EXEMPLO 30



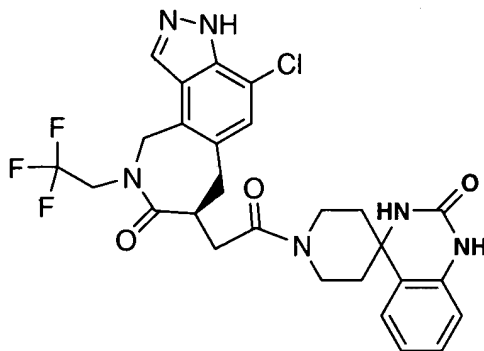
(*R*)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il-4-(2-oxo-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-3(2H)-il)piperidina-1-carboxilato. Carbonato de 4-nitrofenila de (*R*)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-ila (60 mg, 0,120 mmol) em diclorometano (15 mL) foi adicionado 3-(piperidin-4-il)-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-2(3H)-ona (32,5 mg, 0,132 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 2 horas. Análise de LC-MS sugeriu formação de produto ($R_f = 2,473$, 605,22 (M+H)). A mistura reacional foi lavada com NaHCO₃ aquoso seguida por M de HCl a 1,0. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea utilizando-se 5% MeOH em diclorometano para produzir 4-(2-oxo-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-3(2H)-il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-ila (29,00 mg, 0,048 mmol, 40% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): em δ 8,30 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,09 (m, 3H), 6,93. 6,87 (m, 3H), 6,09. 6,05 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,44 (m, 1H), 4,68. 4,54 (m, 1H), 4,39. 4,35 (m, 2H), 4,32. 4,19 (m, 1H), 4,16. 4,05 (m, 3H), 3,55. 3,50 (m, 3H), 3,12. 2,92 (m, 2H), 1,87. 1,74 (m, 4H); MS (ESI) 605 (M+H); $R_f = 2,47$.

EXEMPLO 31



4-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de (R)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-ila. Carbonato de 4-nitrofenila de (R)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-ila (115 mg, 0,23 mmol) em DMF (10,00 mL, 129 mmol) foi adicionada trietilamina (0,128 mL, 0,920 mmol) seguida por 1-(piperidin-4-il)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona, 1,00HCl (70,3 mg, 0,276 mmol). Depois de 12 horas, o solvente foi removido, e o produto foi purificado por cromatografia instantânea utilizando-se 5% de metanol em diclorometano para produzir 4-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de (R)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-ila (106 mg, 0,183 mmol, 80% de rendimento). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): em δ 8,29 (s, 1H), 8,03 (br, 1H), 7,96 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,13 - 7,12 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,44 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 17Hz, 1H), 4,72. 4,60 (m, 2H), 4,50. 4,39 (m, 1H), 4,38. 4,22 (m, 1H), 4,21. 4,02 (m, 1H), 3,40. 3,40 (m, 1H), 3,39. 3,27 (m, 2H), 3,23. 2,97 (m, 2H), 2,71. 2,23 (m, 2H), 1,95. 1,74 (m, 2H); MS (ESI) 578 (M+H); R_f = 2,15.

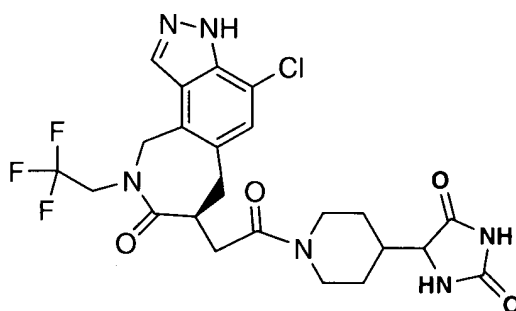
EXEMPLO 32



(S)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(2'-oxo-2',3'-diidro-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinazolina]-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Em uma solução de ácido (S)-2-(4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético (50 mg, 0,133 mmol) em diclorometano (25 mL) foi adicionado tetrafluoroborato de 1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinazolin]-2'(3'H)-ona (31 mg, 0,14 mmol) seguido por 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (47 mg, 0,15 mmol) e

trietilamina (1,0 mL). Depois de 12 horas, a mistura reacional foi lavada com NaHCO₃ aquoso seguida por 1,0 M de HCl e secada (Na₂SO₄). O solvente foi removido, e o produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea utilizando-se 7% de MeOH em diclorometano para produzir (S)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(2'-oxo-2',3'-diidro-1'H-espiro[piperidina-4,4'-quinazolina]-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona (61 mg, 79%) como um pó branco. MS (ESI) 575 (M+H); R_f = 2,133.

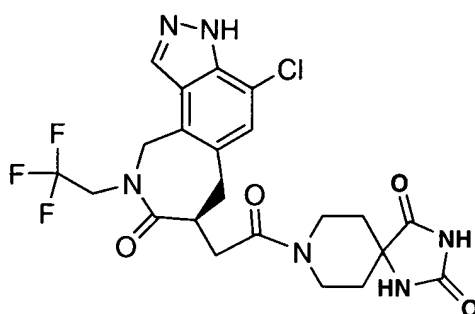
EXEMPLO 33



5-(1-(2-((S)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)piperidin-4-il)imidazolidina-2,4-diona. Em uma solução de ácido (S)-2-(4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético (50 mg, 0,133 mmol) em DMF (2,0 mL) foi adicionado 5-(piperidin-4-il)imidazolidina-2,4-diona (37 mg, 0,2 mmol) seguido por tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (47 mg, 0,15 mmol) e trietilamina (1,0 mL). Depois de 2 horas, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi purificado por Prep HPLC para produzir 5-(1-(2-((S)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)piperidin-4-il)imidazolidina-2,4-diona (30 mg) em 42% de rendimento.

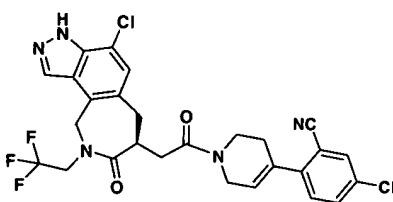
¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): em δ 8,27 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,54 (d, J = 17 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 17 Hz, 1H), 4,69. 4,54 (m, 2H), 4,18. 3,95 (m, 4H), 3,30. 2,96 (m, 4H), 2,71. 2,62 (m, 1H), 2,58. 2,48 (m, 1H), 2,21. 2,12 (m, 1H), 1,91. 1,84 (m, 2H), 1,66. 1,31 (m, 2H); MS (ESI) 541 (M+H); R_f = 2,05.

EXEMPLO 34



(S)-8-(2-(4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano-2,4-diona. Em uma solução de ácido (S)-2-(4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético (50 mg, 0,133 mmol) em DMF (2,0 mL) foi adicionado 1,3,8-triazaspiro[4,5]decano-2,4-diona (34 mg, 0,2 mmol) seguido por tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (47 mg, 0,15 mmol) e trietilamina (1,0 mL). Depois de 2 horas, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto bruto foi purificado por Prep HPLC para produzir (S)-8-(2-(4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano-2,4-diona (32 mg) em 46% de rendimento. MS (ESI) 527 (M+H); $R_f = 1,66$.

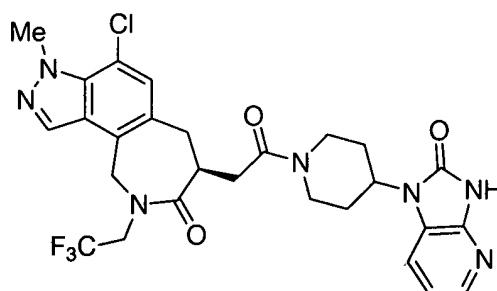
EXEMPLO 35



(S)-5-cloro-2-(1-(2-(4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)-1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)benzônitrila. Em um frasco de base arredondada seco no forno, ácido (S)-2-(4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acético (50 mg, 0,133 mmol) e 5-cloro-2-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)benzônitrila (44,1 mg, 0,173 mmol) foram dissolvidos em DMF (2 ml). A esta solução foi adicionado DIEA (0,093 ml, 0,532 mmol) seguida por PiBOP (69,3 mg, 0,133 mmol). A mistura reacional foi permitida agitar em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio durante 3 horas durante o tempo em que tornou-se vermelho escuro em cor. A DMF

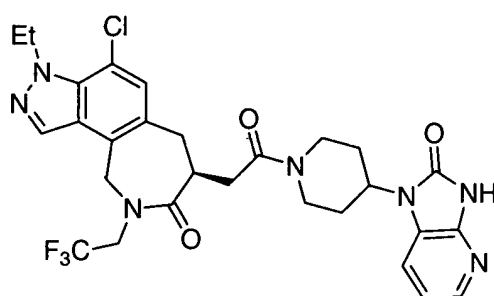
foi evaporada sob alto vácuo. O resíduo foi submetido a cromatografia de coluna (sílica, 20:1 CH₂Cl₂/2M de NH₃ em MeOH). As frações mais puras foram coletadas, evaporadas e novamente submetidas a cromatografia de coluna (sílica, 40:1 CH₂Cl₂/2M de NH₃ em MeOH). As frações foram coletadas, evaporadas e secadas durante a noite à vácuo para produzir (S)-5-cloro-2-(1-(2-(4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)-1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)benzonitrila (40 mg, 0,069 mmol, 52,1% de rendimento) como um sólido castanho claro. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,24 - 1,34 (m, 1 H) 2,50 - 2,60 (m, 3 H) 2,60 - 2,76 (m, 2 H) 2,95 - 3,05 (m, 1 H) 3,14 - 3,23 (m, 2 H) 3,82 - 3,91 (m, 1 H) 3,90 - 4,02 (m, 1 H) 4,05 - 4,14 (m, 1 H) 4,53 - 4,62 (m, 2 H) 5,54 (d, *J* = 17,4 Hz, 1 H) 6,07 (d, *J* = 13,7 Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H); MS (ESI): 575 (M-1H); R_f = 1,90 (ciclo de 4 minutos).

15 EXEMPLO 36



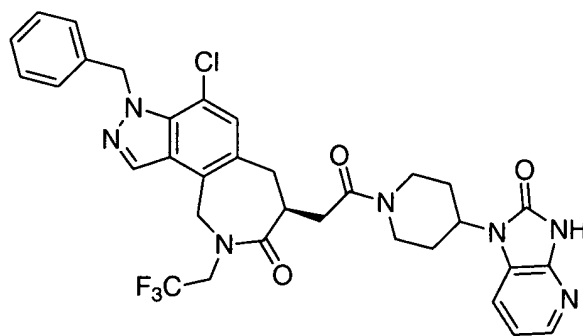
(S)-4-Cloro-3-metil-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Este material foi isolado como um sólido branco em 47% de rendimento: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,6 (br s, 1H), 8,29 (s, 0,6H), 8,27 (s, 0,4H), 5,43 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 4,58 (m, 3H), 4,47 (m, 0,6H), 4,30 (s, 3H), 4,13 (m, 2H), 4,04 (2H), 4,00 (m, 0,4H), 3,15 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,28 (m, 0,6H), 2,05 (m, 0,4H), 1,79 (m, 1H), 1,70 (m, 1H). LC/MS: pico único @ 2,35 minutos, (M+H) = 590.

25 EXEMPLO 37



(S)-4-Cloro-3-etil-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Este composto foi isolado como um sólido branco cremoso em 32% de rendimento: ¹HRMN (500 MHz, DM-
 5 SO-d₆) δ ppm 11,6 (br s, 1H), 8,35 (s, 0,6H), 8,33 (s, 0,4H), 7,90 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 0,6H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 0,4H), 7,27 (s, 1H), 6,99 (m, 0,4H), 6,87 (m, 0,6H), 5,45 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,72 (m, 2H), 4,57 (m, 3H), 4,49 (m, 0,6H), 4,12 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,99 (m, 0,4H), 3,15 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,29 (m,
 10 0,6H), 2,10 (m, 0,4H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LC/MS: pico único @ 2,45 minutos, (M+H) = 604.

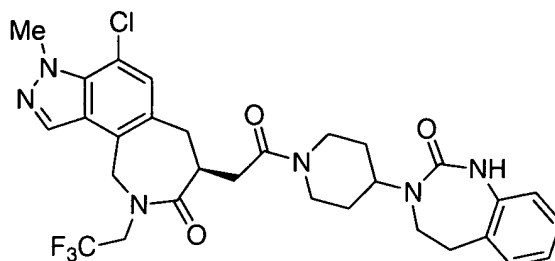
EXEMPLO 38



(S)-3-benzil-4-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Este composto foi isolado em 24%
 15 de rendimento como um sólido branco: ¹HRMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,6 (br s, 1H), 8,45 (s, 0,6H), 8,43 (s, 0,4H), 7,79 (m, 1H), 7,51 (m, 0,6H), 7,31 (m, 0,4H), 7,25 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 6,77 (m, 0,4H), 6,70 (m, 0,6H), 5,96 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 16,5 Hz, 1H),
 20 4,93 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 4,55 (m, 3H), 4,45 (m, 0,6H), 4,16 (m, 2H), 4,05 (m, 1,4H), 3,35 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,65 (m,

1H), 2,45 (m, 1H), 2,25 (m, 0,6H), 2,00 (m, 1,4H), 1,70 (m, 2H). LC/MS: pico único @ 2,62 minutos, (M+H) = 666.

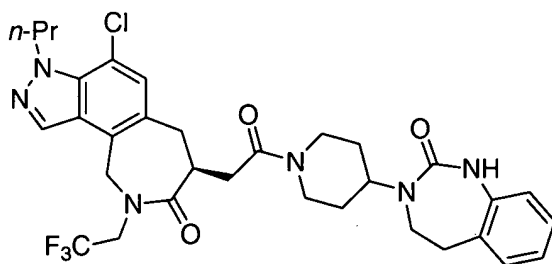
EXEMPLO 39



(S)-4-Cloro-3-metil-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-4,5-diidro-1H-

5 benzo[d][1,3]diazepin-3(2H)-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Este composto foi isolado como um sólido incolor em 72% de rendimento: ¹HRMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,52 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,40 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H),
 10 4,48 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,06 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,89 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,42 (m, 1H) 1,67 (m, 3H), 1,50 (m, 1H). LC/MS: pico único @ 2,44 minutos, (M+H) = 617.

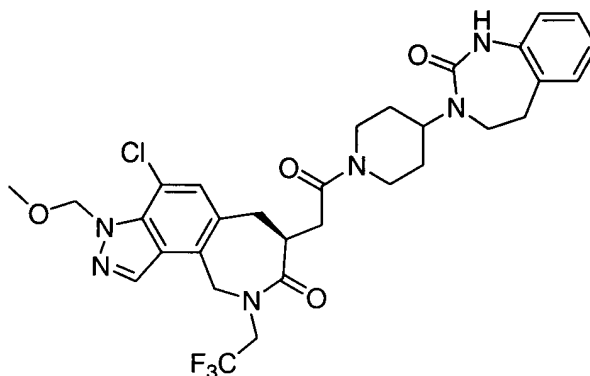
EXEMPLO 40



(S)-4-Cloro-3-propil-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-4,5-diidro-1H-

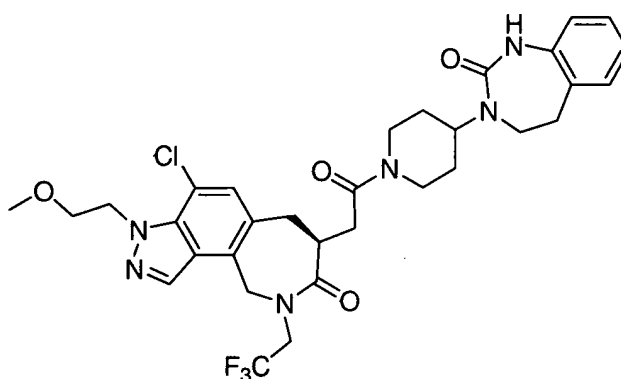
15 benzo[d][1,3]diazepin-3(2H)-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Este composto foi isolado em um 26% de rendimento como um sólido incolor, branco: ¹HRMN (500 MHz, DM-SO-d₆) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,40 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,89 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,42 (m, 1H),
 20 1,75 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 3H). LC/MS: pico único @ 2,77 minutos, (M+H) = 645.

EXEMPLO 41



(*S*)-4-cloro-3-(metoximetil)-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-3(2H)-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Este composto foi obtido em 26% de rendimento como um sólido incolor. ¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 1,71 (d, *J* = 12,21 Hz, 2 H) 1,84 (d, *J* = 4,27 Hz, 2 H) 2,03 (s, 1 H) 2,48 -2,65 (m, 1H) 2,68 - 2,75 (m, 1 H) 2,88 - 2,93 (m, 1 H) 2,98 - 3,06 (m, 4 H) 3,15 - 3,23 (m, 3 H) 3,26 (s, 1 H) 3,50 - 3,58 (m, 2 H) 4,03 - 4,12 (m, 2 H) 4,22 (s, 1 H) 4,47 (s, 1 H) 4,60 - 4,69 (m, 2 H) 5,54 - 5,61 (m, 1 H) 5,98 (q, *J* = 11,19 Hz, 2 H) 6,88 - 6,95 (m, 2 H) 7,06 - 7,12 (m, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 8,33 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H); Espec. de massa. 647,12 (M+H) Calc. para C₃₁H₃₄ClF₃N₆O₄ 646,23.

EXEMPLO 42

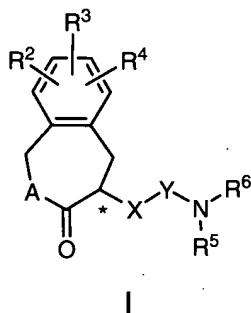


(*S*)-4-cloro-3-(2-metoxietil)-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-3(2H)-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona. Este composto foi isolado como um sólido branco em 64,4% de rendimento. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,70 (d, *J* = 14,86 Hz, 2 H) 1,81 (s, 2 H) 1,94 - 2,05 (m, 1 H) 2,41 - 2,51 (m, 1 H) 2,67 (s, 1 H) 2,97 (d, *J* = 9,57 Hz, 4 H) 3,10 - 3,22 (m, 4 H) 3,45 -

- 3,55 (m, 3 H) 3,80 (t, $J = 5,79$ Hz, 2 H) 4,01 (d, $J = 6,30$ Hz, 2 H) 4,18 (s, 1 H) 4,43 (s, 1 H) 4,56 (dd, $J = 15,36, 9,57$ Hz, 2 H) 4,88 - 4,94 (m, 2 H) 5,49 (s, 1 H) 6,83 - 6,91 (m, 2 H) 7,06 (t, $J = 8,18$ Hz, 2 H) 7,19 - 7,25 (m, 1 H) 8,23 (d, $J = 1,51$ Hz, 1 H); Espec. de massa. 661,14 (M+H) Calc. para
- 5 $C_{32}H_{36}ClF_3N_6O_4$ 660,24.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I



5 na qual:

A é O ou NR¹;

R¹ é alquila, alquenila, cicloalquila, C₅₋₇cicloalquenila, (cicloalquil)alquila, haloalquila, alcoxialquila, (Ar¹)alquila, (NR⁷R⁸)alquila, N-(R⁹)-pirrolidinila ou N-(R⁹)-piperidinila;

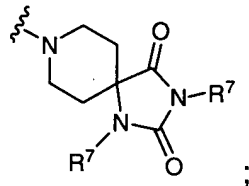
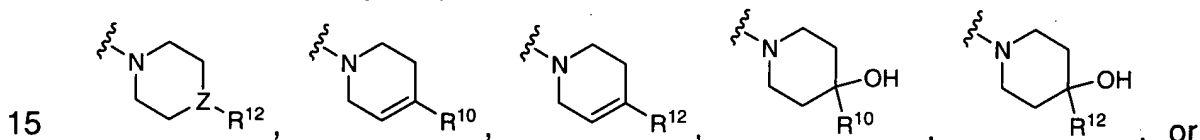
10 R² é hidrogênio, halo, alquila ou alquenila;

R³ é hidrogênio, halo, alquila ou alquenila;

ou R² e R³ empregados juntos são N(R¹³)N=C(R⁴);

R⁴ é hidrogênio, halo, alquila ou alquenila;

NR⁵R⁶ empregado junto é



R⁷ é hidrogênio ou alquila;

R⁸ é hidrogênio ou alquila;

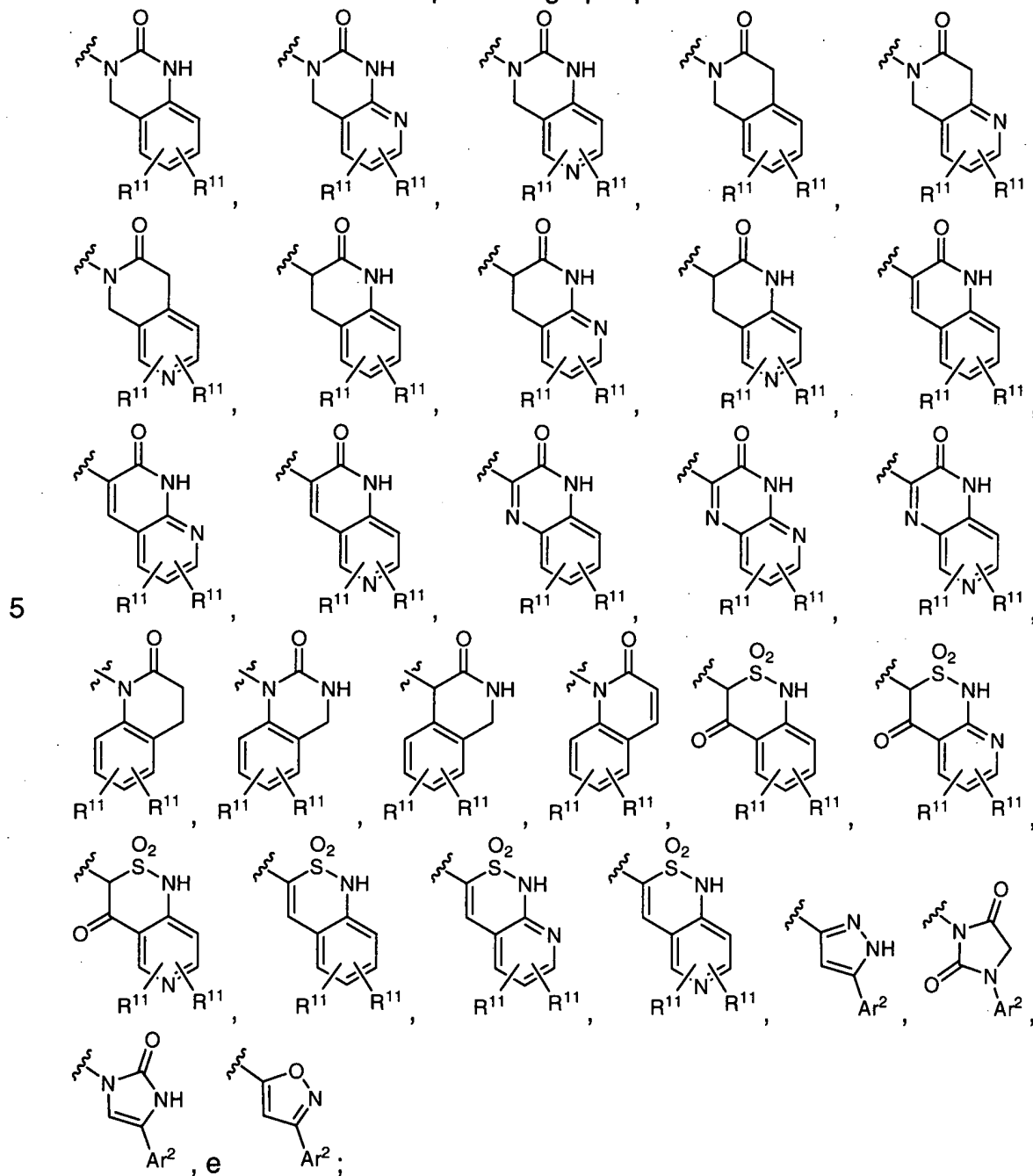
20 ou NR⁷R⁸ empregado junto é selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, piperidinila, N-(R⁹)-piperazinila, morfolinila e tiomorfolinila;

R⁹ é hidrogênio, alquila, alquilcarbonila ou alcóxicarbonila;

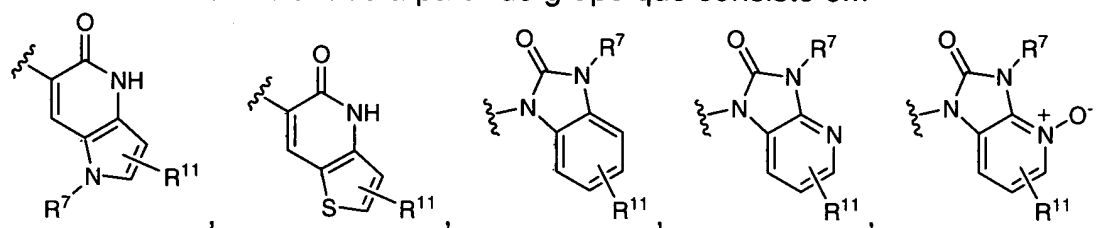
R¹⁰ é fenila, naftila, piridinila, N-óxido de piridinila, quinolinila, N-óxido de quinolinila, isoquinolinila ou N-óxido de isoquinolinila, e é substituído com 0 - 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em

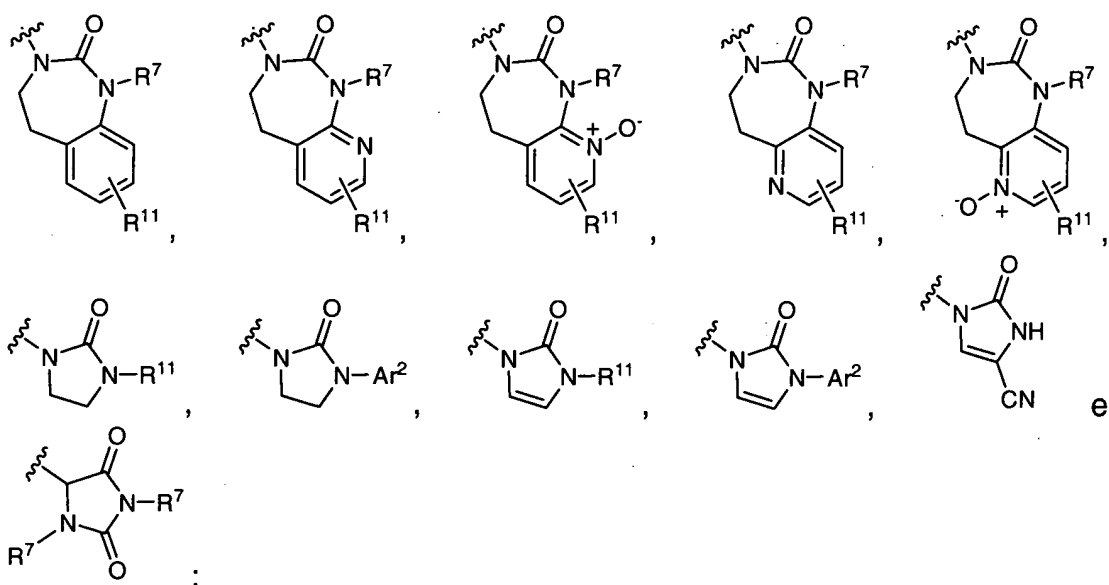
halo, alquila, haloalquila, alcóxi, hidróxi e fenila;

ou R^{10} é selecionado a partir do grupo que consiste em



10





R^{13} é hidrogênio, alquila, alquenila, alcoialquila ou benzila;

5 Ar^1 é fenila, naftila, piridinila ou imidazolila, e é substituído com 0 - 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halo, alquila e haloalquila;

Ar^2 é fenila, naftila ou piridinila, e é substituído com 0 - 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halo, alquila e haloalquila;

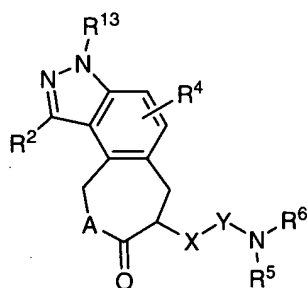
10 $X-Y$ é aminocarbonila, oxicarbonila, metilenocarbonila, etileno ou amino(ciano)iminometila;

Z é N ou CH; e

o carbono que leva o asterisco é a configuração (S) ou a configuração (R);

15 ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

2. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula II



II

na qual:

20 A é O ou NR^1 ;

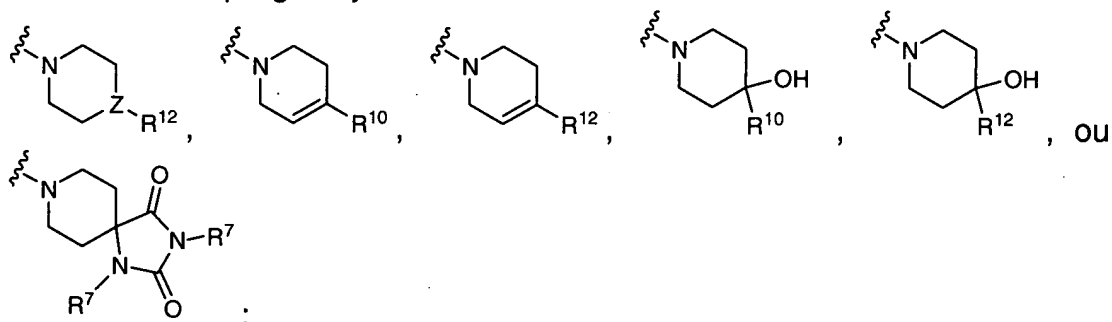
R^1 é alquila, alquenila, cicloalquila, C_{5-7} cicloalquenila, (cicloalquil)alquila, haloalquila, alcoxialquila, (Ar^1) alquila, (NR^7R^8) alquila, N- (R^9) -pirrolidinila ou N- (R^9) -piperidinila;

R^2 é hidrogênio, halo, alquila ou alquenila;

5 R^3 é hidrogênio, halo, alquila ou alquenila;

R^4 é hidrogênio, halo, alquila ou alquenila;

NR^5R^6 empregado junto é



R^7 é hidrogênio ou alquila;

R^8 é hidrogênio ou alquila;

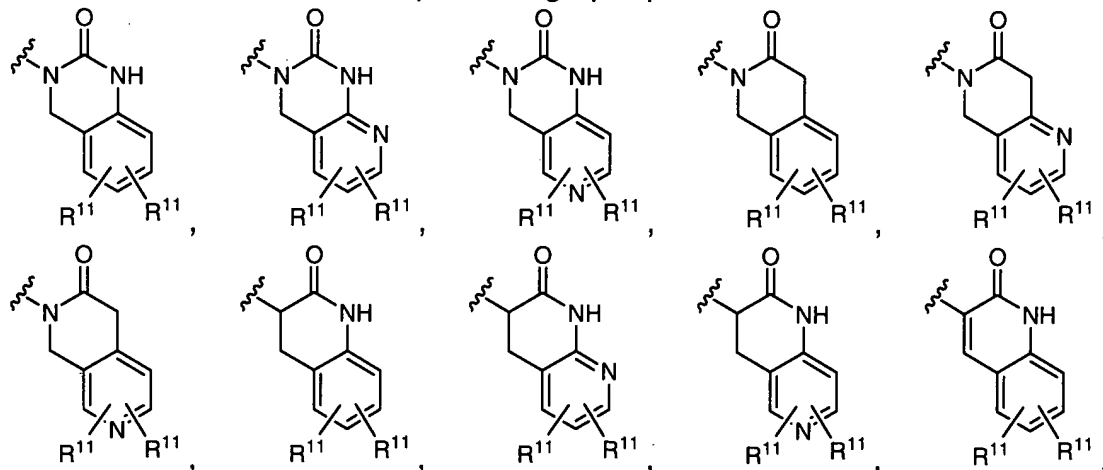
10 ou NR^7R^8 empregado junto é selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, piperidinila, N- (R^9) -piperazinila, morfolinila e tiomorfolinila;

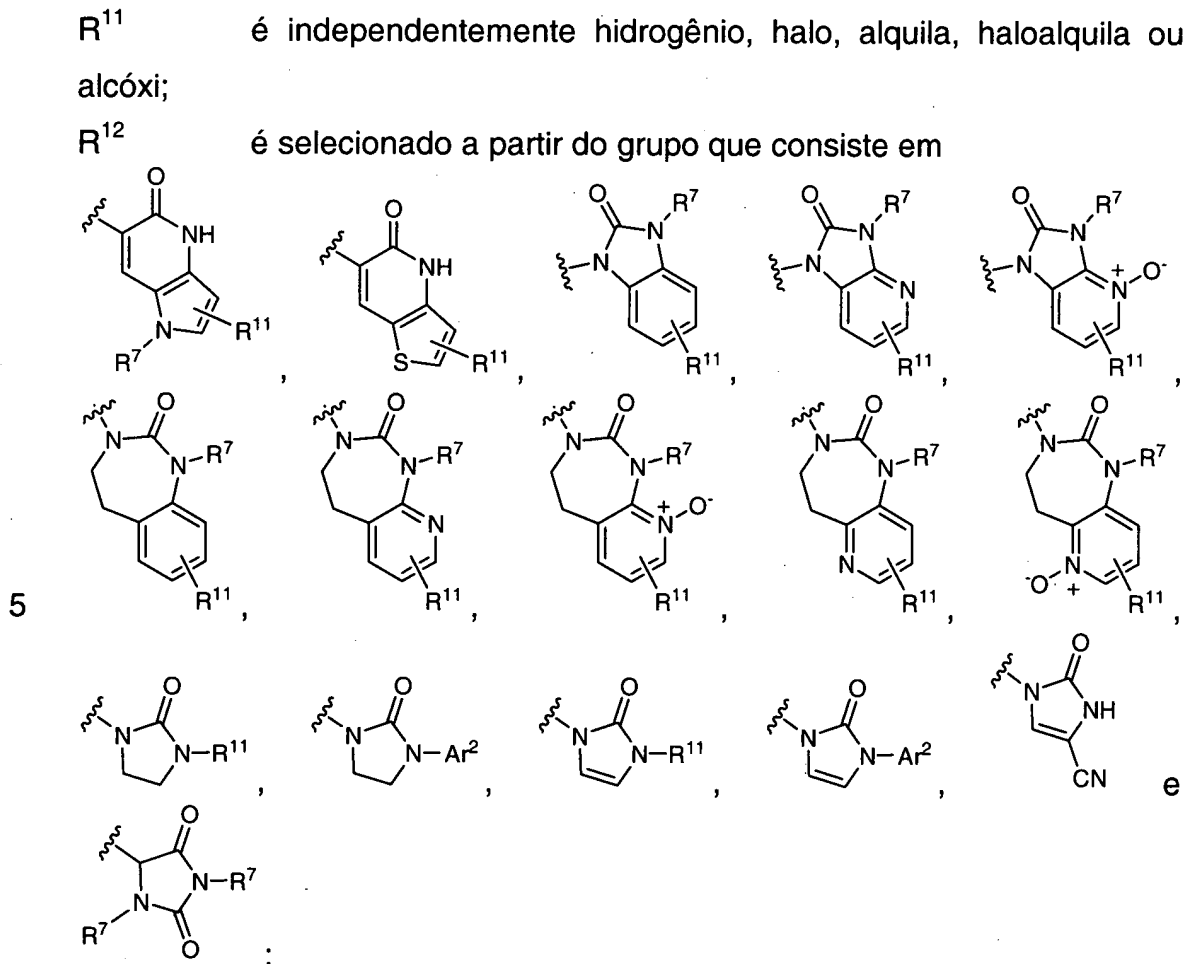
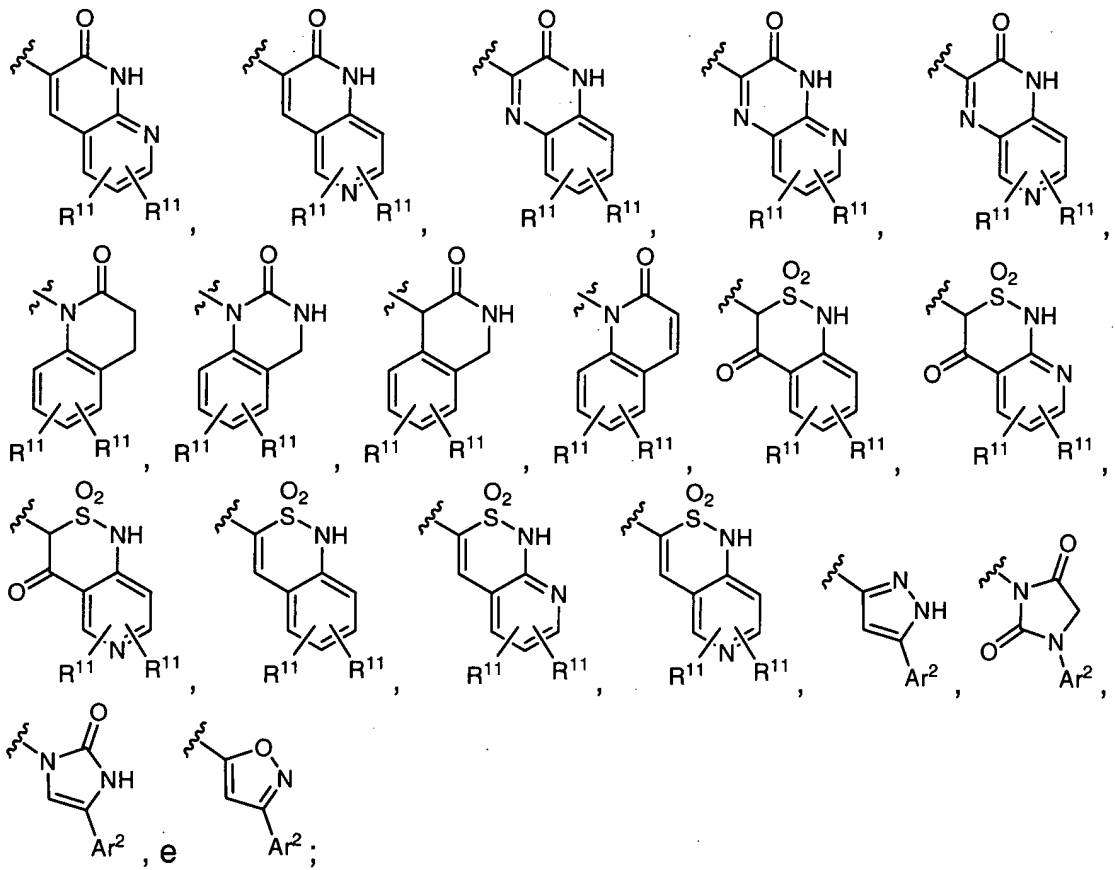
R^9 é hidrogênio, alquila, alquilcarbonila ou alcoxicarbonila;

R^{10} é fenila, naftila, piridinila, N-óxido de piridinila, quinolinila, N-óxido de quinolinila, isoquinolinila ou N-óxido de isoquinolinila, e é substituí-

15 do com 0 - 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halo, alquila, haloalquila, alcóxi, hidróxi e fenila;

ou R^{10} é selecionado a partir do grupo que consiste em





R^{13} é hidrogênio, alquila, alquenila, alcoialquila ou benzila;

Ar^1 é fenila, naftila, piridinila ou imidazolila, e é substituído com 0 - 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halo, alquila e haloalquila;

5 Ar^2 é fenila, naftila ou piridinila, e é substituído com 0 - 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halo, alquila e haloalquila;

X-Y é aminocarbonila, oxicarbonila, metilenocarbonila, etileno ou amino(ciano)iminometila;

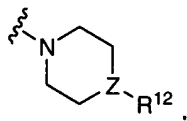
10 Z é N ou CH; e o carbono que leva o asterisco é a configuração (S) ou a configuração (R); ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^1 é alquila ou haloalquila.

15 4. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^2 é 2,2,2-trifluoroetila.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo

fato de que NR^5R^6 empregado junto é



6. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo

20 fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste em (S)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2,4,5-tetraidrobenzo[d][1,3]diazepin-3-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;

(S)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-3-fenila-2,3-diidroimidazol-1-il)piperidin-1-

25 il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;

(S)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-diidroimidazol-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;

(S)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-diidrobenzo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-

il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;

30 (S)-1-(1-(2-(4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-

hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)piperidin-4-il)-2-oxo-2,3-diidro-1H-

imidazol-4-carbonitrila;

(S)-4-cloro-7-(2-(4-(3-(2-fluorofenil)-2-oxo-2,3-diidroimidazol-1-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;

- 5 (S)-4-cloro-7-(2-(4-(3-(2-fluorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;

(S)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-diidroimidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-

- 10 ona;

(S)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(4-óxi(2-oxo-2,3-diidroimidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;

- 15 (S)-1,4-dibromo-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-diidroimidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;

(S)-1,4-dibromo-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2,4,5-tetraidrobenczo[d][1,3]diazepin-3-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;

- 20 (S)-4-cloro-7-(2-(4-(9-flúor-2-oxo-1,2,4,5-tetraidrobenczo[d][1,3]diazepin-3-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;

(S)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2,4,5-tetraidropirido[2,3-d][1,3]diazepin-3-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-

- 25 e]indazol-8(3H)-ona;

(S)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2,4,5-tetraidropirido[3,2-d][1,3]diazepin-3-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;

- 30 (S)-4-cloro-7-(2-(4-(4-flúor-2-oxo-2,3-diidrobenczo[d]imidazol-1-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;

(S)-4-bromo-1-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2,4,5-

- tetraidrobenzo[d][1,3]diazepin-3-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;
- (S)-4-bromo-1-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-diidroimidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;
- 5 (S)-1,4-dicloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2,4,5-tetraidrobenzo[d][1,3]diazepin-3-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;
- (S)-1,4-dicloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-diidroimidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;
- 10 (S)-1,4-dicloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2,4,5-tetraidrobenzo[d][1,3]diazepin-3-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2-(piperidin-1-il)etil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;
- (S)-1,4-dicloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-diidroimidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2-(piperidin-1-il)etil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;
- 15 (S)-7-cloro-4-(2-(4-(1-metil-5-oxo-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-neopentil-1,2,4,5-tetraidroazepino[3,4-e]indol-3(8H)-ona;
- 20 (S)-6-(1-(2-(7-cloro-2-neopentil-3-oxo-1,2,3,4,5,8-hexaidroazepino[3,4-e]indol-4-il)acetil)piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona;
- (S)-3-bromo-6-(1-(2-(4-cloro-9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona;
- 25 (S)-2-bromo-6-(1-(2-(4-cloro-9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona;
- (S)-2-cloro-6-(1-(2-(4-cloro-9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona;
- 30 (S)-3-cloro-6-(1-(2-(4-cloro-9-neopentil-8-oxo-3,6,7,8,9,10-

- hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)piperidin-4-il)tieno[3,2-b]piridin-5(4H)-ona;
- (S)-7-cloro-2-neopentil-4-(2-oxo-2-(4-(5-oxo-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)piperidin-1-il)etil)-1,2,4,5-tetraidroazepino[3,4-e]indol-3(8H)-ona;
- 5 (S)-7-cloro-4-(2-(4-(6-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-idroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-neopentil-1,2,4,5-tetraidroazepino[3,4-e]indol-3(8H)-ona;
- (R)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il-4-(2-oxo-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-3(2H)-il)piperidina-1-carboxilato;
- 10 (R)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il-4-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato;
- (S)-4-cloro-7-(2-oxo-2-(2'-oxo-2',3'-diidro-1'H-spiro[piperidina-4,4'-quinazolina]-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-
- 15 e]indazol-8(3H)-ona;
- 5-(1-(2-((S)-4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)piperidin-4-il)imidazolidina-2,4-diona;
- (S)-8-(2-(4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-
- 20 hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)-1,3,8-triazaspiro[4,5]decano-2,4-diona;
- (S)-5-cloro-2-(1-(2-(4-cloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroetil)-3,6,7,8,9,10-hexaidroazepino[3,4-e]indazol-7-il)acetil)-1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)benzoni-trila;
- 25 (S)-4-Cloro-3-metil-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;
- (S)-4-Cloro-3-etila-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-
- 30 e]indazol-8(3H)-ona;
- (S)-3-benzil-4-cloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-diidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina-1-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-

e]indazol-8(3H)-ona;

(S)-4-Cloro-3-metil-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-3(2H)-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;

5 (S)-4-Cloro-3-propil-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-3(2H)-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;

(S)-4-cloro-3-(metoximetil)-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-3(2H)-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona; e

10 (S)-4-cloro-3-(2-metoxietil)-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-4,5-diidro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-3(2H)-il)piperidin-1-il)etil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,9,10-tetraidroazepino[3,4-e]indazol-8(3H)-ona;

ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

15 7. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o carbono que leva o asterisco é da configuração (S).

8. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido na reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e um adjuvante farmacologicamente aceitável, veículo

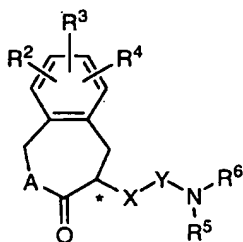
20 ou diluente.

9. Uso de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de uma composição para tratar enxaqueca.

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTO RESTRITO COMO ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE CGRP, COMPOSIÇÃO QUE COMPREENDE REFERIDO COMPOSTO E USO DO MESMO".

5 A presente invenção refere-se a antagonistas de receptor de CGRP bicíclicos e tricíclicos restritos, métodos para a identificação deles, composições farmacêuticas compreendendo-os, e métodos para seu emprego em terapia para tratamento de enxaqueca e outras cefaléias, vasodilatação neurogênica, inflamação neurogênica, lesão térmica, choque circulatório, rubor associado com menopausa, doenças inflamatórias das vias aéreas, tais como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), e outras condições cujo tratamento pode ser realizado pelo antagonismo de receptores de CGRP. Fórmulas I



15 e II

