

(11) Número de Publicação: **PT 1904482 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 403/04 (2009.01) **C07D 471/04** (2009.01)
C07D 403/14 (2009.01) **A61K 31/404** (2009.01)
A61K 31/437 (2009.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2006.07.10	(73) Titular(es): NOVARTIS AG LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL CH
(30) Prioridade(s): 2005.07.11 GB 0514204 2005.07.11 GB 0514205	
(43) Data de publicação do pedido: 2008.04.02	(72) Inventor(es): JÜRGEN WAGNER JEAN-PIERRE EVENOU MAURICE VAN EIS PETER VON MATT WALTER SCHULER CH FR FR CH DE
(45) Data e BPI da concessão: 2011.01.19 064/2011	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

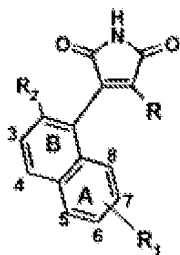
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE INDOLILMALEIMIDA**

(57) Resumo:
COMPOSTO DE FÓRMULA (I) EM QUE R, R1 E R2, O ANEL A E O ANEL B SÃO COMO DEFINIDOS NA ESPECIFICAÇÃO, PROCESSOS PARA A SUA PRODUÇÃO, AS SUAS UTILIZAÇÕES, EM PARTICULAR EM TRANSPLANTAÇÃO, E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM.

RESUMO**"DERIVADOS DE INDOLILMALEIMIDA"**

Composto de fórmula (I) em que R, R₁ e R₂, o anel A e o anel B são como definidos na especificação, processos para a sua produção, as suas utilizações, em particular em transplantação, e composições farmacêuticas que os contêm.

(I)



DESCRIÇÃO

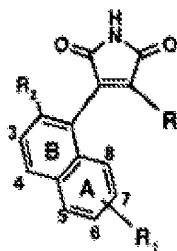
"DERIVADOS DE INDOLILMALEIMIDA"

A presente invenção refere-se a novos derivados de maleimida e outras formas de realização, cada uma delas tal como definido adiante.

Os documentos WO 02/38561, WO 03/103663 e *J. Med. Chem.* 35, páginas 177-184 (1992) descrevem inibidores de PKC com base em e.g. maleimidas substituídas por indolilo ou naftilo. O WO 2005/068454 e WO 2005/068455 como documentos intermédios descrevem compostos que diferem dos da presente invenção.

Matéria caracterizada como "descrita" ou "descrição" só forma parte da presente invenção na medida em que se enquadra nas reivindicações.

A invenção refere-se a um composto de fórmula (I)



(I)

em que

R_1 é um radical $-(CH_2)_n-NR_3R_4$, localizado na posição 7

em que n é 1; e

cada R_3 e R_4 , independentemente, é

hidrogénio ou C_{1-4} alquilo;

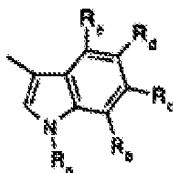
ou R_3 e R_4 formam conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico;

R_2 é halogéneo ou C_{1-4} alquilo;

o anel A não contém átomos de azoto;

o anel B não está substituído na posição 4;

R é um radical de fórmula (a),



(a)

em que

R_a é hidrogénio; C_{1-6} alquilo opcionalmente substituído;

C₄₋₈cicloalquilo ou resíduo heterocíclico opcionalmente substituído;

cada um de R_b, R_c e R_d, independentemente, é H; halogéneo; CF₃; CN; C₁₋₆alquilo opcionalmente substituído; C₁₋₅alcoxi opcionalmente interrompido por um ou dois átomos de oxigénio e opcionalmente substituído; carbamoil-C₁₋₆alcoxi; mono-(C₁₋₄alquil)carbamoil-C₁₋₆alcoxi; di(C₁₋₄alquil)₂-carbamoil-C₁₋₆alcoxi; carboxi-C₁₋₆alcoxi; ou C₁₋₆alcoxi-carbonilo;

ou tem a fórmula O-(CH₂)_p-NR_xR_y, em que

cada um de R_x e R_y, independentemente, é hidrogénio ou C₁₋₄alquilo; e

p é 2, 3 ou 4

ou tem a fórmula O-(CH₂)_o-NR_vR_w em que

cada um de R_v e R_w é independentemente hidrogénio; C₁₋₄alquilC₁₋₆alcoxi; C₁₋₄alquil-NH-C₁₋₄alquilo; ou C₁₋₄alquil-N(di-C₁₋₄alquil)₂ e

o é 1, 2, 3 ou 4;

e R_e é hidrogénio; halogéneo; CF₃; CN; C₁₋₆alquilo; ou C₁₋₆alcoxi;

desde que

pelo menos um de R_a , R_b , R_c , R_d e R_e seja diferente de hidrogénio e C_{1-4} alquilo; ou um seu sal, hidrato e/ou solvato.

A presente invenção também se relaciona com compostos como ilustrados nas reivindicações 2 e 3 que aqui são dadas como incorporadas por citação.

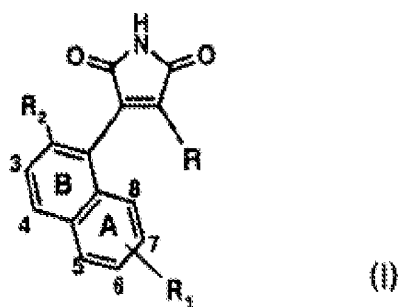
A presente invenção também se relaciona com os compostos de fórmula I definidos acima ou de acordo com a reivindicação 2 ou a reivindicação 3 para utilização como um fármaco.

A presente invenção também se relaciona com uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I tal como definido acima ou de acordo com a reivindicação 2 ou a reivindicação 3, em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável, em associação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também se relaciona com uma associação farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I tal como definido acima ou de acordo com qualquer das reivindicações 2 ou 3, em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável, e mais um agente selecionado de agentes imunossuppressores, imunomoduladores, anti-inflamatórios, quimioterapêuticos, antiproliferativos e antidiabéticos.

A presente invenção também se relaciona com um composto de fórmula I tal como definido acima ou de acordo com qualquer das reivindicações 2 ou 3, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para utilização num método para tratamento ou prevenção de patologias ou doenças mediadas por linfócitos T e/ou PKC, num indivíduo necessitado desse tratamento, método esse que compreende a administração ao referido indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I tal como definido acima ou de acordo com qualquer das reivindicações 2 ou 3, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

A presente descrição também proporciona um composto de fórmula (I)



em que

R_1 é um radical $-(CH_2)_n-NR_3R_4$, localizado na posição 7

em que n é 1; e

cada R_3 e R_4 , independentemente, é

hidrogénio ou C₁₋₄alquilo;

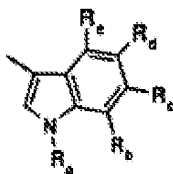
ou R₃ e R₄ formam conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico;

R₂ é hidrogénio ou C₁₋₄alquilo;

o anel A não contém átomos de azoto;

o anel B não está substituído na posição 4;

R é um radical de fórmula (a),



(a)

em que

R₁ é um radical $-(CH_2)_n-NR_3R_4$ localizado nas posições 6, 7 ou 8,

em que

n é 0, 1 ou 2; e

cada um de R₃ e R₄ independentemente é hidrogénio, C₁₋₆alquilo substituído por OH, halogéneo, NH₂, NHC₁₋₄alquilo, N(di-

C₁₋₄alquilo)₂, C₁₋₆alcoxi, ou C₃₋₆cicloalquilo; C₃₋₆cicloalquilo: carboxi-C₁₋₆alcoxi; C₁₋₆alcoxycarbonilo; C₂₋₄alcenilo; ou C₁₋₆alquil-carbonilo;

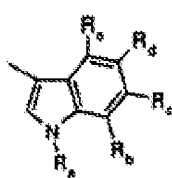
ou R₃ e R₄ formam conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico;

R₂ é hidrogénio; halogéneo; CF₃; OH; CN; SH; NH₂; NO₂; -CHO; C(O)NH₂; C₁₋₄alquilo opcionalmente substituído; C₁₋₄alquiltio; C₁₋₄alcoxi; C₁₋₄alquil-sulfóxido; C₁₋₄alquil-sulfona; NHC₁₋₄alquilo; N(di-C₁₋₄alquilo)₂; C₂₋₄alcenilo; C₁₋₄alquil-carbamoílo; ou di(C₁₋₄alquil)₂carbamoílo;

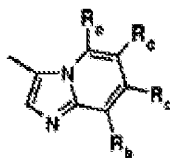
o anel A pode conter um ou dois átomos de azoto;

o anel B pode ainda estar substituído por um halogéneo na posição 4;

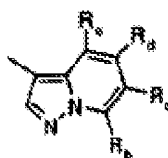
R é um radical de fórmula (a), (b), (c) ou (d),



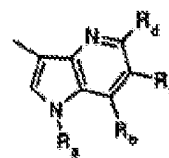
(a)



(b)



(c)



(d)

em que

R_a é hidrogénio; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo opcionalmente substituído por OH, NH₂, NHC₁₋₄alquilo, N(di-C₁₋₄alquilo)₂,

grupo heterocíclico ou C₁₋₁₂alcoxi opcionalmente interrompido por um átomo de oxigénio e opcionalmente substituído por OH ou NH₂; C₄₋₈cicloalquilo; grupo heterocíclico opcionalmente substituído; e

cada um de R_b, R_c e R_d é independentemente hidrogénio; halogéneo; CF₃; CN; C₁₋₆alquilo; C₁₋₆alquilo opcionalmente substituído por OH, NH₂, NHC₁₋₄alquilo, N(di-C₁₋₄alquilo)₂ ou por C₁₋₁₂alcoxi opcionalmente interrompido por um ou dois átomos de oxigénio; C₁₋₁₅alcoxi opcionalmente interrompido por um ou dois átomos de oxigénio e opcionalmente substituído por halogéneo, OH, NH₂, ou grupo heterocíclico opcionalmente substituído; carbamoil-C₁₋₆-alcoxi; mono(C₁₋₄alquil)carbamoil-C₁₋₆alcoxi; di(C₁₋₄alquil)₂carbamoil-C₁₋₆alcoxi; carboxi-C₁₋₆alcoxi; ou C₁₋₆alcoxi-carbonilo; ou de fórmula O-(CH₂)_p-NR_xR_y, em que

cada um de R_x e R_y, independentemente, é hidrogénio ou C₁₋₄alquilo; e
p é 2, 3 ou 4 ou

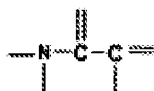
de fórmula -(CH₂)_o-NR_vR_w em que

cada um de R_v e R_w, independentemente, é hidrogénio; C₁₋₄alquilC₁₋₆alcoxi; C₁₋₄alquil-NH-C₁₋₄alquilo; ou C₁₋₄alquil-N(di-C₁₋₄alquilo)₂ e
o é 1, 2, 3 ou 4;

e R_e é hidrogénio; halogéneo; CF₃; CN; C₁₋₆alquilo; ou C₁₋₆alcoxi;

ou R_b e R_c formam conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados um grupo C_{5-8} carbocíclico, e cada um de R_d e R_e , independentemente, é hidrogénio; halogéneo; C_{1-6} alquilo; ou C_{1-6} alcoxi;

ou R_a e R_b formam conjuntamente com a cadeia



à qual estão ligados

um grupo heterocíclico compreendendo pelo menos um átomo de azoto e que está opcionalmente substituído e.g. grupo heterocíclico esse, e cada um de R_c , R_d e R_e , independentemente, é hidrogénio; halogéneo; C_{1-6} alquilo; ou C_{1-6} alcoxi; desde que

i) quando R é um radical de fórmula (a) e R_1 está na posição 7, o anel A ou não contém heteroátomos, ou contém um átomo de azoto na posição 5, 6 ou 8, ou dois átomos de azoto nas posições 5 e 8;

ii) quando R é um radical de fórmula (b) ou (c), então R_1 está na posição 7;

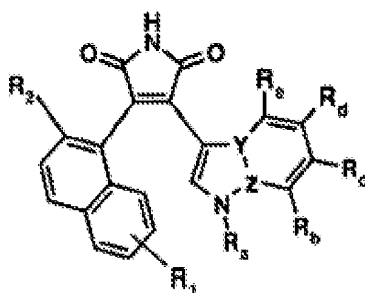
iii) quando R é um radical de fórmula (d), então R_1 está na posição 7 e o anel A ou não contém heteroátomos ou contém um átomo de azoto na posição 5 ou 6;

iv) quando R_1 está na posição 6 ou 7; n é 1; R_2 é halogéneo ou C_{1-4} alquilo; o anel A não contém um átomo de azoto; o anel B não está substituído na posição 4; R é um radical de fórmula (a); e ou i) cada um de R_3 e R_4 , independentemente, é H ou C_{1-4} alquilo ou ii) R_3 e R_4 formam conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico, então pelo menos um de R_a , R_b , R_c , R_d e R_e é diferente de hidrogénio ou C_{1-4} alquilo;

v) quando R_1 está na posição 6 e é $-NH_2$; o anel A não contém um átomo de azoto; o anel B não está substituído na posição 4; R é um radical de fórmula (a); e cada um de R_2 , R_3 , R_4 , R_b , R_c , R_d e R_e é hidrogénio, então R_a é diferente de hidrogénio ou C_{1-4} alquilo;

ou um seu derivado fisiologicamente hidrolisável, um seu sal, hidrato e/ou solvato.

A presente descrição também proporciona um composto de fórmula (II)



(II)

em que

ou

i) cada de Y e Z é -CH=, ou

ii) Y é -CH= e Z é N, ou

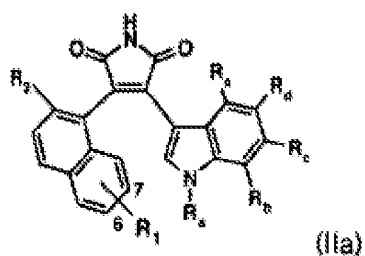
iii) Y é -N- e Z é -CH=; e

R_1 , R_2 , R_a , R_b , R_c , R_d e R_e são como aqui definidos acima;

com a condição de que quando Z ou Y é N, então R_a é hidrogênio;

ou um seu derivado fisiologicamente hidrolisável, um seu sal, hidrato e/ou solvato.

A presente descrição também proporciona um composto de fórmula (IIa)

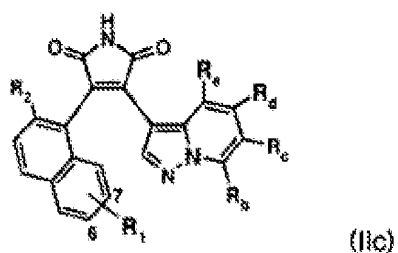
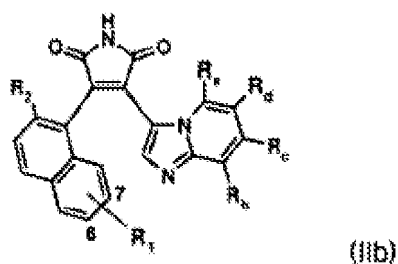


em que R_1 , R_2 , R_a , R_b , R_c , R_d e R_e são como aqui definidos acima;

com a condição de que quando R_1 está na posição 6 ou 7; R_2 é halogéneo ou C_{1-4} alquilo; e ou i) cada um de R_3 e R_4 , independentemente, é H ou C_{1-4} alquilo ou ii) R_3 e R_4 formam, conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um resíduo heterocíclico, então pelo menos um de R_a , R_b , R_c , R_d e R_e é diferente de hidrogénio ou C_{1-4} alquilo;

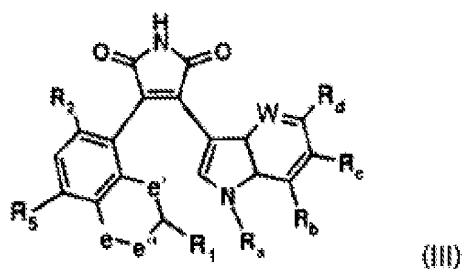
ou um seu derivado fisiologicamente hidrolisável, um seu sal, hidrato e/ou solvato.

A presente descrição também proporciona um composto de fórmula (IIb) ou (IIc)



em que R_1 , R_2 , R_b , R_c , R_d e R_e são como aqui definidos acima; ou um seu derivado fisiologicamente hidrolisável, um seu sal, hidrato e/ou solvato.

A presente descrição também proporciona um composto de fórmula (III),



em que cada um de e, e' e e'', independentemente, é -CH= ou N,

W é ou um -C-Re, um de e, e' e e'' é N e os outros dois são cada um -CH=;

ou W é -C-Re, cada um de e e e' é N, e e'' é -CH=;

ou W é -N=, e cada um de e, e' e e'' é -CH=;

ou W é -N=, e é N, e cada um de e' e e'' é -CH=;

ou W é -N=, cada um de e e e' é -CH= e e'' é N;

R1, R2, Ra, Rb, Rc, Rd e Re são como aqui definidos acima;

R5 é hidrogénio ou halogéneo;

ou um seu derivado fisiologicamente hidrolisável, um seu sal, hidrato e/ou solvato.

Halogéneo pode ser F, Cl, Br ou I, preferencialmente F, Cl ou Br.

Alquilo ou alcoxi, como um grupo ou presente num grupo, podem ser de cadeia linear ou ramificada.

Quando um alquilo ou alcoxi está substituído e.g. por OH, NH₂ ou um resíduo heterocíclico, o substituinte está preferencialmente na posição terminal da cadeia alquilo ou alcoxi.

Quando alquilo ou alcóxido, como um grupo ou uma unidade presente num grupo, está substituído por um halogéneo, pode ser substituído por 1 a 5 halogéneos, e.g. CH₂F, CHF₂, CF₃, CHF₂-CH₂-O- ou CF₃-CH₂-O-. O halogéneo está preferencialmente na extremidade da cadeia alquilo.

Quando um substituinte, e.g. R_a ou R_b, R_c, R_d, compreende C₁₋₁₂alcoxi opcionalmente interrompido por um átomo de oxigénio (R_a) ou por um ou dois átomos de oxigénio (R_b, R_c, R_d), então o C₁₋₁₂alcoxi está preferencialmente terminado por-O-CH₃.

Quando um substituinte descrito, e.g. R₃ ou R₄, é C₂₋₄alcenilo, a ligação dupla pode estar em qualquer posição da cadeia alquilo, preferencialmente na posição terminal da cadeia.

Um grupo carbocíclico tal como referido na presente descrição, e.g. como formado por R_b e R_c conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, contém pelo menos uma ligação dupla e pode conter 5 a 8 carbonos, preferencialmente 5 a 7 carbonos, mais preferencialmente 6 carbonos. Opcionalmente contém duas ou mais ligações duplas, preferencialmente é aromático, e.g. arilo.

O C_{4-8} cicloalquilo, e.g. como R_a , pode conter 4 a 8 carbonos, preferencialmente 5 a 7 carbonos, mais preferencialmente 6 carbonos.

Por resíduo heterocíclico, e.g. como R_a ou formado por R_3 e R_4 conjuntamente com o N ao qual estão ligados, ou por R_a e R_b conjuntamente com a cadeia



à qual estão ligados para formar um anel, respectivamente, ou quando meramente descrito como um substituinte de alquilo ou alcoxi, significa um anel heterocíclico com cinco a oito, preferencialmente cinco a seis membros, saturado, insaturado ou aromático compreendendo 1 ou 2 heteroátomos, preferencialmente seleccionados de N, O e S. O resíduo heterocíclico, e.g. como R_a está opcionalmente fundido com outro anel cíclico ou heterocíclico com cinco a oito membros saturado, insaturado ou aromático, preferencialmente cíclico ou heterocíclico com 6 membros

saturado, insaturado ou aromático, mais preferencialmente um anel cíclico ou heterocíclico com 6 membros aromático. No caso de o resíduo heterocíclico ser um ciclo não aromático e ser um substituinte de uma cadeia alquilo, e.g. como R_a , então a cadeia alquilo compreende pelo menos 2 átomos de carbono e o resíduo heterocíclico não está ligado ao primeiro átomo de carbono da cadeia alquilo. No caso de o resíduo heterocíclico ser um substituinte de uma cadeia alquilo, e.g. como R_a , pode estar ligado à cadeia de alquilo, quer através de um heteroátomo do anel, e.g. N, ou através de um átomo de carbono do anel. No caso de o resíduo heterocíclico ser um ciclo não aromático e ser um substituinte de uma cadeia alcoxi, e.g. como qualquer de R_b , R_c ou R_d , e estar ligado à cadeia alcoxi através de um/do heteroátomo do anel (e.g. átomo de N), então a cadeia alcoxi contém pelo menos 2 átomos de carbono e o resíduo heterocíclico não está ligado ao primeiro átomo de carbono da cadeia alcoxi.

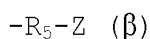
De acordo com a invenção, o resíduo heterocíclico está opcionalmente substituído, em um ou mais átomos de carbono do anel e/ou, e.g. no caso de o resíduo heterocíclico formado por R_3 e R_4 e o átomo de N aos quais estão ligados, num heteroátomo do anel quando presente.

Exemplos de um substituinte num átomo de carbono do anel incluem e.g. C_{1-6} alquilo, e.g. CH_3 ; C_{3-6} cicloalquilo, e.g. ciclopropilo, opcionalmente ainda substituído por C_{1-4} alquilo;



em que p é 1, 2 ou 3, preferencialmente 1; CF₃; halogéneo; OH; NH₂; -CH₂-NH₂; -CH₂-OH; piperidin-1-il; ou pirrolidinilo.

Exemplos de um substituinte num átomo de azoto do anel são, e.g. C₁₋₆alquilo; acilo, e.g. R'_x-CO em que R'_x é H, C₁₋₆alquilo ou fenilo opcionalmente substituído por C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi ou amino, e.g. formilo; C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alquilo; fenilo; fenil-C₁₋₄alquilo e.g. benzilo; um resíduo heterocíclico, e.g. tal como descrito acima, e.g. um resíduo heterocíclico aromático compreendendo 1 ou 2 átomos de azoto; ou um resíduo de fórmula β

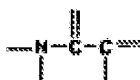


em que R₅ é C₁₋₄alcileno ou C₂₋₄alcileno interrompido por O, e Z é OH, NH₂, NH(C₁₋₄alquilo) ou N(C₁₋₄alquilo)₂.

Quando o substituinte num azoto cíclico é um resíduo heterocíclico, pode ser um anel heterocíclico com cinco ou seis membros, saturado, insaturado ou aromático, compreendendo 1 ou 2 heteroátomos, preferencialmente seleccionados de N, O e S. Os exemplos incluem, e.g. 3- ou 4-piridilo, piperidilo, e.g. piperidin-1-ilo, 3- ou 4-piperidilo, homopiperidilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirimidinilo, morfolin-4-ilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirrolilo ou pirrolidinilo.

Quando R_a é um resíduo heterocíclico, exemplos apropriados de substituinte incluem e.g. C_{1-4} alquilo, preferencialmente num átomo de carbono do anel.

Quando é formado um resíduo heterocíclico por R_a e R_b conjuntamente com a cadeia



à qual estão ligados, exemplos apropriados do substituinte incluem e.g. C_{1-4} alquilo.

Exemplos adequados de resíduo heterocíclico incluem piridilo, e.g. 3- ou 4-piridilo, piperidilo, e.g. piperidin-1-ilo, 3- ou 4-piperidilo, homopiperidilo; imidazolilo, e.g. imidazol-1-ilo; imidazolidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo; morfolin-4-ilo; piridinilo; isoquinolinilo, e.g. 4-isoquinolinilo; pirrolilo ou pirrolidinilo opcionalmente substituído, e.g. mono- ou poli-substituído, e.g. 4-metil-piperazin-1-ilo. Os resíduos heterocíclicos preferidos são imidazolilo, piperazinilo, isoquinolinilo, opcionalmente substituído.

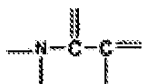
Preferencialmente R_3 e R_4 formam um piperazinilo, mais preferencialmente um piperazinilo substituído, ainda mais preferencialmente um piperazinilo substituído por C_{1-4} alquilo, e.g. no átomo de N.

Exemplos apropriados para R_a incluem, isoquinolinilo, e.g. 4-isoquinolinilo.

Exemplos adequados para o substituinte de alquilo como R_a incluem imidazole, e.g. imidazol-1-ilo.

Exemplos adequados para o substituinte de alcoxi como R_b incluem imidazole, e.g. imidazol-1-ilo, piperazina opcionalmente substituída e.g. por C_{1-4} alquilo, e.g. na posição 4, e.g. 4-metil-piperazin-ilo.

Preferencialmente o resíduo heterocíclico descrito como referência que é formado por R_a e R_b conjuntamente com a cadeia



à qual estão ligados, é um piperazinilo ou quinolinilo.

Os compostos da invenção podem existir na forma livre ou na forma de sal, por exemplo, sais de adição com e.g. ácidos orgânicos ou inorgânicos, por exemplo, por exemplo, ácido clorídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético.

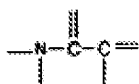
Entender-se-á que os compostos da invenção podem existir na forma de isômeros ópticos, racematos ou diastereoisômeros. Por exemplo, um átomo de carbono do anel tendo

um substituinte na posição 3 do resíduo de piperazinilo é assimétrico e pode ter a configuração R ou S. Entender-se-á que a presente invenção abrange todos os enantiómeros e suas misturas. Enantiómeros são preferidos em relação aos racematos. Considerandos semelhantes aplicam-se em relação a materiais de partida tendo átomos de carbono assimétricos conforme mencionado.

De acordo com a descrição, e quando abrangidos pela reivindicação 1, de acordo com a presente invenção, os significados seguintes são preferidos individualmente ou em qualquer subcombinação:

1. R é um radical de fórmula (a);

2. quando R é um radical de fórmula (a), R_a é H; C_{1-4} alquilo, e.g. metilo; C_{1-6} alquilo substituído por OH, NH_2 , NHC_{1-4} alquilo, $N(di-C_{1-4}alquilo)_2$, grupo heterocíclico ou C_{1-12} alcoxi opcionalmente interrompido por um átomo de O e opcionalmente substituído por OH ou NH_2 ; ou resíduo heterocíclico opcionalmente substituído, e.g. piridinilo ou quinoleínilo; ou R_a e R_b formam conjuntamente com a cadeia



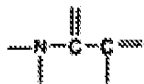
à qual estão ligados um resíduo heterocíclico, e.g. piperazinilo, opcionalmente substituído por C_{1-4} alquilo;

3. quando R é um radical de fórmula (a), cada um de R_b , R_c e R_d é, independentemente, H; halogéneo; C_{1-6} alquilo, e.g. metilo, etilo; C_{1-6} alquilo substituído por C_{1-12} alcoxi opcionalmente interrompido por um ou dois átomos de oxigénio; C_{1-15} alcoxi opcionalmente interrompido por um ou dois átomos de oxigénio e opcionalmente substituído por OH, NH_2 , halogéneo (e.g. CH_2F , CHF_2 , CF_3), ou por grupo heterocíclico opcionalmente substituído; carbamoil- C_{1-6} alcoxi; mono(C_{1-4} alquil)carbamoil- C_{1-6} alcoxi; di(C_{1-4} alquil) $_2$ carbamoil- C_{1-6} alcoxi; carboxi- C_{1-6} alcoxi; ou C_{1-6} alcoxi-carbono;

4. quando R é um radical de fórmula (a), cada um de R_b , R_c e R_d tem, independentemente, a fórmula $-(CH_2)_o-NHR_v$ em que R_v é hidrogénio; C_{1-4} alquil- C_{1-6} alcoxi, e.g. C_{1-4} alquil-OCH $_3$; C_{1-4} alquil-NH- C_{1-4} alquilo; ou C_{1-4} alquil-N(di- C_{1-4} alquil) $_2$, e.g. C_{1-4} alquil-N(CH $_3$) $_2$; e o é 1 ou 2; e R_e é H ou C_{1-4} alquilo;

5. quando R é um radical de fórmula (a), cada um de R_b , R_c e R_d tem, independentemente, a fórmula $O-(CH_2)_p-NR_xR_y$, em que cada um de R_x e R_y , independentemente, é hidrogénio ou C_{1-4} alquilo; e p é 2, 3 ou 4;

6. quando R é um radical de fórmula (a), R_a e R_b formam, conjuntamente com a cadeia



à qual estão ligados, um grupo heterocíclico contendo pelo menos um átomo de azoto e que está opcionalmente substituído, e.g., com piridinilo ou quinoleínilo, e cada um de R_c, R_d e R_e, independentemente, é hidrogénio; halogéneo; C₁₋₆alquilo; ou C₁₋₆alcoxi;

7. quando R é um radical de fórmula (a), R_c e R_d, independentemente, é hidrogénio; halogéneo; C₁₋₆alquilo; ou C₁₋₁₅alcoxi opcionalmente interrompido por um ou dois átomos de oxigénio e opcionalmente substituído por OH;

8. quando R é um radical de fórmula (a), R_e é hidrogénio;

9. quando R é um radical de fórmula (a), R_b e R_c formam, conjuntamente com os átomos de carbono aos quais estão ligados, um grupo C₅₋₈carbocíclico e R_d e R_e são ambos hidrogénio;

10. quando R é um radical de fórmula (a), R₁ está na posição 7;

11. quando R é um radical de fórmula (a), R₂ é H; halogéneo, e.g. Cl; ou C₁₋₆alquilo, e.g. metilo;

12. quando R é um radical de fórmula (a), n é 1;

13. quando R é um radical de fórmula (a), cada um de R₃ e R₄ é, independentemente, hidrogénio; C₁₋₆alquilo,

e.g. metilo; C₁₋₆alquilo substituído por halogéneo, ou C₁₋₆alcoxi; C₃₋₆cicloalquilo; C₂₋₄alcenilo; ou carboxi-C₁₋₆alcoxi; ou R₃ e R₄ formam, conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um resíduo heterocíclico, e.g. piperazinilo ou pirrolidinilo, opcionalmente substituídos por C₁₋₄alquilo, e.g. no átomo de N do anel, e.g. N-metil-piperazinilo;

14. quando R é um radical de fórmula (a), o anel A contém um átomo de N na posição 5, 6 ou 8, e cada um de R_a, R_b, R_c e R_d, independentemente, é hidrogénio; ou C₁₋₆alquilo;

15. quando R é um radical de fórmula (a), o anel A contém um átomo de N na posição 5, 6 ou 8, cada um de R₃ e R₄, independentemente, é hidrogénio; C₁₋₆alquilo, e.g. metilo; C₂₋₆alcenilo; ou R₃ e R₄ formam, conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um resíduo heterocíclico;

16. quando R é um radical de fórmula (a), o anel A contém um átomo de N na posição 5, 6 ou 8, e R₂ é hidrogénio ou halogéneo, e.g. Cl;

17. quando R é um radical de fórmula (a), o anel A contém um átomo de N na posição 5, 6 ou 8, e o anel B contém hidrogénio ou halogéneo na posição 4;

18. quando R é um radical de fórmula (a), o anel

A contém dois átomos de azoto nas posições 5 e 8, e R_2 é H; halogéneo, e.g. Cl; ou OH;

19. quando R é um radical de fórmula (a), o anel A contém dois átomos de azoto nas posições 5 e 8, e cada um de R_3 e R_4 , independentemente, é H; ou C_{1-6} alquilo, e.g. metilo;

20. R é um radical de fórmula (b);

21. R é um radical de fórmula (c);

22. R é um radical de fórmula (d);

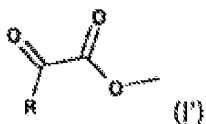
23. quando R é um radical de fórmula (b), (c) ou (d), cada um dos símbolos R_a , R_b , R_c e R_d , independentemente, é H; ou C_{1-6} alquilo, e.g. metilo;

24. quando R é um radical de fórmula (b), (c) ou (d), cada um de R_3 e R_4 , independentemente, é H; ou C_{1-6} alquilo; ou R_3 e R_4 formam, conjuntamente com o átomo de N ao qual estão ligados, um resíduo heterocíclico;

25. quando R é um radical de fórmula (b), (c) ou (d), R_2 é H; ou halogéneo, e.g. Cl;

26. quando R é um radical de fórmula (d), o anel A contém um átomo de N na posição 5 e R_2 é H; halogéneo, e.g. Cl.

A presente invenção também proporciona um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), processo esse que compreende a reacção de um composto de fórmula (I')

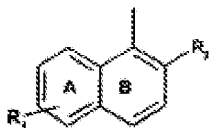


em que R é como aqui definido acima,

com um composto de fórmula (I'')



em que R'' é



em que

R₁ e R₂ são como aqui definidos acima,

o anel A pode conter um ou dois átomos de azoto nas posições 5, 6 ou 8, e

o anel B pode estar substituído por um halogéneo na posição meta em relação a R₂;

com as condições (i), (ii), (iii), (iv) e (v) tal como indicado acima;

e, onde necessário, conversão do composto resultante de

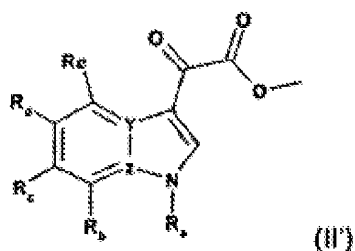
fórmula (I) obtido em forma livre numa forma de sal, ou vice versa, consoante apropriado.

Os processos podem ser convenientemente efectuados na presença de uma base forte, e.g. t-BuOK, e.g. como descrito no WO02/38561, WO2005/068454 e WO2005/068455, cujo teor é aqui dado como incorporado por citação, e tal como ilustrado nos Exemplos.

Os compostos de fórmula (I') e (I'') podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos, e.g. como descrito no WO02/38561 ou WO 03/08259, cujo teor é aqui dado como incorporado por citação, e tal como ilustrado nos Exemplos.

Os compostos de fórmula (I') e (I'') podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos, e.g. como descrito no WO02/38561 ou WO 03/08259, cujo teor é aqui dado como incorporado por citação, e tal como ilustrado nos Exemplos.

Além disso é proporcionado um processo para a preparação de um composto de fórmula (II), processo esse que compreende a reacção de um composto de fórmula (II')

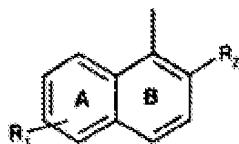


em que R_a e R_e , Y e Z são como aqui definidos anteriormente,

com a condição de que quando Z ou Y é um átomo de azoto, então R_a é hidrogénio, com um composto de fórmula (II'')



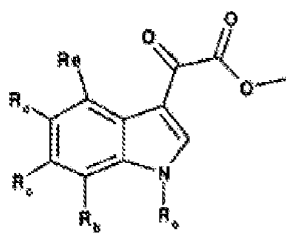
em que R_2'' é



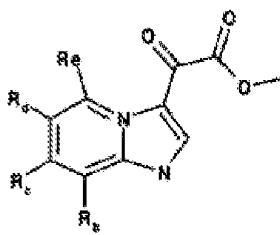
em que R_1 e R_2 , o anel A e o anel B são como aqui definidos acima,

e, onde necessário, conversão do composto resultante de fórmula (ii) obtido na forma livre para uma forma de sal, ou vice versa, consoante apropriado.

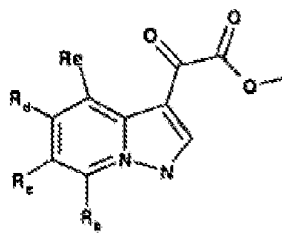
Também é descrito um processo para a preparação de um composto de fórmula (IIa), (IIb) e (IIc), processo esse que compreende a reacção de um composto de fórmula (IIa'), (II'b) ou (II'c), respectivamente



(IIa')



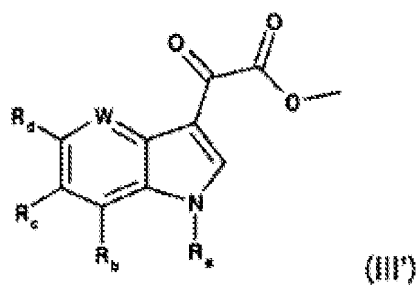
(II'b)



(II'c)

com um composto de fórmula (II'') tal como aqui definido acima e, quando necessário, conversão do composto resultante de fórmula (IIa), (IIb) e (IIc) obtido em forma livre numa forma de sal, ou vice versa, consoante apropriado.

Também é proporcionado um processo para a preparação de um composto de fórmula (III), processo esse que compreende a reacção de um composto de fórmula (III')

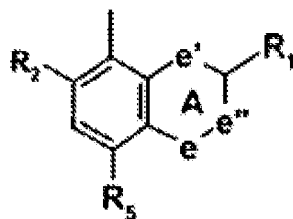


em que R_a a R_d e W são como aqui definidos anteriormente,

com um composto de fórmula (III'')



em que R'_3 é



em que

R_1 , R_2 e R_5 são como aqui definidos acima,

e , e' e e'' são como aqui definidos acima e

o anel A é um anel aromático,

e, quando necessário, conversão do composto resultante de fórmula (III') obtido em forma livre numa forma de sal, ou vice versa, consoante apropriado.

Na medida em que a produção dos materiais de partida não foi particularmente descrita, os compostos são conhecidos ou podem ser preparados analogamente a métodos conhecidos na arte ou tal como aqui descrito a seguir.

Os exemplos seguintes são ilustrativos da invenção sem qualquer limitação.

TA = temperatura ambiente

THF = tetra-hidrofurano

DMF = dimetilformamida

EtOAc = acetato de etilo

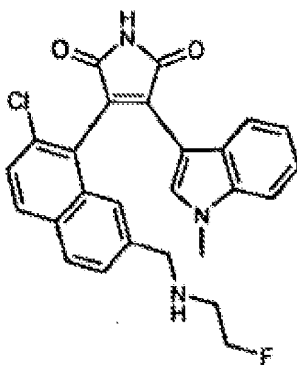
KOtBu = butóxido de potássio terciário

FCC = cromatografia em coluna "flash"

HPLC = cromatografia líquida de alto desempenho

TLC = cromatografia em camada fina

Exemplo 1: 3-{2-Cloro-7-[(2-fluoro-etilamino)-metil]-naftalen-1-il}-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-pirrole-2,5-diona



Adiciona-se ácido trifluoroacético (0,5 mL) à TA em atmosfera de árgon a uma solução de éster terc-butílico do ácido 7-cloro-8-[4-(1-metil-1H-indol-3-il)-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il]-naftalen-2-il-metil}-(2-fluoro-etil)-carbâmico (118 mg, 0,20 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL). Após 1 h à TA, a mistura reaccional foi concentrada, e o resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa para dar o composto em epígrafe como o seu sal trifluoroacetato. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ 2,45-3,10 (m largo, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,22-4,28 (m largo, 2H), 4,48-4,64 (m, 2H), 6,10 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,46-6,50 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,38 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,72 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,05-8,18 (m, 3H), 9,0-9,3 (largo, 2H). ES⁺-MS: 462, 464 [M + H + H₂O]⁺. ES⁻-MS: 460, 462 [M-H]⁻.

Preparação do éster terc-butílico do ácido {7-cloro-8-[4-(1-metil-1H-indol-3-il)-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il]-naftalen-2-ilmetil}-(2-fluoro-etil)-carbâmico

Éster terc-butílico do ácido (8-carbamoilmetil-7-cloro-naftalen-2-ilmetil)-(2-fluoro-etil)-carbâmico (80 mg, 0,20 mmol) e éster metílico do ácido (1-metil-1H-indol-3-il)-oxo-acético (57 mg, 0,26 mmol) são dissolvidos em atmosfera de árgon em THF seco (4 mL). Adiciona-se crivos moleculares activados 3Å (100 mg). Após 10 minutos à TA, adiciona-se uma solução de KOtBu 1,0 M em THF (0,61 mL, 0,61 mmol) numa porção. A mistura reaccional é diluída com EtOAc e vertida numa solução aquosa saturada de NH₄Cl. A camada orgânica é separada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo é utilizado directamente na reacção seguinte. ES⁺-MS: 579,2, 580,5 [M + H + H₂O]⁺. ES⁻-MS: 560,2, 561,5 [M-H]⁻.

Preparação do éster terc-butílico do ácido (8-carbamoilmetil-7-cloro-naftalen-2-ilmetil)-(2-fluoro-etil)-carbâmico

Adicionou-se carbonil diimidazole (95 mg, 0,58 mmol) à TA em atmosfera de árgon a uma solução de ácido (7-{[terc-butoxicarbonil-(2-fluoro-etil)-amino]-metil}-2-cloro-naftalen-1-il)-acético (210 mg, 0,53 mmol) em DMF

(2,0 mL). Após 2 h à TA, adiciona-se amoníaco aquoso concentrado (4,3 mL) e a mistura é agitada durante 15 minutos à TA. A emulsão é extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e seca sobre Na₂SO₄. Após concentração, o resíduo é purificado por FCC (EtOAc) para dar o composto em epígrafe. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ 1,38 + 1,46 (2 x s largo, 9H), 3,3-3,6 (m largo, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,40-4,65 (m largo, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,02 (s largo, NH), 7,42 (d largo, J = 9 Hz, 1H), 7,48-7,58 (m largo, 3H), 7,80-7,90 (m largo, 2H), 7,95 (d largo, J = 9 Hz, 1H). ES⁺-MS: 412,3, 414,2 [M + H + H₂O]⁺. ES⁻-MS: 393,3, 395,3 [M-H]⁻.

Preparação de ácido (7-{[terc-butoxicarbonil-(2-fluoro-etil)-amino]-metil}-2-cloro-naftalen-1-il)-acético

Adicionou-se uma solução aquosa de NaOH (2 M, 0,59 mL, 1,17 mmol) à TA em atmosfera de árgon a uma solução de éster etílico do ácido (7-{[terc-butoxicarbonil-(2-fluoro-etil)-amino]-metil}-2-cloro-naftalen-1-il)-acético (249 mg, 0,59 mmol) em dioxano (2,7 mL). A mistura ligeiramente turva é tornada límpida pela adição de 6 gotas de MeOH. Após aquecimento a 45°C durante 2,5 h, a análise por HPLC indicou o consumo completo do material de partida. A remoção do solvente deu um resíduo, que foi retomado em água. Após acidificação até pH 4 pela adição de HCl 1 M, a mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O produto em bruto foi

utilizado directamente no passo seguinte. ES⁺-MS: 413,3, 415,5 [M + H + H₂O]⁺. ES-MS⁻: 394,2, 396,2 [M-H]⁻.

Preparação do éster etílico do ácido (7-{[terc-butoxicarbonil-(2-fluoro-etil)-amino]-metil}-2-cloro-naftalen-1-il)-acético

Adiciona-se anidrido terc-butoxicarbonílico (135 mg, 0,62 mmol) à TA a uma solução de éster etílico do ácido 7-{[(2-fluoro-etil)-amino]-metil}-2-cloro-naftalen-1-il)-acético (200 mg, 0,62 mmol) em CH₂Cl₂ (6 mL). Após agitação à TA durante 2 h, a análise por TLC indica consumo completo do material de partida. A remoção do solvente deu o produto reaccional em bruto, que foi purificado por FCC (EtOAc/hexanos 3:2) para dar o composto em epígrafe. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,29 (t, J = 8,4Hz, 3H), 1,48 + 1,55 (2 x s largo, 9H), 3,40-3,62 (m largo, 2H), 4,18 (q, J = 8,4Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,40-4,70 (m largo, 2H), 4,72 (s largo, 2H), 7,35-7,48 (m largo, 1H), 7,49 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,82 (d, J = 9 Hz, 1H). ES⁺-MS: 441,3, 443,6 [M + H + H₂O]⁺.

Preparação do éster etílico do ácido (7-{[(2-fluoro-etil)-amino]-metil}-2-cloro-naftalen-1-il)acético

Adiciona-se cloridrato de 2-fluoroetilamina (94 mg, 0,94 mmol) em atmosfera de árgon a uma solução de éster etílico do ácido (2-cloro-7-formil-naftalen-1-il)-acético (200 mg, 0,72 mmol) em 7,6 mL de THF. Adiciona-se

triethylamina (0,13 mL, 0,94 mmol) e a mistura é agitada à TA durante 18 h, antes da adição de uma solução de cianoboro-hidreto de sódio (50 mg, 0,80 mmol) em MeOH (2,0 mL) e ácido acético glacial (0,21 mL, 3,61 mmol). Após agitação à TA durante 1 h, a análise por TLC indica o consumo completo do material de partida. A mistura reaccional é diluída com água e ajustada para pH 8 pela adição de uma solução aquosa de NaHCO₃ 1 M. A extracção com EtOAc, lavagem com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secagem sobre Na₂SO₄ e remoção de solvente dá o produto de reacção em bruto. A purificação por FCC (EtOAc/MeOH 9:1) dá o composto em epígrafe. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,26 (t, J = 8,4 Hz, 3H), 2,92-3,04 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,19 (q, J = 8,4 Hz, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,52-4,68 (m, 2H), 7,48 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,73 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H). ES⁺-MS: 324,2, 326,1 [M + H]⁺.

Preparação do éster etílico do éster etílico do ácido (2-cloro-7-formil-naftalen-1-il)-acético

Dissolve-se éster etílico do ácido (2-cloro-7-ciano-naftalen-1-il)-acético (5,53 g, 20,20 mmol) numa mistura de água (70 mL), piridina (130 mL) e ácido acético glacial (70 mL). Adiciona-se hipofosfito de sódio (17,13 g, 161,62 mmol) e níquel de Raney (13 g) à TA. A mistura reaccional é aquecida a 100°C durante 1 h. A análise por TLC indica o consumo completo do material de partida. A mistura reaccional é arrefecida à TA, filtrada através de

Celite e concentrada num evaporador rotativo. O resíduo é retomado em HCl aquoso 2 M. A extracção com EtOAc, remoção do solvente e purificação por FCC (hexano/EtOAc 5:1) dá o composto em epígrafe. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,28 (t, J = 8,8 Hz, 3H), 4,22 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H), 7,68 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,95-8,03 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 10,2 (s, 1H). ES^- -MS: 275,3, 277,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparação do éster etílico do ácido (2-cloro-7-ciano-naftalen-1-il)-acético

Dissolve-se éster etílico do ácido (2-cloro-7-trifluorometanossulfoniloxi-naftalen-1-il)-acético (9,30 g, 23,43 mmol) em DMF (80 mL) em atmosfera de argon. Adiciona-se tetraquis(trifenilfosfano)paládio(0) (1,08 g, 0,9375 mmol) e cianeto de zinco(II) (5,50 g, 46,87 mmol). A mistura reaccional é aquecida a 125°C. Após 1 h, a análise por TLC indica o consumo completo do material de partida. A suspensão é arrefecida à TA e vertida em água. Após agitação durante 15 minutos, a filtração e a concentração dá o produto de reacção em bruto. A purificação por FCC (hexano/EtOAc 4:1) dá o composto em epígrafe. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,26 (t, J = 8,8 Hz, 3H), 4,19 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 7,62-7,66 (m, 2H), 7,79 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H). ES^+ -MS: 274,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparação do éster etílico do ácido (2-cloro-7-trifluorometanossulfoniloxi-naftalen-1-il)-acético

Dissolve-se éster etílico do ácido (2-cloro-7-hidroxi-naftalen-1-il)-acético (8,03 g, 30,33 mmol) em atmosfera de argon em piridina (60 mL). Após arrefecimento a 0°C, adiciona-se anidrido do ácido trifluorometanosulfônico (5,50 mL, 33,36 mmol) gota a gota durante 15 minutos. Após agitação a 0°C durante 15 minutos e à TA durante 1 h, a análise por TLC indica o consumo completo do material de partida. A mistura reaccional é vertida em solução aquosa de NaHCO₃ 1 M. Após extracção com EtOAc, lavagem com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secagem da camada orgânica sobre Na₂SO₄, a concentração dá o produto da reacção em bruto. A purificação por FCC (hexano/EtOAc 4:1) dá o composto em epígrafe. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,13 (t, J = 9,4 Hz, 3H), 4,08 (q, J = 9,4 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,48 (d, J = 11 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 11 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,82 (d, J = 11 Hz, 1H). ES⁺-MS: 414,2, 416,0, 397,1 [M + H]⁺.

Preparação do éster etílico do ácido (2-cloro-7-hidroxi-naftalen-1-il)-acético

Dissolve-se éster etílico do ácido (2-cloro-7-metoxi-naftalen-1-il)-acético (12,0 g, 43,10 mmol) e iodeto de tetrabutylamónio (20,7 g, 56,04 mmol) em atmosfera de argon em CH₂Cl₂ (240 mL). A mistura reaccional é arrefecida a -78°C e adiciona-se solução de BBr₃ 1 M em CH₂Cl₂ (108 mL, 107,77 mmol) durante 30 minutos. Após agitação a -78°C

durante 15 minutos e à TA durante 1 h, a análise por TLC indica o consumo completo do material de partida. Adiciona-se cuidadosamente uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (8 mL). A camada orgânica é separada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. A purificação por FCC (hexano/EtOAc 4:1 até 3:2) dá o composto em epígrafe. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,51 (t, $J = 9,9$ Hz, 3H), 4,43 (q, $J = 9,9$ Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,28-6,36 (largo, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 10$ Hz, 1H). $\text{ES}^+\text{-MS}$: 265,2, 267,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Preparação do éster etílico do ácido (2-cloro-7-metoxi-naftalen-1-il)-acético

Dissolve-se uma mistura de éster etílico do ácido [2-cloro-7-metoxi-3,4-di-hidro-2H-naftalen-(1E/Z)-ilideno]-acético e de éster etílico do ácido (2-cloro-7-metoxi-3,4-di-hidro-naftalen-1-il)-acético (26,82 g, 95,52 mmol) em atmosfera de árgon em dioxano (280 mL). Adiciona-se 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ, 47,70 g, 210,16 mmol) e a mistura reaccional é aquecida a refluxo durante 2 h. A análise por TLC indica a conversão completa do material de partida. Após arrefecimento até à TA, a adição de MeOH torna a mistura reaccional homogênea. Adiciona-se gel de sílica (250 g) e o solvente é removido por evaporação rotativa. A purificação por FCC (hexano/EtOAc 9:1) dá o composto em epígrafe. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,24 (t, $J = 8,8$ Hz, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,19 (q, $J = 8,8$

Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,38 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 10 Hz, 1H). ES⁺-MS: 279,2, 281,2 [M + H]⁺.

Preparação do éster etílico do ácido (2-cloro-7-metoxi-3,4-di-hidro-naftalen-1-il)-acético

Dissolve-se éster etílico do ácido (2-cloro-1-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acético (42,7 g, 142,9 mmol) em atmosfera de argon em piridina (250 mL). Adiciona-se anidrido do ácido trifluorometanosulfônico (30,7 mL, 185,8 mmol) durante 30 minutos, enquanto se mantém a temperatura a 25°C com arrefecimento ocasional com um banho de gelo. Depois de completada a adição, a mistura reaccional é aquecida a 50°C durante 2 h. A análise por TLC indica a conversão completa do material de partida. Adiciona-se cuidadosamente HCl aquoso 2 M (100 mL) e depois a mistura reaccional é concentrada até à secura no evaporador rotativo. O resíduo é retomado em HCl aquoso 2 M (100 mL) e extraído com EtOAc. A camada orgânica é seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. A purificação por FCC (EtOAc) dá o composto em epígrafe. ES⁺-MS: 281,2, 283,2 [M + H]⁺.

Preparação do éster etílico do ácido (2-cloro-1-hidroxi-7-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-1-il)-acético

Uma solução de EtOAc (16,1 mL, 164,48 mmol) em THF (250 mL) é lentamente adicionada em atmosfera de argon

a -78°C a uma solução de lítio-diisopropilamina (preparada a partir de 23,3 mL de diisopropilamina (164,48 mmol) e 102,8 mL de n-BuLi 1,6 M em hexano (164,48 mmol) em THF (250 mL). Após agitação a -78°C durante 30 minutos, adiciona-se uma solução de 2-cloro-7-metoxi-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona (31,5 g, 149,53 mmol) em THF (250 mL) lentamente durante 30 minutos. A mistura reaccional é agitada a -78°C durante 1 h. A análise por TLC indica a conversão completa do material de partida. Adiciona-se cuidadosamente uma solução de NH_4Cl (250 mL) à mistura reaccional a -78°C . A mistura é aquecida até à TA. A camada orgânica é separada, diluída com EtOAc e lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre Na_2SO_4 , o solvente é removido. A purificação por FCC (hexano/EtOAc 4:1) dá o composto em epígrafe. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,27 (t, $J = 9,4$ Hz, 3H), 2,32-2,48 (m, 2H), 2,78-2,88 (m, 1H), 2,86-3,02 (m, 2H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,18 (q, $J = 9,4$ Hz, 2H), 5,02-5,08 (m, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 7,18-7,19 (m, 1H). ES^+ -MS: 281,3, 283,3 $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$.

Preparação da 2-cloro-7-metoxi-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona

Uma solução de 7-metoxi-3,4-di-hidro-2H-naftalen-1-ona (25,6 g, 145,28 mmol) em THF (300 mL) é lentamente adicionada em atmosfera de árgon a -78°C a uma solução de diisopropil amina de lítio em THF (300 mL; preparada a partir de 22,6 mL de diisopropilamina (160 mmol) e 100 mL of n-BuLi 1,6 M em hexano (160 mmol)). Após 30 minutos a -

78°C, adiciona-se uma solução de cloreto de para-tolilsulfonilo (30,5 g, 159,8 mmol) em THF (300 mL) durante 20 minutos. O banho de arrefecimento de gelo seco é retirado, e deixa-se que a mistura reaccional atinja a TA. Após 1 h, a análise por TLC indica o consumo completo do material de partida. Adiciona-se uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (100 mL) e a mistura é agitada à TA durante 15 minutos. A camada orgânica é separada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. A purificação por FCC (hexano/EtOAc 3:1) dá o composto em epígrafe. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,32-2,52 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,10-3,18 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,47-7,48 (m, 1H). $\text{ES}^+\text{-MS}$: 211,3, 213,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Seguindo os procedimentos do Exemplo 1, mas por utilização dos materiais de partida apropriados e omitindo os passos de protecção/desprotecção da amina nos casos em ambos R_3 e $\text{R}_4 \neq \text{H}$, podem ser obtidos os compostos de fórmula A em que R_a , R_b , R_c , R_d , R_3 e R_4 são como indicados na Tabela 1 adiante, e R_e é H.

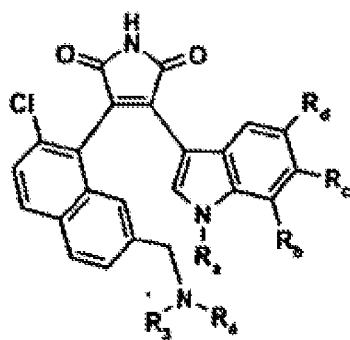
**A**

Tabela 1

	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₂	R _d	MS
2.	CH ₃	CH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 477
3.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	CH ₃	H	H	MH ⁺ 463
4.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	H	CH ₃	H	MH ⁺ 463
5.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	H	H	CH ₃	MH ⁺ 463
6.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	H	H	H	MH ⁺ 449
7.	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 465
8.	H	CH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 471
9.	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 489
10.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 475
11.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	H	H	MH ⁺ 475
12.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	CH ₃	H	MH ⁺ 475
13.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	CH ₃	MH ⁺ 475
14.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	H	MH ⁺ 461
15.	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 471
16.	H	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 457
17.	CH ₃	CH(CH ₂ CH ₃)	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 471
18.	H	CH(CH ₂ CH ₃)	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 457
19.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(O)N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H	MH ⁺ 500
20.	CH ₃	CH ₃	(N)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-C		H	H	MH ⁺ 467
21.	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		H	CH ₃	H	H	MH ⁺ 500
22.	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		H	H	H	H	MH ⁺ 486
23.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 519
24.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	MH ⁺ 491
25.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 475
26.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	MH ⁺ 475

(continuação)

	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d	MS
27.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	MH* 485
28.	CH ₃	CH ₃	H	CHCHCHCH		H	MH* 481
29.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH* 505
30.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	MH* 510
31.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH* 549
32.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ NH(CH ₂) ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH* 518
33.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ NH(CH ₂) ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	MH* 531
34.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CF ₃	H	H	MH* 572
35.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ OCH ₃	H	H	MH* 546
36.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	MH* 474
37.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	MH* 460
38.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH* 504
39.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	MH* 460
40.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	MH* 488
41.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH* 562
42.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	MH* 501
43.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₃	H	H	MH* 518
44.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H	H	MH* 518
45.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H	H	H	MH* 502
46.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	H	MH* 473
47.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	MH* 489
48.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OCH ₃	H	H	MH* 518
49.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	H	MH* 482
50.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CF ₃	H	H	MH* 528
51.	CH ₃	CH ₃	H	OCF ₃	H	H	MH* 514

(continuação)

	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	MS
52.	CH ₃	CH ₃	H	OCHF ₂	H	H	MH* 510
53.	H	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH* 534
54.	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH* 490
55.	H	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH* 490
56.	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	MH* 446
57.	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH* 534
58.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	H	MH* 517
59.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	MH* 534
60.	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	MH* 446
61.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	MH* 503
62.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ OCH ₂ OH	H	H	MH* 562
63.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH* 548
64.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	MH* 474
65.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₃	H	H	MH* 562
66.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	MH* 518
67.	CH ₃	CH ₃	3-quinolillo	H	H	H	MH* 557
68.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH* 562
69.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH* 518
70.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ OCH ₂ OH	H	H	MH* 532
71.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	MH* 546
72.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	MH* 532
73.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	MH* 502
74.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	MH* 562
75.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	MH* 518
76.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	MH* 562

(continuação)

	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R _c	R _d	MS
77.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	MH+ 518
78.	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl	H	MH+ 464
79.	CH ₃	CH ₃	H	H	H	Cl	MH+ 464
80.	CH ₃	CH ₃	H	Cl(O)OCH ₃	H	H	MH+ 488
81.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	MH+ 504
82.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	H	MH+ 504
83.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OH	H	MH+ 460
84.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H	MH+ 518
85.							
86.	CH ₃	CH ₃	H	O(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	MH+ 516
87.	CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	H	MH+ 464
88.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH+ 518
89.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH+ 562
90.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	MH+ 460
91.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	MH+ 460
92.	CH ₃	CH ₃	H	O CH ₂ CH ₂ (4-methyl-piperazin-1-yl)	H	H	MH+ 556
93.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	MH+ 548
94.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ NH(CH ₃)	H	H	MH+ 503
95.	CH ₃	CH ₃	H	O CH ₂ CH ₂ (2-imidazol-1-yl)	H	H	MH+ 540
96.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ (2-imidazol-1-yl)	H	H	H	MH+ 524
97.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OCH ₃	MH+ 534
98.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	MH+ 578
99.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H	MH+ 532
100.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	H	MH+ 534
101.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	MH+ 532

(continuação)

	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	MS
102.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	MH ⁺ 576
103.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 578
104.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 534
105.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 518
106.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 562
107.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	F	MH ⁺ 478
108.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	F	MH ⁺ 522
109.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	F	MH ⁺ 566
110.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ O(CH ₃) ₂ O CH ₃	H	MH ⁺ 576
111.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ O(CH ₃) ₂ O CH ₃	H	MH ⁺ 590
112.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ O(CH ₃) ₂ O H	H	MH ⁺ 576
113.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	Cl	MH ⁺ 664
114.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	Cl	MH ⁺ 494
115.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	d	MH ⁺ 506
116.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	Cl	MH ⁺ 582
117.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	Cl	MH ⁺ 538
118.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ O(CH ₃) ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 546
119.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	H	MH ⁺ 468
120.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	MH ⁺ 468
121.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	H	MH ⁺ 502
122.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	OCH ₃	H	H	MH ⁺ 504
123.	CH ₃		CH ₃ H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	MH ⁺ 576
124.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	MH ⁺ 532
125.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	MH ⁺ 468
126.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	CH ₃	MH ⁺ 468

(continuação)

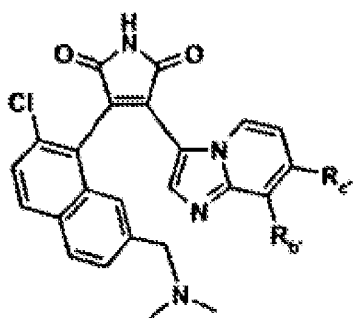
	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R _c	R _d	MS
127.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₃	H	MH* 468
128.	O(O)CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	MH* 472
129.	O(O)CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	MH* 458

Exemplo 130: 3-(2-cloro-7-dimetilaminometil-naftalen-1-il)-4-imidazol[1,2-a]piridin-3-il-pirrole-2,5-diona

Preparação da (2-(2-cloro-7-dimetilaminometil-naftalen-1-il)-acetamida): descrita no WO2005/068454 (exemplo 1).

Adição ao éster metílico do ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-il-oxo-acético como descrito no Exemplo 1.

Seguindo os procedimentos do Exemplo 1, mas por utilização dos materiais de partida apropriados, pode obter-se os compostos de fórmula B em que $R_{B'}$ e $R_{C'}$ são como indicado na Tabela 2 adiante.



B

Tabela 2

	$R_{B'}$	$R_{C'}$	MS
130.	H	H	MH ⁺ 432
131.	CH ₃	H	MH ⁺ 446
132.	H	CH ₃	MH ⁺ 446

Seguindo os procedimentos do Exemplo 130, mas

utilizando os materiais de partida apropriados, pode obter-se os compostos de fórmula C em que $R_{b'}$ é como indicado na Tabela 3 adiante.

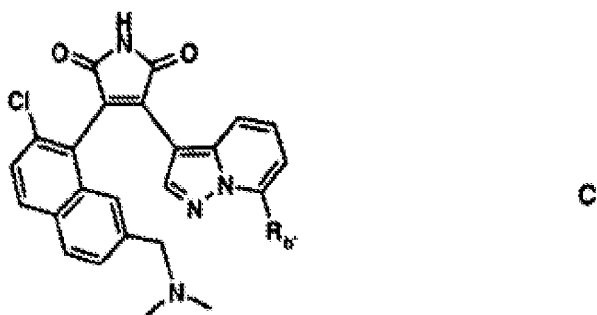
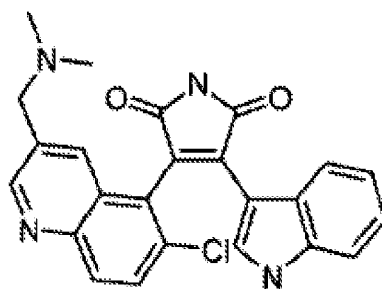


Tabela 3

	$R_{b'}$	MS
133.	H	MH ⁺ 432
134.	CH ₃	MH ⁺ 446

Exemplo de referência 135: 3-(6-cloro-3-dimetilaminometil-quinolin-5-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrole-2,5-diona



A uma solução de 2-(6-cloro-3-dimetilaminometil-quinolin-5-il)-acetamida (100 mg, 0,36 mmol) e éster metílico do ácido (1H-indol-3-il)-oxo-acético (110 mg, 0,54 mmol) em THF anidro adicionou-se gota a gota uma solução de

t-BuOK 1 M em THF (1,8 mL) em atmosfera de árgon a 0°C. A mistura reaccional vermelha escura resultante foi agitada durante 30 min a 0°C, vertida numa solução aquosa saturada de NH₄Cl e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a pressão reduzida para dar um sólido cor de laranja. A purificação por cromatografia de exclusão de tamanhos (Sephadex LH-20, MeOH) deu o composto em epígrafe como um sólido cor de laranja (88,3 mg, 0,205 mmol, 57%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ = 11,88 (s largo, 1H), 11,25 (s largo, 1H), 8,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,85 (s largo, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,44 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,36 (sistema AB: δA = 3,48 (d, J_{AB} = -13,2 Hz, 1H), δB = 3,25 (d, J_{AB} = -13,2 Hz, 1H)), 1,78 (s, 6H). MS (ES⁺): 431 (M(C₂₄H₁₉³⁵ClN₄O₂)+H)⁺.

Preparação da 2-(6-cloro-3-dimetilaminometil-quinolin-5-il)-acetamida

Uma solução de éster metílico do ácido (6-cloro-3-dimetilaminometil-quinolin-5-il)-acético (462 mg, 1,58 mmol) numa mistura de metanol (4 mL) e amoníaco líquido (20 mL) foi agitada durante 4 dias num autoclave à temperatura ambiente. Após evaporação cuidadosa do amoníaco, o solvente remanescente foi evaporado em vácuo para dar o composto em epígrafe como um sólido castanho pálido (413 mg, 1,48 mmol,

94%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 298 K): δ = 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (s largo, 1H), 7,93 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,62 (s largo, 1H), 7,08 (s largo, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,67 (s largo, 2H), 2,23 (s largo, 6H). MS (ES^+): 278 ($\text{M}(\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{35}\text{ClN}_3\text{O})+\text{H})^+$.

Preparação do éster metílico do ácido 6-cloro-3-dimetilaminometil-quinolin-5-il-acético

A uma solução de éster metílico do ácido (3-bromometil-6-cloro-quinolin-5-il)-acético (500 mg, 1,52 mmol) em DMF (10 mL) adicionou-se uma solução de dimetilamina a 33% em etanol (547 μL , 3,04 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente, seguida pela remoção dos solventes em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna "flash" (gel de sílica, gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0 até 90:10) para dar o composto em epígrafe como um sólido violeta (424 mg, 1,45 mmol, 95%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 298 K): δ = 8,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,38 (s largo, 1H), 8,00 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,69 (s largo, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,24 (s largo, 6H). MS (ES^+): 293 ($\text{M}(\text{C}_{15}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2)+\text{H})^+$.

Preparação do éster metílico do ácido (3-bromo-metil-6-cloro-quinolin-5-il)-acético

A uma solução de éster metílico do ácido (6-cloro-3-metil-quinolin-5-il)-acético (1,70 g, 6,81 mmol) em

tetraclorometano (140 mL) adicionou-se N-bromossuccinimida (1,28 g, 6,8 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 40°C durante 1 h com irradiação simultânea por uma lâmpada de UV de 300 W. A mistura reaccional foi filtrada e o filtrado concentrado em vácuo. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna "flash" (gel de sílica, gradiente de ciclo-hexano/EtOAc 100:0 até 80:20) para dar o composto em epígrafe como um pó branco (1,34 g, 4,1 mmol, 60 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 8,97 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,73 (s, 3H). MS (ES^+): 328 ($\text{M}(\text{C}_{13}\text{H}_{11}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClNO}_2)+\text{H})^+$.

Preparação do éster metílico do ácido (6-cloro-3-metil-quinolin-5-il)-acético

A uma solução de 6-cloro-3-metil-5-(2,2,2-tricloro-etil)quinolina (4,11 g, 13,3 mmol) em metanol anidro (35 mL) adicionou-se uma solução de NaOMe a 30% em metanol (10,7 mL) em atmosfera de árgon. A solução castanha resultante foi aquecida durante 4 h a 70°C. Após arrefecimento a 0°C, adicionou-se cuidadosamente H_2SO_4 concentrado (7 mL) e a mistura reaccional resultante foi aquecida durante 1 h a 70°C. Após arrefecimento a mistura reaccional foi tornada básica (pH = 9) com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e extraída três vezes com TBDM. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a pressão reduzida para dar um sólido castanho. A purificação por cromatografia em coluna "flash"

(gel de sílica, gradiente de ciclo-hexano/EtOAc 100:0 até 80:20) deu o composto em epígrafe como um pó branco (2,22 g, 8,90 mmol, 67%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 8,80 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). MS (ES^+): 250 ($\text{M}(\text{C}_{13}\text{H}_{12}^{35}\text{ClNO}_2)+\text{H})^+$.

Preparação de 6-cloro-3-metil-5-(2,2,2-tricloro-etil)quinolina

A uma suspensão de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5,23 g, 30,1 mmol) em acetonitrilo (30 mL) adicionou-se nitrito de *t*-butilo (5,52 mL, 37,6 mmol) e 1,1-dicloroeteno (30,7 mL, 376 mmol) a 0°C em atmosfera de árgon. Após agitação durante 5 minutos, adicionou-se uma suspensão de 6-cloro-3-metil-5-aminoquinolina (4,82 g, 24,0 mmol) em acetonitrilo (40 mL) gota a gota a 0°C. A mistura reaccional foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente, seguida pela remoção dos voláteis em vácuo. O resíduo foi partilhado entre uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e TBDM. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída duas vezes com TBDM. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a pressão reduzida para dar um sólido castanho. A purificação por cromatografia em coluna "flash" (gel de sílica, gradiente de ciclo-hexano/EtOAc 100:0 até 83:17) deu o composto em epígrafe como um sólido violeta (4,11 g, 13,3 mmol, 53%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 8,56 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,35 (s, 3H). MS (ES^+): 308 ($\text{M}(\text{C}_{12}\text{H}_9^{35}\text{Cl}_4\text{N})+\text{H})^+$.

Preparação de 6-cloro-3-metil-5-aminoquinolina

A uma solução de 6-cloro-3-metil-5-nitroquinolina (6,70 g, 30,1 mmol) em metanol (45 mL) adicionou-se pó de ferro (5,55 g, 99,3 mmol), seguido pela adição cuidadosa de uma solução aquosa concentrada de HCl (15,6 mL). A mistura reaccional resultante foi aquecida durante 1 h a 50°C e concentrada a pressão reduzida utilizando um evaporador rotativo. O resíduo foi dissolvido em água e basificado (pH = 9) utilizando uma solução aquosa de amoníaco a 33%. A suspensão castanha resultante foi extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a pressão reduzida para dar o composto em epígrafe como um sólido castanho (4,92 g, 25,5 mmol, 85%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 8,75 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H). MS (ES⁺): 193 (M(C₁₀H₉³⁵ClN₂)+H)⁺.

Preparação de 6-cloro-3-metil-5-nitroquinolina

A uma solução de 6-cloro-3-metilquinolina (6,3 g, 35,6 mmol) em H₂SO₄ concentrado (22 mL) adicionou-se gota a gota uma solução de KNO₃ (3,77 g, 37,2 mmol) em H₂SO₄ concentrado (22 mL) a 0°C. Tomou-se cuidado para que a temperatura da mistura reaccional não subisse acima de 10°C. A mistura reaccional foi agitada durante 1 h a 0°C e

12 h à temperatura ambiente. Foi então vertida em gelo (150 g) e tornada básica (pH = 10) com uma solução aquosa de amoníaco a 33%. Formou-se um precipitado amarelo escuro, que foi separado por filtração, muito bem lavado com água e seco em vácuo para dar o composto em epígrafe como um sólido castanho (7,1 g, 31,9 mmol, 90%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 8,89 (s, 1H), 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 2,59 (s, 3H). MS (ES^+): 223 ($\text{M}(\text{C}_{10}\text{H}_7^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2)+\text{H})^+$.

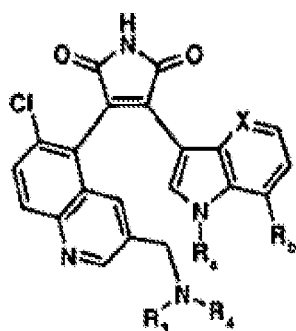
Preparação de 6-cloro-3-metilquinolina

A uma solução of 4-cloroanilina (9,59 g, 75,2 mmol) em dioxano (112 mL) adicionou-se uma solução aquosa de HCl 6 M (180 mL). A mistura reaccional foi aquecida a 100°C e adicionou-se uma solução de acetato de 2-metil-2-propeno-1,1-diol (15,5 g, 90,3 mmol) em dioxano (20 mL) gota a gota durante 1 h em atmosfera de árgon. A mistura reaccional foi agitada durante 2 h a 120°C após o que foi retirada uma alíquota e analisada por HPLC. Uma vez que ainda havia material de partida, a mistura reaccional foi arrefecida a 100°C e adicionou-se outra porção de acetato de 2-metil-2-propeno-1,1-diol (5,2 g, 30 mmol) durante 1 h. Após aquecimento durante 2 h a 120°C, a mistura reaccional foi novamente arrefecida a 100°C e adicionou-se uma porção final de acetato de 2-metil-2-propeno-1,1-diol (5,2 g, 30 mmol) durante 1 h a 100°C. O aquecimento foi continuado durante 30 min a 120°C. Após arrefecimento até à temperatura ambiente a mistura reaccional foi diluída com

água (100 mL) e extraída com 2-metoxi-2-metilpropano (2 x 200 mL). As fases orgânicas combinadas foram extraídas com uma solução de HCl 4 M (100 mL). As fases aquosas combinadas foram basificadas até pH 9 com uma solução de NaOH 4 M e extraídas com TBME (3 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (100 mL), secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a pressão reduzida para dar um óleo castanho. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna "flash" (gel de sílica, ciclohexano/EtOAc 95:5) para dar 6-cloro-3-metilquinolina como um sólido cristalino castanho pálido (6,32 g, 35,6 mmol, 47%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (s largo, 1H), 7,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8 Hz, 2,2 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H). MS (ES⁺): 178 (M(C₁₀H₈³⁵ClN)+H)⁺.

Exemplos de referência 136-144

Seguindo os procedimentos do Exemplo 135, mas utilizando os materiais de partida apropriados, pode obter-se os compostos de fórmula D em que R_a, R_b, R₃, R₄ e X são como indicados na Tabela 4 adiante, e R_c e R_d é H.

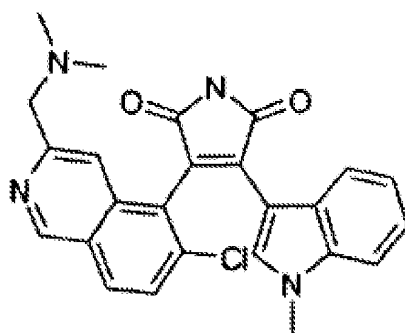


D

Tabela 4

	R ₃	R ₄	R _a	R _b	X	MS
136.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH	MH ⁺ 445
137.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 445
138.	CH ₃	CH ₃	H	H	N	MH ⁺ 432
139.	H	-CH ₂ CHCH ₂ -	H	H	CH	MH ⁺ 443
140.	H	-CH ₂ CHCH ₂ -	H	CH ₃	CH	MH ⁺ 457
141.	H	-CH ₂ CHCH ₂ -	H	H	N	MH ⁺ 444
142.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	H	CH	MH ⁺ 457
143.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	CH ₃	CH	MH ⁺ 471
144.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	H	N	MH ⁺ 458

Exemplo de referência 145: 3-(6-Cloro-3-dimetilaminometil-isoquinolin-5-il)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-pirrole-2,5-diona



A uma solução de 2-(6-cloro-3-dimetilaminometil-isoquinolin-5-il)-acetamida (47 mg, 0,17 mmol) e éster metílico do ácido (1-metil-1H-indol-3-il)-oxo-acético (56 mg, 0,26 mmol) em THF anidro adicionou-se gota a gota uma solução de t-BuOK 1 M em THF (1,8 mL) em atmosfera de árgon a 0°C. A mistura reaccional vermelha escura resultante foi agitada durante 1,5 h a 0°C, desactivada com uma solução

aquosa saturada de NH_4Cl solução e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a pressão reduzida. A purificação por cromatografia em coluna "flash" (gel de sílica, EtOAc/água/ácido acético 7:1:1) deu o composto em epígrafe como o seu sal acetato (61 mg, 0,12 mmol, 70%). MS (ES^+): 445 ($\text{M}(\text{C}_{25}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2)+\text{H})^+$.

Preparação de 2-(6-cloro-3-dimetilaminometil-isoquinolin-5-il)-acetamida

Uma solução de éster metílico do ácido (6-cloro-3-dimetilaminometil-isoquinolin-5-il)-acético (515 mg, 1,76 mmol) numa mistura de metanol (10 mL) e amoníaco líquido (10 mL) foi agitada durante 16 h num autoclave a 70°C . Após evaporação cuidadosa do amoníaco, o restante solvente foi evaporado em vácuo para dar o composto em epígrafe como um sólido castanho (410 mg, 1,48 mmol, 84 %). MS (ES^+): 278 ($\text{M}(\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{35}\text{ClN}_3\text{O})+\text{H})^+$.

Preparação do éster metílico do ácido (6-cloro-3-dimetilaminometil-isoquinolin-5-il)-acético

A uma solução de éster metílico do ácido (3-bromometil-6-cloro-isoquinolin-5-il)-acético (500 mg, 1,52 mmol) em THF (50 mL) adicionou-se uma solução de dimetilamina a 50% em THF (20 mL). A mistura reaccional foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente, seguida pela

remoção dos solventes em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna "flash" (gel de sílica, gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0 até 95:5) para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo (445 mg, 1,52 mmol, 100 %). MS (ES^+): 293 ($\text{M}(\text{C}_{15}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2)+\text{H})^+$.

Preparação do éster metílico do ácido (3-bromometil-6-cloro-isoquinolin-5-il)-acético

A uma solução de éster metílico do ácido (6-cloro-3-metil-isoquinolin-5-il)-acético (1,9 g, 7,63 mmol) em tetraclorometano (190 mL) adicionou-se N-bromossuccinimida (1,36 g, 7,63 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 40°C durante 1 h com irradiação simultânea por uma lâmpada de UV de 300 W, filtrada e o filtrado concentrado em vácuo. O produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna "flash" (gel de sílica, ciclohexano/EtOAc 80:20) para dar o composto em epígrafe como um pó branco (1,00 g, 3,05 mmol, 40 %). MS (ES^+): 328 ($\text{M}(\text{C}_{13}\text{H}_{11}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClNO}_2)+\text{H})^+$.

Preparação do éster metílico do ácido (6cloro-3-metil-isoquinolin-5-il)-acético

A uma solução de 6-cloro-3-metil-5-(2,2,2-tricloro-etil)isoquinolina (3,3 g, 10,7 mmol) em metanol anidro (64 mL) adicionou-se uma solução de NaOMe a 30% em metanol (9,6 mL) em atmosfera de árgon. A solução castanha resultante foi aquecida durante 3 h a 70°C. Após arrefecimento a

0°C, H₂SO₄ concentrado (5,7 mL) foi cuidadosamente adicionado e a mistura reaccional resultante foi aquecida durante 1 h a 70°C. Após arrefecimento a mistura reaccional foi tornada básica (pH = 9) com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída três vezes com éter dietílico. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a pressão reduzida para dar um sólido castanho. A purificação por cromatografia em coluna "flash" (gel de sílica, ciclo-hexano/acetato de etilo 70:30) deu o composto em epígrafe como um pó castanho (1,91 g, 7,63 mmol, 70 %). MS (ES⁺): 250 (M(C₁₃H₁₂³⁵ClNO₂H)+H)⁺.

Preparação de 6-cloro-3-metil-5-(2,2,2-tricloroetil)-isoquinolina

A uma suspensão de CuCl₂.2H₂O (5,96 g, 35,0 mmol) em acetonitrilo (175 mL) adicionou-se nitrito de t-butilo (5,97 mL, 43,7 mmol) e 1,1-dicloroetano (35,0 mL, 437 mmol) a 0°C em atmosfera de árgon. Após agitação durante 5 minutos, uma suspensão de 6-cloro-3-metil-5-aminoisoquinolina (5,62 g, 29,2 mmol) em acetonitrilo (175 mL) foi adicionada gota a gota a 0°C. A mistura reaccional foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente, seguida pela remoção dos voláteis em vácuo. O resíduo foi partilhado entre uma solução saturada de NH₄Cl e EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a pressão reduzida para dar um sólido castanho. A purificação por cromatografia em coluna "flash" (gel de sílica, ciclo-hexano/acetato de etilo 70:30) deu o composto em epígrafe como um pó castanho (1,91 g, 7,63 mmol, 70 %).

tografia em coluna "flash" (gel de sílica, ciclo-hexano/EtOAc 50:50) deu o composto em epígrafe como um pó amarelo escuro (3,3 g, 10,7 mmol, 37 %). MS (ES^+): 308 ($\text{M}(\text{C}_{12}\text{H}_9^{35}\text{Cl}_4\text{N})+\text{H})^+$.

Preparação de 6-cloro-3-metil-5-aminoisoquinolina

A uma solução de 6-cloro-3-metil-5-nitroisoquinolina (8,00 g, 36 mmol) em metanol (200 mL) adicionou-se pó de ferro (6,68 g, 119 mmol), seguido pela adição cuidadosa de uma solução aquosa concentrada de HCl (18 mL). A mistura reaccional resultante foi aquecida durante 1 h a 50°C e concentrada a pressão reduzida utilizando um evaporador rotativo. O resíduo foi dissolvido em água e basificado (pH = 9) utilizando uma solução aquosa de amoníaco a 25%. A suspensão castanha resultante foi extraída duas vezes com acetato de etilo e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a pressão reduzida para dar o composto em epígrafe como um sólido castanho (6,09 g, 31,6 mmol, 88%). MS (ES^+): 193 ($\text{M}(\text{C}_{10}\text{H}_9^{35}\text{ClN}_2)+\text{H})^+$.

Preparação de 6-cloro-3-metil-5-nitroisoquinolina

A uma solução de 6-cloro-3-metilisoquinolina (10,0 g, 57,5 mmol) em H_2SO_4 concentrado (100 mL) adicionou-se gota a gota durante 10 min uma solução de KNO_3 (6,05 g, 60 mmol) em H_2SO_4 concentrado (50 mL) a 5°C. Tomou-se

cuidado para que a temperatura da mistura reaccional não subisse acima de 10°C. A mistura reaccional foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente, vertida em gelo (200 g) e tornada básica (pH = 10) com uma solução aquosa de amoníaco a 33%. Formou-se um precipitado amarelo escuro, que foi separado por filtração, muito bem lavado com água e retomado em diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e seca em vácuo para dar um sólido castanho pálido. A recristalização de diclorometano/pentano deu o composto em epígrafe como cristais castanhos pálidos (9,2, 41,4 mmol, 72%). MS (ES⁺): 223 (M(C₁₀H₇³⁵ClN₂O₂)+H)⁺.

Preparação de 6-cloro-3-metilisoquinolina

Durante 10 min adicionou-se (4-cloro-benzil)-[2,2-dimetoxi-1-metil-et-(Z)-ilideno]-amina (120 g, 0,496 mol) gota a gota a ácido polifosfórico (1000 g) a 130°C. A mistura reaccional resultante foi aquecida durante 3 h a 140°C. Após arrefecimento abaixo de 100°C a mistura reaccional foi vertida em gelo (1 kg) e neutralizada (pH = 7) com uma solução aquosa de amoníaco a 33%. Tomou-se cuidado para que a temperatura não subisse acima de 35°C por adição de mais gelo. A mistura reaccional foi extraída com diclorometano (3 x 1 L) e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a pressão reduzida para dar um óleo preto. O produto em bruto foi purificado por destilação bolbo-a-bolbo (105-110°C, 2 mbar) para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor

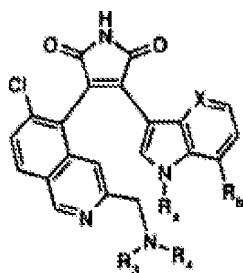
que cristalizou em repouso (66,7 g, 0,375 mol, 76%). MS (ES^+): 178 ($\text{M}(\text{C}_{10}\text{H}_8^{35}\text{ClN})+\text{H})^+$.

Preparação de (4-cloro-benzil)-[2,2-dimetoxi-1-metil-et-(Z)-ilideno]-amina

Num balão de fundo redondo com três tubuladuras equipado com uma trapa de Dean Stark e condensador de refluxo, aqueceu-se uma solução de 4-clorobenzilamina (97,3 g, 0,687 mol) e 1,1-dimetoxi-propan-2-ona (89,5 g, 0,758 mol) em tolueno (300 mL) durante 3 h a refluxo. A mistura reaccional foi arrefecida e o solvente removido em vácuo para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo pálido (166 g, 0,687 mol, 100%). MS (ES^+): 242 ($\text{M}(\text{C}_{12}\text{H}_{16}^{35}\text{ClNO}_2)+\text{H})^+$. MS (ES^+): 242 ($\text{M}+\text{H})^+$.

Exemplos de referência 146-150

Seguindo os procedimentos do Exemplo 145, mas por utilização dos materiais de partida apropriados, podem ser obtidos os compostos de fórmula E em que R_a , R_b , R_3 , R_4 e X são como indicados na Tabela 5 adiante, e R_c e R_d é H.

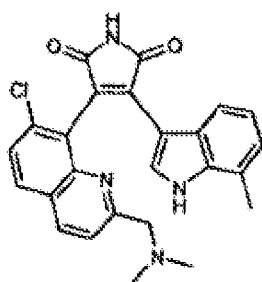


E

Tabela 5

	R ₃	R ₄	R _a	R _b	X	MS
146.	CH ₃	CH ₃	H	H	CH	MH ⁺ 431
147.	CH ₃	CH ₃	H	H	N	MH ⁺ 432
148.	H	-CH ₂ CHCH ₂ -	H	H	CH	MH ⁺ 443
149.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	H	CH	MH ⁺ 457
150.	H	-CH ₂ CHCH ₂ -	H	CH ₃	CH	MH ⁺ 457

Exemplo 151: 3-(7-Cloro-2-dimetilaminometil-quinolin-8-il)-4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirrole-2,5-diona



Adicionou-se terc-butoxido de potássio (1,0 M em THF, 0,60 mL, 0,60 mmol, 3,0 equiv) à temperatura ambiente em atmosfera de árgon a uma solução de éster metílico do ácido (7-metil-1H-indol-3-il)-oxo-acético (65 mg, 0,30 mmol, 1,5 equiv) e de 2-(7-cloro-2-dimetilaminometil-quinolin-8-il)-acetamida (55 mg, 0,20 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (2,0 mL, seco sobre crivos moleculares). A mistura reaccional foi agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente. Foi depois diluída com EtOAc e vertida numa solução aquosa saturada de NH₄Cl. Após três extracções com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. A purificação do resíduo por HPLC preparativa deu o composto

em epígrafe (64 mg, 58%) como o seu sal trifluoroacetato. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11,90 (s largo, 1H), 11,18 (s, 1H), 9,72 (s largo, 1H), 8,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,33 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,69 (s largo, 6H), 2,38 (s, 3H). MS (ES^+): 445,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparação de 2-(7-cloro-2-dimetilaminometil-quinolin-8-il)-acetamida

Adicionou-se formamida (118 mg, 2,62 mmol, 3,35 equiv) a uma solução de éster etílico do ácido (7-cloro-2-dimetilaminometil-quinolin-8-il)-acético (240 mg, 0,78 mmol) em N,N -dimetilformamida (1,0 mL). A solução foi aquecida a 105°C, e depois adicionou-se metóxido de sódio (5,4 M em MeOH, 0,14 mL, 0,78 mmol, 1,0 equiv) gota a gota ao longo de 20 minutos. Após 1 hora, a mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com água, e extraída com EtOAc e CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. A purificação do resíduo através de cromatografia "flash" (gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 96:4 até 60:40) deu o composto em epígrafe (161 mg, 74%) como um sólido branco. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 8,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,41 (s largo, 1H), 6,88 (s

largo, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,21 (s, 6H). MS (ES⁺): 278,3 (M+H)⁺.

Preparação do éster etílico do ácido (7-cloro-2-dimetilaminometil-quinolin-8-il)-acético

Adicionou-se dimetilamina (solução 5,6 M em EtOH, 0,27 mL, 1,54 mmol, 1,5 equiv) a uma solução de éster etílico do ácido (7-cloro-2-formil-quinolin-8-il)-acético (285 mg, 1,03 mmol) em THF anidro (5 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. Adicionou-se uma solução de NaCNBH₃ (77 mg, 1,23 mmol, 1,2 equiv) em metanol (2 mL), imediatamente seguida pela adição de ácido acético (308 mg, 5,13 mmol, 5,0 equiv). Após 5 minutos à temperatura ambiente, a análise por TLC indicou conversão completa. A mistura reaccional foi diluída com água, ajustada para pH = 8 com solução aquosa concentrada de NaHCO₃, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH 99:1 até 90:10) para dar o composto em epígrafe (245 mg, 78%) como um sólido incolor. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 8,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,08 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,50 (s, 6H), 1,16 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ES⁺): 307,3 (M+H)⁺.

Preparação do éster etílico do ácido (7-cloro-2-formil-quinolin-8-il)-acético

Adicionou-se ácido selenioso (193 mg, 1,50 mmol, 1,1 equiv) a uma solução de éster etílico do ácido (7-cloro-2-metil-quinolin-8-il)-acético em dioxano (12 mL). A mistura reaccional foi aquecida a 100°C. Após 20 e 40 minutos, adicionou-se mais porções de ácido selenioso (88 mg cada) e continuou-se o aquecimento durante um total de 90 minutos. Após arrefecimento, a mistura reaccional foi diluída com água, filtrada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia "flash" (gradiente de hexano/EtOAc 100:0 até 80:20) para dar o composto em epígrafe (292 mg, 77%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,18 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,22 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ES⁺): 278,2 (M+H)⁺.

Preparação do éster etílico do ácido (7-cloro-2-metil-quinolin-8-il)-acético

Dissolveu-se éster terc-butílico do ácido (7-cloro-2-metil-quinolin-8-il)-acético (650 mg, 2,23 mmol) em etanol (13 mL) saturado com HCl gasoso. A solução foi aquecida a 90°C durante 10 minutos. Após arrefecimento, os

voláteis foram removidos em vácuo, e o resíduo foi purificado através de cromatografia "flash" (gradiente de hexano: EtOAc 95:5 até 80:20) para dar o composto em epígrafe (372 mg, 63%) como um sólido amarelo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 4,52 (s, 2H), 4,19 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ES^+): 264,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparação do éster terc-butílico do ácido (7-cloro-2-metil-quinolin-8-il)-acético

Adicionou-se terc-butil-lítio (1,6 M em hexano, 5,3 mL, 8,52 mmol, 1,5 equiv) a -78°C em atmosfera de argon a uma solução desgaseificada de hexametil dissilazida (1,38 g, 8,52 mmol, 1,5 equiv) em tolueno (16 mL). Após agitação a -78°C durante 15 minutos e à temperatura ambiente durante 15 minutos, adicionou-se $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (156 mg, 0,17 mmol, 0,03 equiv) e (2'-diciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina (141 mg, 0,36 mmol, 0,063 equiv). Após agitação à temperatura ambiente durante 10 minutos, a mistura reaccional foi arrefecida a -10°C e tratada gota a gota com éster terc-butílico do ácido acético (858 mg, 7,38 mmol, 1,3 equiv). Após agitação durante 10 minutos a -10°C , adicionou-se éster 7-cloro-2-metil-quinolin-8-ílico do ácido trifluoro-metanossulfónico (1,85 g, 5,68 mmol) numa porção, e o banho de arrefecimento foi retirado. A temperatura da mistura reaccional subiu para 29°C dentro dos 30 minutos seguintes. Após 40 minutos, a análise por

TLC indicou a formação de produtos secundários indesejados (e.g. éster terc-butílico do ácido 4-(7-cloro-2-metil-quinolin-8-il)-3-oxo-butírico). A mistura reaccional foi diluída com água, filtrada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia "flash" (gradiente de tolueno/EtOAc 100:0 a 95:5) para dar o composto em epígrafe (662 mg, 40%) como um óleo amarelo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,98 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). MS (ES⁺): 292,2 (M+H)⁺.

Preparação do éster 7-cloro-2-metil-quinolin-8-ílico do ácido trifluoro-metanossulfónico

Adicionou-se 2,6-lutidina (4,43 g, 41,32 mmol, 2,5 equiv) à temperatura ambiente em atmosfera de argon a uma solução de 7-cloro-2-metil-quinolin-8-ol (3,20 g, 16,53 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (65 mL). A 0°C, adicionou-se anidrido trifluorometanossulfónico (5,60 g, 19,83 mmol, 1,2 equiv) gota a gota, e a solução resultante foi agitada a 0°C durante 10 minutos. A mistura reaccional foi diluída com água e a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia "flash" (gradiente de hexano/EtOAc 100:0 a

80:20) para dar o composto em epígrafe (1,86 g, 35%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H). MS (ES^+): 326 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparação de 7-cloro-2-metil-quinolin-8-ol

Dissolveu-se ácido 7-cloro-8-hidroxi-2-metil-quinolino-5-sulfônico (5,50 g, 20,09 mmol) em acético (30 mL) e ácido sulfúrico (3 mL), e a solução resultante foi aquecida a 130°C durante 72 horas. Por arrefecimento, a mistura reaccional foi diluída com água (300 mL) e neutralizada pela adição de NaHCO_3 sólido. A fase aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia "flash" (gradiente de hexano/EtOAc 95:5 até 70:30) para dar o composto em epígrafe (3,20 g, 82%) como um sólido amarelo. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 10,6-10,1 (largo, 1H), 8,30 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H). MS (ES^-): 192,2 ($\text{M}-\text{H}^-$).

Preparação do ácido 7-cloro-8-hidroxi-2-metil-quinolino-5-sulfônico

Adicionou-se ácido 8-hidroxi-2-metil-quinolino-5-sulfônico (14,0 g, 58,52 mmol) a uma solução de hidróxido

de potássio (9,20 g, 164 mmol, 2,8 equiv) em água (136 mL) para formar uma solução amarela. Adicionou-se uma solução aquosa de hipoclorito de sódio (13%, 136 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 90 minutos. Por diluição com água (300 mL), a mistura foi filtrada através de amberlite IR-120 (H^+). Após lavagem da coluna com água (2 litros), o eluente foi concentrado (até ~200 mL) e diluído com acetona (300 mL). O precipitado foi separado por filtração e lavado com acetona para dar o composto em epígrafe (5,51 g, 34%). 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 8,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,58 (s, 3H). MS (ES^-): 274 ($M-H$) $^-$.

Preparação do ácido 8-hidroxi-2-metil-quinolino-5-sulfônico

Adicionou-se ácido sulfúrico fumante (18-24% de SO_3 , 20 mL) a uma solução de 2-metil-quinolin-8-ol (10 g, 62,8 mmol) em ácido sulfúrico concentrado (40 mL). Após aquecimento a 65°C durante 2 horas, a mistura reaccional foi vertida em 200 g de gelo picado. A suspensão foi diluída com acetona (60 mL) e agitada durante 10 minutos, após o que os sólidos foram separados por filtração. Após lavagem com acetona (3 x 60 mL) e secagem em alto vácuo, o composto em epígrafe (14,13 g, 94%) foi obtido como um sólido ligeiramente amarelado. 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 9,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H). MS (ES^+): 240,2 ($M+H$) $^+$.

Exemplos de referência 152-164

Seguindo os procedimentos do Exemplo 151, mas por utilização dos materiais de partida apropriados, pode obter-se os compostos de fórmula F em que R_a , R_b , R_1 , R_2 e R_3 são como indicado na Tabela 6 adiante e R_c , R_d , e R_e é H.

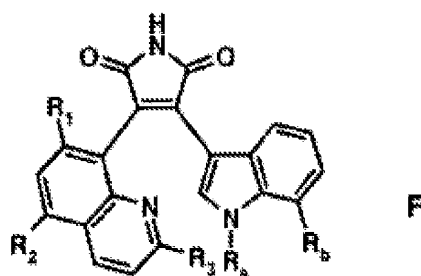
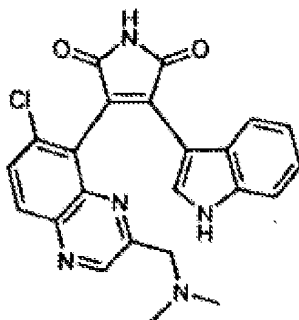


Tabela 6

	R_1	R_2	R_3	R_4	R_b	MS
152.	H	Cl	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	H	MH^+ 445
153.	Cl	Cl	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	H	MH^+ 480
154.	H	Cl	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	H	MH^+ 431
155.	OH	H	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	H	MH^+ 461
156.	Cl	Cl	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	H	MH^+ 466
157.	H	Cl	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	CH_3	MH^+ 445
158.	OH	Cl	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	CH_3	MH^+ 461
159.	Cl	Cl	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	CH_3	MH^+ 480
160.	OH	H	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	H	MH^+ 427
161.	OH	H	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	H	MH^+ 413
162.	Cl	H	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	H	MH^+ 431
163.	Cl	H	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	H	MH^+ 445
164.	H	H	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	CH_3	MH^+ 411

Exemplo de referência 165: 3-(6-Cloro-3-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrole-2,5-diona



Adicionou-se terc-butoxido de potássio (1,0 M em THF, 0,86 mL, 0,86 mmol, 4,0 equiv) à temperatura ambiente em atmosfera de árgon a uma solução de éster metílico do ácido (1H-indol-3-il)-oxo-acético (66 mg, 0,32 mmol, 1,5 equiv) e 2-(6-cloro-3-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)-acetamida (60 mg, 0,22 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (3,0 mL, seco sobre crivos moleculares). A mistura reaccional foi agitada durante 15 minutos à temperatura ambiente. Foi depois diluída com EtOAc e vertida numa solução aquosa saturada de NH_4Cl . Após três extracções com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. A purificação do resíduo através de HPLC preparativa via deu o composto em epígrafe (32 mg, 27%) e 3-(3-dimetilaminometil-6-hidroxi-quinoxalin-5-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrole-2,5-diona (14 mg, 12%) como os seus sais trifluoroacetato. Dados para 3-(6-cloro-3-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrole-2,5-diona: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11,97 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,06-8,04 (m, 2H), 7,35 (d, J =

8,0 Hz, 1H), 6,96 (dt, $J = 7,6 / 1,0$ Hz, 1H), 6,49 (dt, $J = 8,1 / 1,0$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,66 (s, 6H). MS (ES^+): 432,2 ($M+H$)⁺. Dados para 3-(3-dimetilaminometil-6-hidroxi-quinoxalin-5-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrole-2,5-diona: 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 11,80$ (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,93 (dt, $J = 7,6 / 0,9$ Hz, 1H), 6,48 (dt, $J = 8,1 / 1,0$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 8,3$ Hz), 4,58 (s, 2H), 2,67 (s, 6H). MS (ES^+): 414,3 ($M+H$)⁺.

Preparação de 2-(6-cloro-3-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)-acetamida

Adicionou-se uma solução de hidróxido de lítio (28 mg, 1,16 mmol, 1,2 equiv) em água (2 mL) a uma solução de éster metílico do ácido (6-cloro-3-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)-acético (283 mg, 0,96 mmol) em dioxano (6 mL). Após 1 hora a 50°C, adicionou-se outra porção de hidróxido de lítio (28 mg em 1 mL de água) e continuou-se o aquecimento a 50°C durante outra hora. Os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi utilizado directamente no passo seguinte. MS (ES^+): 280,2 ($M+H$)⁺.

Adicionou-se ácido clorídrico (4 M em dioxano, 8 gotas) a uma solução do ácido (6-cloro-3-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)-acético acima referido em N,N-dimetil-formamida (3 mL). Adicionou-se uma solução de carbonil

diimidazole (188 mg, 1,16 mmol, 1,2 equiv) em N,N-dimetilformamida (5 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se amoníaco aquoso concentrado (25%, 10 mL) e após 10 minutos à temperatura ambiente, os voláteis foram removidos em vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia "flash" (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH 95:5 até 70:30) para dar o composto em epígrafe (180 mg, 67%) como uma espuma. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 9,02 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (s largo, 1H), 6,98 (s largo, 1H), 4,7-4,5 (largo, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,78 (s largo, 6H). MS (ES⁺): 279,2 (M+H)⁺.

Preparação de éster metílico do ácido (6-cloro-3-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)-acético

Adicionou-se dimetilamina (solução 5,6 M em EtOH, 1,0 mL, 5,6 mmol, 1,5 equiv) a uma solução de éster metílico do ácido (6-cloro-3-formil-quinoxalin-5-il)-acético (966 mg, 3,65 mmol) em THF anidro (23 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. Adicionou-se uma solução de NaCNBH₃ (275 mg, 4,37 mmol, 1,2 equiv) em metanol (6 mL), imediatamente seguida pela adição de ácido acético (1,10 g, 18,25 mmol, 5,0 equiv). Após 5 minutos à temperatura ambiente, a análise por TLC mostrou conversão completa. A mistura reaccional foi diluída com água, ajustada para pH = 8 com solução aquosa concentrada de NaHCO₃ e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na₂SO₄,

filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia "flash" (gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1 até 90:10) para dar o composto em epígrafe (303 mg, 28%) como um sólido incolor e o éster metílico do ácido (6-cloro-2-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)-acético regio-isomérico (48 mg, 5%). Dados para o éster metílico do ácido (6-cloro-3-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)-acético: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9,13 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,80 (s, 6H). MS (ES^+): 294,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Dados para o éster metílico do ácido (6-cloro-2-dimetilaminometil-quinoxalin-5-il)-acético: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9,30 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,34 (s, 6H). MS (ES^+): 294,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparação do éster metílico do ácido (6-cloro-3-formil-quinoxalin-5-il)-acético

Adicionou-se ácido selenioso (645 mg, 5,00 mmol, 1,1 equiv) a uma solução de éster metílico do ácido (6-cloro-3-metil-quinoxalin-5-il)-acético em dioxano (30 mL). A mistura reaccional foi aquecida a 100°C. Após 60 minutos, adicionou-se mais uma porção de ácido selenioso (645 mg) e continuou-se o aquecimento durante mais 60 minutos. Após arrefecimento, a mistura reaccional foi diluída com água, filtrada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado através de

cromatografia "flash" (gradiente de hexano/EtOAc 100:0 até 80:20) para dar o composto em epígrafe (966 mg, 81%). MS (ES^+): 264 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Preparação do éster metílico do ácido (6-cloro-3-metil-quinoxalin-5-il)-acético

Adicionou-se NaOMe (5,4 M em MeOH, 8,3 mL, 44,71 mmol, 4,5 equiv) à temperatura ambiente a uma solução de 7-cloro-2-metil-8-(2,2,2-tricloro-etil)-quinoxalina (3,08 g, 9,94 mmol) em metanol (24 mL). A mistura reaccional foi aquecida a 70°C durante 3 horas. Após arrefecimento a 0°C, adicionou-se ácido sulfúrico (4,7 mL) dissolvido em metanol (20 mL) e a mistura reaccional foi aquecida a 70°C durante uma hora. Após arrefecimento e diluição com EtOAc e H₂O, a mistura foi filtrada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia "flash" (gradiente de hexano/EtOAc 100:0 até 70:30) para dar o composto em epígrafe (1,14 g, 46%) como um sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,70 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,74 (s, 3H). MS (ES^+): 251,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Preparação de 7-cloro-2-metil-8-(2,2,2-tricloro-etil)-quinoxalina

Adicionou-se di-hidrato de cloreto de estanho(II) (21,7 g, 96,12 mmol, 5,4 equiv) à temperatura ambiente a

uma solução de 7-cloro-2-metil-8-nitro-quinoxalina (3,98 g, 17,80 mmol) numa mistura de EtOAc (56 mL) e etanol (28 mL). Após 40 minutos a 80°C, a mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com água gelada, filtrada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa concentrada de NaHCO₃ e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo para dar 6-cloro-3-metil-quinoxalin-5-ilamina, que foi utilizada na transformação seguinte sem purificação. MS (ES⁺): 194,2 (M+H)⁺.

Adicionou-se nitrito de terc-butilo (2,74 g, 26,60 mmol, 1,5 equiv) a uma suspensão de cloreto de cobre(II) (2,86 g, 21,28 mmol, 1,2 equiv) em acetonitrilo anidro (25 mL). Adicionou-se 1,1-dicloroeteno (25,8 g, 266 mmol, 15 equiv) e uma solução de 6-cloro-3-metil-quinoxalin-5-ilamina (3,43 g, 17,74 mmol) em acetonitrilo anidro (16 mL). Após 4 horas à temperatura ambiente, adicionou-se solução aquosa concentrada de NH₄Cl e EtOAc. A mistura foi filtrada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia "flash" (gradiente de hexano/EtOAc 100:0 até 90:10) para dar o composto em epígrafe (3,08 g, 56%) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,71 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,77 (s, 3H). MS (ES⁺): 310 (M+H)⁺.

Preparação de 7-cloro-2-metil-8-nitro-quinoxalina

À temperatura ambiente, adicionou-se 2-oxo-propionaldeído (solução aquosa a 40%, 3,03 mL, 20,15 mmol, 1,0 equiv) a uma solução de 4-cloro-3-nitro-benzeno-1,2-diamina (3,78 g, 20,15 mmol) em THF (600 mL) e HCl aquoso (5 N, 9,5 mL). A mistura foi aquecida a 65°C durante 10 minutos, depois foi concentrada até aproximadamente 200 mL e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa diluída de NaHCO₃ e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia "flash" (gradiente de hexano/EtOAc 9:1 até 7:3) para dar o composto em epígrafe (3,86 g, 81%, mistura 92:8 de 7-cloro-2-metil-8-nitro-quinoxalina e 6-cloro-2-metil-5-nitro-quinoxalina). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,81 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H). MS (ES⁺): 224 (M+H)⁺.

Preparação de 4-cloro-3-nitro-benzeno-1,2-diamina

À temperatura ambiente, adicionou-se uma solução aquosa de ácido iodídrico (48%, 25 mL) a uma solução de 5-cloro-4-nitro-benzo[1,2,5]selenadiazole (8,14 g, 31,01 mmol) em ácido clorídrico aquoso concentrado (76 mL). Após 2 horas à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução aquosa de NaHSO₃ a 5% (150 mL) e a mistura foi agitada

durante 15 minutos. A 0°C, adicionou-se solução aquosa concentrada de NaOH até o valor do pH atingir 8. A mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo para dar o composto em epígrafe (4,98 g, 86%), que foi utilizado na transformação seguinte sem purificação adicional. ¹H NMR (400 MHz, d₆-acetona): δ = 6,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,12 (s largo, 2H), 4,78 (s largo, 2H). MS (ES⁻): 186,2 (M-H)⁻.

Preparação de 5-cloro-4-nitro-benzo[1,2,5]selenadiazole

A 0-5°C, adicionou-se uma solução aquosa de HNO₃ a 65% (6,5 g, 103,5 mmol, 3,3 equiv) a uma solução de 5-cloro-benzo[1,2,5]selenadiazole (6,82 g, 31,35 mmol; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 7,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 10,2/1,4 Hz, 1H)) em ácido sulfúrico (95-97%, 100 mL). Após 2 horas a 5°C, a mistura reaccional foi vertida em água gelada e o precipitado foi separado por filtração. O sólido foi lavado com água e seco em alto vácuo para dar o composto em epígrafe (8,14 g, 99%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

Exemplos de referência 166-168

Seguindo os procedimentos do Exemplo 165, mas por utilização dos materiais de partida apropriados, pode

obter-se os compostos de fórmula G em que R_a , R_1 , R_2 e R_3 são como indicado na Tabela 7 adiante e R_c , R_d , e R_e é H.

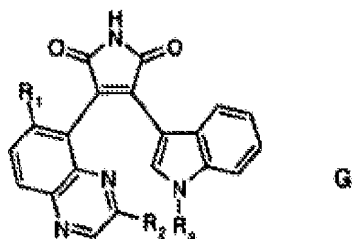
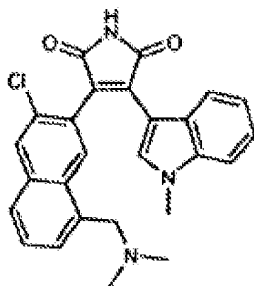


Tabela 7

	R_1	R_2	R_a	MS
166.	OH	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	$\text{MH}^+ 414$
167.	OH	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	$\text{MH}^+ 428$
168.	Cl	$-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	$\text{MH}^+ 446$

**Exemplo de referência 169: 3-(3-cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-pirro-
le-2,5-diona**



Adicionou-se terc-butoxido de potássio (1,0 M em THF, 0,26 mL, 0,26 mmol, 3,0 equiv) à temperatura ambiente em atmosfera de árgon a uma solução de éster metílico do ácido (1-metil-1H-indol-3-il)-oxo-acético (24 mg, 0,11 mmol, 1,3 equiv) e de 2-(3-cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-acetamida em bruto (24 mg) em tetra-hidrofurano anidro (2,5 mL, seco sobre crivos molecular). A mistura

reaccional foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. Foi depois diluída com EtOAc e vertida numa solução aquosa saturada de NH_4Cl . Após três extracções com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. A purificação do resíduo através de HPLC preparativa deu o composto em epígrafe (4,9 mg, 4% para dois passos) como o seu sal trifluoroacetato. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11,20 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,85-4,65 (d largo, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,85 (s largo, 3H), 2,76 (s largo, 3H). MS (ES^+): 444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparação de 2-(3-cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-acetamida

Adicionou-se cloreto de paládio(II) (4,3 mg, 0,024 mmol, 0,1 equiv) e acetamida (60 mg, 1,0 mmol, 4,2 equiv) a uma solução de (3-cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-acetonitrilo em THF (0,75 mL) e água (0,25 mL). Após 18 horas à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi adsorvida em gel de sílica, concentrada até à secura e purificada através de duas colunas "flash". Uma vez que a purificação em gel de sílica não removeu a acetamida que não reagiu, a mistura resultante foi utilizada directamente no passo seguinte. MS (ES^+): 277 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparação de (3-cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-acetonitrilo

Adicionou-se trietilamina (0,12 mL, 0,87 mmol, 2,0 equiv) a uma solução de (3-cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-metanol (109 mg, 0,44 mmol) em CH_2Cl_2 (1,5 mL). A -25°C , adicionou-se então solução de cloreto de metanossulfonilo (0,05 mL, 0,66 mmol, 1,5 equiv) em CH_2Cl_2 (1,5 mL) gota a gota. Após 15 minutos a 0°C , adicionou-se água fria (4°C , 10 mL) e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas. O mesilato em bruto foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (2 mL) e tratado a 0°C com cianeto de potássio (39 mg, 0,60 mmol, 1,0 equiv). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, até a análise por TLC mostrar conversão completa. Após diluição com água (50 mL), a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. A purificação através de cromatografia "flash" (hexano/EtOAc 100:0 até 80:20) deu o composto em epígrafe (54 mg, 48%, mistura de 2 regioisômeros). Os regioisômeros puderam ser separados por HPLC preparativa. Dados para (3-cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-acetonitrilo: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,20 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4/6,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,78 (s, 6H). MS (ES^+): 259 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparação de (3-cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-metanol

Adicionou-se hidreto de diisobutilalumínio (1 M em THF, 4,2 mL, 4,1 mmol, 9,0 equiv) a uma solução de éster etílico do ácido 3-cloro-8-dimetilaminometil-naftaleno-carboxílico (133 mg, 0,46 mmol) em 3,2 mL de THF anidro a 0°C. Após 15 minutos a 0°C, a análise por TLC mostrou a conversão completa do material de partida. Adicionou-se água (30 mL) e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. A purificação através de cromatografia "flash" (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH 97:3 até 90:10) deu o composto em epígrafe (109 mg, 96%, mistura de 2 regioisômeros) como um óleo incolor. Dados para (3-cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-metanol: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,36 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,1/1,9 Hz, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,45 (s, 6H). MS (ES⁺): 250 (M+H)⁺.

Preparação do éster etílico do ácido 3-cloro-8-dimetilaminometil-naftaleno-carboxílico

Adicionou-se uma solução de dimetilamina (5,6 M em EtOH, 0,36 mL, 2,0 mmol, 1,5 equiv) a uma solução de éster etílico do ácido 3-cloro-8-formil-naftaleno-carboxílico (350 mg, 1,33 mmol) em THF (6,5 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 16 horas,

adicionou-se uma solução de cianoboro-hidreto de sódio (101 mg, 1,6 mmol, 1,2 equiv) em MeOH (3,0 mL) e ácido acético (0,38 mL, 6,7 mmol, 5,0 equiv) e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Após diluição com água (75 mL), a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (total de 400 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa concentrada de NaHCO_3 , secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia "flash" (gradiente de hexano/EtOAc 100:0 até 1:2) para dar o composto em epígrafe (133 mg, 34%) como uma mistura de regioisômeros, que puderam ser separados para fins analíticos. Éster etílico do ácido 3-cloro-8-dimetilaminometil-naftaleno-carboxílico: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,72 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 4,42 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,97 (s largo, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES^+): 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Éster etílico do ácido 3-cloro-5-dimetilaminometil-naftaleno-carboxílico: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,39 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES^+): 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparação do éster etílico do ácido 3-cloro-8-formil-naftaleno-1-carboxílico

Adicionou-se $\text{NaH}_2\text{PO}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (2,12 g, 20,02 mmol, 8,0 equiv) e níquel de Raney (1,50 g) à temperatura ambiente a uma solução de éster etílico do ácido 3-cloro-8-

ciano-naftaleno-2-carboxílico (0,65 g, 2,50 mmol) em piri-dina (16 mL)/AcOH (8 mL)/H₂O (8 mL). A mistura heterogênea foi aquecida a 125°C durante 2 horas. Após arrefecimento e remoção por filtração do catalisador níquel de Raney, a mistura reaccional foi diluída com água (100 mL). Após extracção com EtOAc (2 x 400 mL), as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 50 mL), secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia "flash" (gradiente de hexano/EtOAc 100:0 até 90:10) para dar o composto em epígrafe (350 mg, 53%, mistura inseparável 1:1,5 de regioisômeros A:B) como um sólido branco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,35 (s, 1H do isômero B), 10,33 (s, 1H do isômero A), 9,70 (s, 1H do isômero B), 9,41 (s, 1H do isômero A), 8,39 (s, 1H do isômero A), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H do isômero A), 8,08 (dd, J = 7,1/1,2 Hz, 1H do isômero B), 8,04-8,01 (m, 1H do isômero A + 1H do isômero B), 7,99 (1H do isômero B), 7,77-7,70 (m, 1H do isômero A + 1H do isômero B), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2H do isômero B), 4,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H do isômero A), 1,46 (t, J = 7,1 Hz, 3H do isômero B), 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3H do isômero A). MS (ES⁺): 263 (M+H)⁺.

Preparação do éster etílico do ácido 3-cloro-8-ciano-naftaleno-2-carboxílico

Adicionou-se Zn(CN)₂ (1,50 g, 12,80 mmol, 2,0 equiv) e Pd(PPh₃)₄ (296 mg, 0,26 mmol, 0,04 equiv) à temperatura ambiente em atmosfera de argon a uma solução

desgaseificada de éster etílico do ácido 3-cloro-8-trifluorometanossulfoniloxy-naftaleno-2-carboxílico (2,45 g, 6,40 mmol) em N,N-dimetilformamida (25 mL). A mistura foi aquecida a 125°C. Após 30 minutos, a análise por TLC mostrou conversão completa. Após arrefecimento, adicionou-se água e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. A purificação através de cromatografia "flash" (gradiente de hexano/EtOAc 100:0 até 90:10) deu o composto em epígrafe (1,43 g, 86%, mistura 1:1,3 de regioisômeros A:B) como um sólido branco. Para fins analíticos, os regioisômeros puderam ser separados por cromatografia em gel de sílica cuidadosa. Regioisômero A:¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,41 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13 (d largo, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,1/1,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,3/7,3 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 260 (M+H)⁺. Regioisômero B:¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,65 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 7,4/1,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,3/7,4 Hz, 1H), 4,49 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,46 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ES⁺): 260 (M+H)⁺.

Preparação do éster etílico do ácido 3-cloro-8-trifluorometanossulfoniloxy-naftaleno-2-carboxílico

Adicionou-se anidrido trifluorometanossulfônico (2,46 g, 8,73 mmol, 1,2 equiv) a -20°C em atmosfera de

árgon a uma solução de éster etílico do ácido 3-cloro-8-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico (1,82 g, 7,28 mmol) em piridina (55 mL). Após 1 hora a 0°C, adicionou-se mais uma porção de anidrido trifluorometanossulfônico (2,46 g, 8,73 mmol, 1,2 equiv) e continuou-se a agitação a 0°C durante mais 1,5 horas. Adicionou-se cuidadosamente água fria (4°C, 100 mL) e a mistura reaccional foi extraída com EtOAc (1 litro no total). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa concentrada de NH₄Cl e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. A purificação através de cromatografia "flash" (gradiente lento de hexano/EtOAc 100:0 até 90:10) deu o composto em epígrafe (2,45 g, 88%, mistura 1:1,3 inseparável de regioisómeros A:B) como um óleo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,56 (s, 1H do isómero B), 8,40 (s, 1H do isómero A), 8,12 (s, 1H do isómero A), 8,01 (s, 1H do isómero B), 7,93-7,91 (m, 1H do isómero A), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H do isómero B), 7,62-7,51 (m, 2H do isómero A + 2H do isómero B), 4,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H do isómero A + 2H do isómero B), 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3H do isómero A + 3H do isómero B). ¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -73,02. MS (ES⁺): 383 (M+H)⁺.

Preparação do éster etílico do ácido 3-cloro-8-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico

Adicionou-se iodeto de tetrabutilamónio (3,74 g, 10,12 mmol, 1,3 equiv) a uma solução de éster etílico do ácido 3-cloro-8-metoxi-naftaleno-2-carboxílico (2,06 g,

7,79 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (39 mL). Após arrefecimento a -78°C , adicionou-se BCl_3 (solução 1 M em CH_2Cl_2 , 19,46 mL, 19,46 mmol, 2,5 equiv) gota a gota. A mistura reaccional foi agitada a -78°C durante 30 minutos e depois deixada aquecer até à temperatura ambiente. Após 2 horas à temperatura ambiente, adicionou-se lentamente água fria (4°C , 40 mL) e a mistura resultante foi agitada vigorosamente durante 30 minutos antes de ser extraída com EtOAc (800 mL no total). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa concentrada de NaHCO_3 (100 mL) e solução aquosa concentrada de NH_4Cl (100 mL), secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. A purificação através de cromatografia "flash" (gradiente de hexano/EtOAc 100:0 até 6:4) deu o composto em epígrafe (1,84 g, 95%, mistura 1:1,3 inseparável de regioisómeros A:B) como um sólido ligeiramente amarelo. ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 10,69 (s largo, 1H do isómero B), 10,55 (s largo, 1H do isómero A), 8,60 (s, 1H do isómero B), 8,35 (s, 1H do isómero A), 8,16 (s, 1H do isómero A), 8,06 (s, 1H do isómero B), 7,55-7,36 (m, 2H do isómero A + 2H do isómero B), 7,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H do isómero A), 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H do isómero B), 4,36 (q, J = 7,1 Hz, 2H do isómero A + 2H do isómero B), 1,37-1,33 (m, 3H do isómero A + 3H do isómero B). MS (ES^+): 251 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparação do éster etílico do ácido 3-cloro-8-metoxi-naftaleno2-carboxílico

Adicionou-se uma solução de NaNO_2 (884 mg, 12,81 mmol, 1,45 equiv) em água (20 mL) gota a gota a 0°C a uma

solução de éster etílico do ácido 3-amino-8-metoxi-naftaleno-2-carboxílico (2,165 g, 8,83 mol) em HCl aquoso a 18% (50 mL). Depois de ser agitada durante 30 minutos a 0°C, esta mistura foi adicionada gota a gota a -20°C a uma solução Cu(I)Cl (2,62 g, 26,50 mmol, 3,0 equiv) preparada de fresco em HCl aquoso concentrado (90 mL). Após 1 hora a -10°C e 1 hora à TA, adicionou-se cuidadosamente NaHCO₃ sólido à mistura reaccional até o pH ser >7,0. Após diluição com água (200 mL), a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 litros no total). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (300 mL) e solução aquosa concentrada de NH₄Cl (100 mL), secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. A purificação através de cromatografia "flash" (gradiente de hexano/EtOAc 10:0 até 9:1) deu o composto em epígrafe (1,36 g, 58%, mistura 1:1 inseparável de regioisômeros A:B) como um óleo ligeiramente amarelo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,76 (s, 1H do isômero A/B), 8,31 (s, 1H do isômero A/B), 7,85 (s, 1H do isômero A/B), 7,50-7,40 (m, 3H do isômero A/B), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H do isômero A/B), 6,90 (dd, J = 6,6/2,0 Hz, 1H do isômero A/B), 6,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H do isômero A/B), 4,44 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,01 (s, 3H do isômero A/B), 4,00 (s, 3H do isômero A/B), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H do isômero A/B), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H do isômero A/B). MS (ES⁺): 265 (M+H)⁺.

Preparação do éster etílico do ácido 3-amino-8-metoxi-naftaleno-2-carboxílico

Adicionou-se paládio sobre carvão (10%, 1,281 g,

1,204 mol, 0,1 equiv) em atmosfera de árgon a uma solução de éster etílico do ácido 8-metoxi-3-nitro-naftaleno-2-carboxílico (3,313 g, 12,04 mmol) em EtOH (50 mL). A atmosfera foi substituída por hidrogénio gasoso e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas (balão de hidrogénio). A atmosfera foi novamente mudada para árgon, o catalisador foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado em vácuo para dar o composto em epígrafe (2,820 g, 96%, mistura inseparável 1:1,15 de regioisómeros A:B) de pureza adequada para utilização directa na transformação seguinte. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,88 (s, 1H do isómero B), 8,44 (s, 1H do isómero A), 7,36 (s, 1H do isómero A), 7,32-7,26 (m, 1H do isómero A + 1H do isómero B), 6,91 (s, 1H do isómero B), 6,73 (d, J = 7,4 Hz, 1H do isómero A), 6,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H do isómero B), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H do isómero B), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H do isómero A), 3,97 (s, 3H do isómero B), 3,96 (s, 3H do isómero A), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H do isómero B), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H do isómero A). MS (ES^+): 246 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparação do éster etílico do ácido 8-metoxi-3-nitro-naftaleno-2-carboxílico

Adicionou-se uma solução de éster etílico do ácido 3-nitro-propiónico (16,25 g, 110,45 mmol, 4,0 equiv) em EtOH (150 mL) a 0°C em atmosfera de árgon a uma solução preparada de fresco de sódio (2,54 g, 110,45 mmol, 4,0 equiv) em EtOH (110 mL). Após 15 minutos, adicionou-se uma

solução de 3-metoxi-benzeno-1,2-dicarbaldeído (4,53 g, 27,61 mmol) em EtOH (150 mL) a 0°C. A mistura reaccional foi aquecida até à temperatura ambiente e após 40 minutos a análise por TLC mostrou conversão completa. Adicionou-se cuidadosamente HCl aquoso 2 N (55 mL, 4 equiv) a 0°C e a mistura foi extraída com EtOAc (1,5 litros no total). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa concentrada de NH₄Cl (200 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (400 mL), secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia "flash" (gradiente de tolueno/hexano 5:5 até 10:0) para dar o composto em epígrafe (0,942 g, 12%, mistura 1:1,15 inseparável de regioisómeros A:B) como um óleo amarelo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,87 (s, 1H do isómero A), 8,69 (s, 1H do isómero B), 8,33 (s, 1H do isómero B), 8,15 (s, 1H do isómero A), 7,64-7,59 (m, 1H do isómero A + 1H do isómero B), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H do isómero B), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H do isómero A), 7,02 (d, J = 6,5 Hz, 1H do isómero B), 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H do isómero A), 4,42 (q, J = 7,3 Hz, 2H do isómero A), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H do isómero B), 4,04 (s, 3H do isómero A), 4,03 (s, 3H do isómero B), 1,38 (t, J = 6,3 Hz, 3H do isómero A + 3H do isómero B). MS (ES⁺): 276 (M+H)⁺.

Preparação de 3-metoxi-benzene-1,2-dicarbaldeído

Adicionou-se uma solução de DMSO (63,35 g, 810,8 mmol, 4,4 equiv) em CH₂Cl₂ (190 mL) lentamente a -78°C em atmosfera de árgon a uma solução de cloreto de oxalilo

(51,46 g, 405,4 mmol, 2,2 equiv) em CH_2Cl_2 (600 mL). Adicionou-se gota a gota uma solução de (2-hidroximetil-6-metoxi-fenil)-metanol (30,97 g, 184,3 mmol) em CH_2Cl_2 (250 mL), enquanto se mantinha a temperatura da mistura reaccional abaixo de -68°C . 90 minutos depois de completada a adição, adicionou-se lentamente trietilamina (335,65 g, 3,317 mol, 18 equiv) a -78°C . A mistura reaccional foi aquecida até à temperatura ambiente ao longo de 2 horas, altura em que a análise por TLC mostrou conversão completa. Adicionou-se água (500 mL) e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 (4 litros no total). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. A purificação do resíduo através de cromatografia "flash" (gradiente de hexano/EtOAc 100:0 até 0:100) deu 28,78 g de um sólido cor de laranja acastanhado, que foi recristalizado de CH_2Cl_2 /hexano para dar uma primeira colheita de composto em epígrafe puro (sólido castanho, 9,68 g). A purificação adicional das águas mães através de cromatografia "flash" e recristalização deu mais 7,95 g de composto em epígrafe puro (total: 17,63 g, 58%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10,64 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,5/0,9 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H). MS (ES^+): 165 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparação de (2-hidroximetil-6-metoxi-fenil)-metanol

Adicionou-se uma solução de 7-metoxi-3H-isobenzofuran-1-ona (16,65 g, 101,4 mmol) em THF anidro (200 mL)

à temperatura ambiente em atmosfera de árgon a uma solução preparada de fresco de LiAlH_4 (7,70 g, 202,8 mmol, 2,0 equiv) em THF (100 mL). Após 30 minutos à temperatura ambiente, a análise por TLC mostrou conversão completa. A mistura reaccional foi arrefecida a 0°C e adicionou-se água gota a gota até cessar a libertação de gás. Adicionou-se água (500 mL) e CH_2Cl_2 (500 mL) para formar uma suspensão branca. Após filtração, o filtrado foi extraído com CH_2Cl_2 (4 litros no total). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo para dar o composto em epígrafe (15,34 g, 90%) com pureza adequada para utilização directa na transformação seguinte. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,27 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H); 4,72 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,8-2,6 (s largo, 2H). MS (ES^+): 169 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparação do 7-metoxi-3H-isobenzofuran-1-ona

Adicionou-se boro-hidreto de sódio sólido (14,02 g, 370,5 mmol, 1,75 equiv) em porções a uma solução de N,N-dietil-2-formil-6-metoxi-benzamida (49,81 g, 211,7 mmol) em metanol (800 mL) a 0°C . Depois de completada a adição, continuou-se a agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, até a análise por TLC indicar o consumo completo de material de partida. A mistura reaccional foi arrefecida a 0°C e adicionou-se cuidadosamente HCl aquoso 6 N (134 mL). A solução foi aquecida a 90°C durante 90 minutos. Após arrefecimento, os voláteis foram removidos em vácuo. O

resíduo foi retomado em água (500 mL) e extraído quatro vezes com EtOAc (1,6 litros no total). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 100 mL), secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em vácuo para dar o composto em epígrafe (33,92 g, 98%) com pureza adequada para utilização directa na transformação seguinte. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,98 (s, 3H). MS (ES⁺): 165 (M+H)⁺.

Preparação de N,N-dietil-2-formil-6-metoxi-benzamida

Adicionou-se sec-butil-lítio (99,6 mL, 1,3 M em ciclo-hexano, 129,45 mmol, 1,3 equiv) gota a gota a -78°C a uma solução de N,N,N',N'-tetrametil-etano-1,2-diamina (15,04 g, 129,45 mmol, 1,3 equiv) em THF anidro (400 mL) em atmosfera de árgon. Após 30 minutos a -78°C, adicionou-se uma solução de N,N-dietil-2-metoxi-benzamida (20,64 g, 99,58 mmol) em THF (100 mL) gota a gota durante 50 minutos. Após 2 horas a -78°C, adicionou-se N,N-dimetilformamida (8,74 g, 119,49 mmol, 1,2 equiv) gota a gota. 30 minutos depois de completada a adição, a análise por TLC mostrou conversão completa. Adicionou-se cuidadosamente HCl aquoso 6 N (90 mL) a 0°C. Após a separação de fases, a fase aquosa foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2 x 100 mL), secas sobre Na₂SO₄, filtradas e

concentradas em vácuo para dar o composto em epígrafe (24,71 g, quant.) com pureza adequada para utilização directa na transformação seguinte. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9,99 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 6,6/1,0 Hz, 1H), 7,46 (t, 7,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3/1,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 1H), 3,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H). MS (ES^+): 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Preparação de N,N-dietil-2-metoxi-benzamida

Adicionou-se N,N-dimetilformamida (0,52 mL, 6,70 mmol, 0,034 equiv) gota a gota a uma solução de ácido 2-metoxi-benzóico (30,0 g, 197,2 mmol) em cloreto de tionilo (200 mL) à temperatura ambiente em atmosfera de árgon. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 45 minutos. Os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi azeotropado com tolueno (2 x 100 mL). O cloreto de ácido foi dissolvido em THF anidro (220 mL), arrefecido a 0°C e adicionou-se dietilamina (105 mL, 1,01 mol, 5,1 equiv) gota a gota. A suspensão foi agitada a 0°C durante 10 minutos, quando a análise por TLC mostrou conversão completa. A mistura reaccional foi diluída com água (50 mL) e extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (100 mL) e solução aquosa concentrada de NH_4Cl (50 mL), secas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em vácuo. A purificação do resíduo através de cromatografia "flash" (gradiente de hexano/EtOAc 6:4 até 3:7) deu o composto em epígrafe (40,87 g, quant.). ^1H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ = 7,31 (ddd, J = 9,0/7,3/1,7 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 7,1 Hz/1,5 Hz, 1H), 6,95 (dt, J = 7,5/1,0 Hz, 1H), 6,89 (d largo, J = 8,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,62-3,48 (m largo, 2H), 3,13 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 208 (M+H)⁺.

Exemplos 170-177

Seguindo os procedimentos do Exemplo 169, mas por utilização dos materiais de partida apropriados, pode obter-se os compostos de fórmula H em que R_a, R_b, R₁, R₂, R₃ e R₄ são como indicados na Tabela 8 adiante, e R_c, R_d e R_e é H.

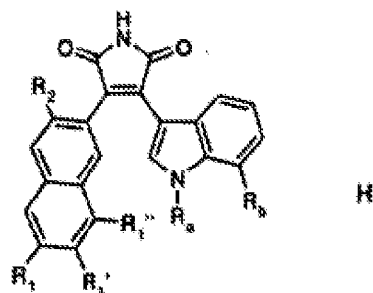
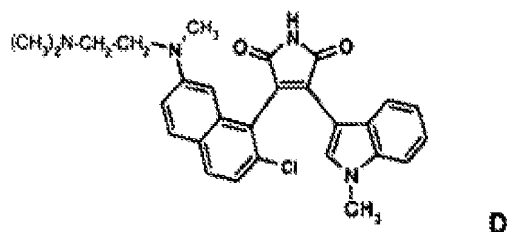


Tabela 8

	R ₂	R ₁	R _{1'}	R _{1''}	R _a	R _b	MS
170.	H	-CH ₂ NH ₂	H	H	CH ₃	H	MH ⁺ 382
171.	H	H	H	-CH ₂ NH ₂	CH ₃	H	MH ⁺ 382
172.	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	H	MH ⁺ 430
173.	Cl	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	MH ⁺ 430
174.	Cl	-	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	MH ⁺ 444
175.	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	MH ⁺ 444
176.	Cl	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	MH ⁺ 444
177.	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H	MH ⁺ 444

Exemplo de referência 178

Seguindo os procedimentos do Exemplo 1, mas por utilização dos materiais de partida apropriados, pode obter-se o composto de fórmula D. MH⁺ 487.



Os compostos da invenção, *i.e.* de fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc) e (III), em forma livre ou em forma de sal farmacologicamente aceitável, apresentam propriedades farmacológicas valiosas, *e.g.* inibindo Proteína Quinase C (PKC), *e.g.* isoformas de PKC tais como actividade α , β , δ , ϵ , η ou θ , em particular as isoformas α e $\beta\epsilon$, inibindo a activação e proliferação das células T, *e.g.* por inibição da produção pelas células T ou citocinas, *e.g.* IL-2, por inibição da resposta proliferativa de células T a citocinas, *e.g.* IL-2, *e.g.* como indicado em ensaios *in vitro* e *in vivo* e estão portanto indicados para terapêutica.

A. In vitro**1. Ensaio de proteína quinase C**

Os compostos da invenção são testados quanto à sua actividade em diferentes isoformas de PKC de acordo com

o método seguinte. O ensaio é realizado em placas de microtitulação brancas com 384 poços de fundo transparente de superfície não ligante. A mistura reaccional (25 μ L) contém 1,5 μ M de um substrato aceitador tridecapéptido que imita a sequência do pseudo substrato de PKC α com a substituição Ala $\rightarrow$ Ser, 33 P-ATP 10 μ M, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ 10 mM, CaCl_2 0,2 mM, PKC numa concentração de proteínas que varia de 25 a 400 ng/mL (dependendo do isotipo utilizado), vesículas lipídicas (contendo fosfatidilserina a 30% molar, DAG a 5% molar e fosfatidilcolina a 65% molar) a uma concentração final de lípidos de 0,5 mM, em tampão Tris-HCl 20 mM pH 7,4 + BSA a 0,1%. A incubação é realizada durante 60 min à temperatura ambiente. A reacção é parada por adição de 50 μ L de mistura de paragem (EDTA 100 mM, ATP 200 μ M, Triton X-1000 a 0,1%, 0,375 mg/poço de contas de SPA revestidas com estreptavidina em soro fisiológico tamponado com fosfato sem Ca, Mg. Após 10 min de incubação à temperatura ambiente, a suspensão é centrifugada durante 10 min a 300 g. A radioactividade incorporada é medida num contador Trilux durante 1 min. A determinação da IC_{50} é realizada de forma rotineira por incubação de uma diluição em série de inibidor em concentrações na gama entre 1-1000 μ M. Os valores da IC_{50} são calculados a partir do gráfico por ajustamento à curva com o software XL fit[®].

2. Ensaio da proteína quinase C θ

Utiliza-se PKC θ recombinante humana nas condições de ensaio descritas acima. Neste ensaio, os compostos da invenção inibem a PKC θ com uma $\text{IC}_{50} \leq 1$ μ M.

3. Ensaio da proteína quinase C α

PKC α recombinante humana foi obtida de Oxford Biomedical Research e é utilizada nas condições de ensaio descritas na Secção A.1 acima. Neste ensaio, os compostos da invenção inibem PKC α com uma IC₅₀ <1 μ M. Por exemplo, o composto do exemplo 20 inibe PKC α com uma IC₅₀ de 28 nM; o composto do exemplo 37 com uma IC₅₀ de 3 nM, o composto do exemplo 38 com uma IC₅₀ de 9 nM.

4. Ensaio da proteína quinase C β 1

PKC α 1 recombinante humana foi obtida de Oxford Biomedical Research e é utilizada nas condições de ensaio descritas na Secção A.1 acima. Neste ensaio, os compostos da invenção inibem PKC β 1 com uma IC₅₀ $\leq$ 1 μ M. Por exemplo, o composto do exemplo 20 inibe PKC α com uma IC₅₀ de 12,4 nM; o composto do exemplo 136 com uma IC₅₀ de 51 nM; o composto do exemplo 146 com uma IC₅₀ de 25nM; o composto do exemplo 163 com uma IC₅₀ de 41 nM.

5. Ensaio da proteína quinase C δ

PKC δ recombinante humana foi obtida de Oxford Biomedical Research e é utilizada nas condições de ensaio descritas na Secção A.1 acima. Neste ensaio, os compostos da invenção inibem PKC δ com uma IC₅₀ $\leq$ 1 μ M.

6. Ensaio da proteína quinase C ϵ

PKC ϵ recombinante humana foi obtida de Oxford Biomedical Research e é utilizada nas condições de ensaio descritas na Secção A.1 acima. Neste ensaio, os compostos de fórmula (I), (II) e (III) inibem PKC ϵ com uma IC₅₀ $\leq$ 1 μ M.

7. Ensaio da proteína quinase C η

PKC η recombinante humana foi obtida de PanVera e é utilizada nas condições de ensaio descritas na Secção A.1 acima. Neste ensaio, os compostos da invenção inibem a PKC η com uma IC₅₀ $\leq$ 1 μ M.

8. Ensaio de co-estimulação com CD28

O ensaio é realizado com células Jurkat transfectadas com uma construção do gene promotor/repórter da interleucina-2 humana tal como descrito por Baumann G. et al. em *Transplant. Proc.* 1992; 24:43-8, estando o gene repórter da β -galactosidase substituído pelo gene da luciferase (de Wet J., et al., *Mol. Cell Biol.* 1987, 7(2), 725-737). As células são estimuladas por anticorpos acoplados a uma fase sólida ou miristato acetato de forbol (PMA) e o ionóforo de Ca⁺⁺ ionomicina como a seguir. Para a estimulação mediada por anticorpos placas de microtitulação Microlite TM1 (Dynatech) são revestidas com 3 μ g/mL de anticorpos anti-IgG Fc de murganho de cabra (Jackson) em 55 μ L de soro fisiológico tamponado com fosfato (PBS) por poço durante três horas à TA. As placas são bloqueadas após

remoção dos anticorpos por incubação com albumina de soro de bovino (BSA) a 2% em PBS (300 µL por poço) durante 2 horas à TA. Após lavagem três vezes com 300 µL de PBS por poço, adiciona-se 10 ng/mL de anticorpos anti-receptores das células T (WT31, Becton & Dickinson) e 300 ng/mL de anticorpos anti-CD28 (15E8) em 50 µL de BSA a 2%/PBS como anticorpos estimuladores e incuba-se de um dia para o outro a 4°C. Finalmente as placas são lavadas três vezes com 300 µL de PBS por poço. São preparadas diluições em série de setenta e três vezes dos compostos de teste em duplicado em meio de ensaio (RPMI 1640/soro fetal de vitelo a 10% (FCS) contendo 2-mercaptoetanol 50 µM, 100 unidades/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina) em placas separadas, misturadas com células Jurkat transfectadas (clone K22 290_H23) e incubadas durante 30 minutos a 37°C em 5% de CO₂. 100 µL desta mistura contendo 1x10⁵ células são depois transferidos para as placas de ensaio revestidas com anticorpos. Em paralelo 100 µL são incubados com PMA a 40 ng/mL e ionomicina 2 µM. Após incubação durante 5,5 horas a 37°C em 5% de CO₂, o nível de luciferase é determinado por medição da bioluminescência. As placas são centrifugadas durante 10 min a 500 g e o sobrenadante é removido sacudindo-o. Adiciona-se tampão de lise contendo Tris-fosfato 25 mM, pH 7,8, DDT 2 mM, ácido 1,2-diaminociclohexano-N,N,N',N-tetraacético 2 mM, glicerol a 10% (v/v) e Triton X-100 a 1% (v/v) (20 µL por poço). As placas são incubadas à TA durante 10 minutos com agitação constante. A actividade de luciferase é avaliada com um leitor de bioluminescência (Labsystem, Helsínquia, Finlândia) após adição automática de 50 µL por poço de

tampão da reacção de luciferase contendo Tricina 20 mM, $(\text{MgCO}_3)_4\text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 1,07 mM, MgSO_4 2,67 mM, EDTA 0,1 mM, DTT 33,3 mM, coenzima A 270 μM , luciferina 470 μM (Chemie Brunschwig AG), ATP 530 μM , pH 7,8. O tempo de latência é 0,5 segundos, o tempo de medição total é 1 ou 2 segundos. Os valores de controlo baixos são unidades de luz de células anti-receptores de células T ou estimuladas por PMA, os controlos altos são de células anti-receptores de células T/anti-CD-28 ou estimuladas por PMA/ionomicina sem qualquer amostra de teste. Os controlos baixos são subtraídos de todos os valores. A inibição obtida na presença de um composto de teste é calculada como percentagem de inibição do controlo alto. A concentração dos compostos de teste resultante em 50% de inibição (IC_{50}) é determinada a partir das curvas de resposta à dose. Neste ensaio, os compostos da invenção inibem as células Jurkat estimuladas por anti-receptores de células T/anti-CD28 e PMA/ionomicina com uma $\text{IC}_{50} \leq 1 \mu\text{M}$.

9. Reacção alogénica de linfócitos mistos (MLR)

A MLR a dois factores é realizada de acordo com procedimentos correntes (*J. Immunol. Methods*, 1973, 2, 279 e Meo T. et al., *Immunological Methods*, New York, Academic Press, 1979, 227-39). Resumidamente, células de baço de murganhos CBA e BALB/c ($1,6 \times 10^5$ células de cada estirpe por poço em placas de microtitulação de cultura de tecidos com fundo plano, $3,2 \times 10^5$ no total) são incubadas em meio RPMI contendo 10% de FCS, 100 U/mL de penicilina, 100 $\mu\text{g/mL}$ de estreptomicina (Gibco BRL, Basileia, Suíça), 50 μM de 2-

mercaptoetanol (Fluka, Buchs, Suíça) e compostos diluídos em série. São efectuados, por composto de teste, sete passos de diluição de três vezes em duplicado. Após quatro dias de incubação adiciona-se 1 μ C de ^3H -timidina. As células são colhidas depois de um período adicional de cinco horas de incubação e a ^3H -timidina incorporada é determinada de acordo com procedimentos correntes. Os valores de fundo (controlo baixo) da MLR são a proliferação de células de BALB/c só. Os controlos baixos são subtraídos de todos os valores. Os controlos altos sem qualquer amostra são considerados como 100% de proliferação. A percentagem de inibição pelas amostras é calculada, e são determinadas as concentrações necessárias para 50% de inibição (valores da IC_{50}).

Resultados

Os ensaios utilizados estão aqui descritos acima.

As razões do valor da IC_{50} de PKC β para o valor da IC_{50} de PKC α , do valor da IC_{50} de PKC δ para o valor da IC_{50} de PKC α , do valor da IC_{50} de PKC δ para o valor da IC_{50} de PKC α , do valor da IC_{50} de PKC ϵ para o valor da IC_{50} de PKC α , do valor da IC_{50} de PKC ϵ para o valor da IC_{50} de PKC α , do valor da IC_{50} de PKC θ para o valor da IC_{50} de PKC α , do valor da IC_{50} determinado pelo ensaio da MLR e para o valor da IC_{50} determinado pelo ensaio de BM, obtidos para alguns dos compostos da invenção estão indicados na Tabela 11.

Os ensaios de PKC α , β , δ , ε e θ , ensaios de MLR e BM são como aqui descritos acima.

Tabela 11

Exemplo	β/α	δ/α	ε/α	η/α	θ/α	BM/MLR
(1)	0,5	7,1	19,4	39,3	2,9	41,3
(7)	0,4	28,0	>28,3	>28,3	13,6	12,2
(18)	0,3	5,8	6,6	22,4	2,0	6,0
(20)	0,4	30,6	>35,7	>35,7	14,2	>10
(23)	1,4	67,8	>88,5	>88,5	26,1	17,6
(31)	2,1	90,6	133,2	>145	25,4	>63,3

Os compostos da invenção preferencialmente apresentam uma selectividade de pelo menos 10 vezes, mais preferencialmente 20 vezes, mais preferencialmente ainda 100 vezes para as PKC α e β , e opcionalmente θ , em relação a uma ou mais das outras isoformas de PKC, e.g. em relação a uma ou mais isoformas de PKC seleccionadas de δ , ε , η e θ , preferencialmente em relação à isoforma de PKC δ , mais preferencialmente em relação às isoformas de ε e η , e ainda mais preferencialmente em relação às isoformas de PKC δ , ε e η .

A selectividade para as isoformas α , β ou θ de PKC em relação a uma ou mais das outras isoformas de PKC pode ser medida por comparação da IC₅₀ do composto para a PCK α , β ou θ com a IC₅₀ do composto para as outras isoformas de PKC, e.g. δ , ε , η . Preferencialmente, a selectividade pode ser determinada por cálculo da razão da IC₅₀ do composto para as isoformas de PCK δ , ε ou η para a IC₅₀ do composto

para a PCK α , β ou θ . Os valores da IC_{50} podem ser obtidos, por exemplo, de acordo com o ensaio de PKC descrito adiante.

Os compostos preferidos da invenção apresentam um valor da IC_{50} para as PCK α e β , e opcionalmente θ , de ≤ 1 μ M, preferencialmente ≤ 10 nM no ensaio aqui mencionado acima.

B. *In vivo*

Transplantação do coração de rato

Combinação de estirpes utilizada: machos Lewis (haplotipo RT^1) e BN (haplotipo RT^1). Os animais são anestesiados utilizando isoflurano por inalação. Após a heparinização do rato doador através da veia cava inferior abdominal com dessangramento através da aorta, o peito é aberto e o coração arrefecido rapidamente. A aorta é ligada e dividida distal em relação ao primeiro ramo e o tronco braquiocefálico é dividido na primeira bifurcação. A artéria pulmonar esquerda é ligada e dividida e o lado direito dividido mas deixado aberto. Todos os outros vasos são libertados por dissecação, ligados e divididos e o coração do doador é retirado para soro fisiológico gelado. O recipiente é preparado por dissecação e pinçagem cruzada da aorta abdominal infrarrenal e veia cava. O enxerto é implantado como anastomoses termino-laterais, utilizando sutura monofilamento 10/0, entre o tronco braquicefálico do doador e a aorta do recipiente e a artéria pulmonar direita

do doador para a veia cava do recipiente. As pinças são retiradas, o enxerto seguro retroabdominalmente, o conteúdo abdominal lavado com soro fisiológico morno e o animal é fechado e deixado recuperar sob uma lâmpada de aquecimento. A sobrevivência do enxerto é monitorizada por apalpação diária do batimento do coração do doador através da parede abdominal. A rejeição é considerada como sendo completa quando para o batimento cardíaco. Obtém-se aumentos da sobrevivência dos enxertos em animais tratados com um composto da invenção administrado oralmente numa dose diária de 1 a 30 mg/kg bid.

Modelo do enxerto contra o hospedeiro

Células de baço (2×10^7) de ratos Wistar/F são injectadas subcutaneamente na almofada plantar traseira direita de ratos híbridos (Wistar/F x Fischer 344J) F_1 . A almofada plantar esquerda é deixada sem tratamento. Os animais são tratados com os compostos de teste em 4 dias consecutivos (0-3). Os nódulos linfáticos popliteais são removidos no dia 7 e são determinadas as diferenças de peso entre dois nódulos linfáticos correspondentes. Os resultados são expressos como a inibição do aumento dos nódulos linfáticos (dada em percentagem) comparando as diferenças de peso dos nódulos linfáticos nos grupos experimentais como as diferenças de peso entre os correspondentes nódulos linfáticos de um grupo de animais deixados sem tratamento com um composto de teste.

Os compostos da invenção são, portanto, úteis no

tratamento e/ou prevenção de doenças ou patologias mediadas por linfócitos T e/ou PKC, e.g. rejeição aguda ou crónica de alo- ou xeno-enxertos de órgãos ou tecidos, doenças do enxerto contra o hospedeiro, aterosclerose, oclusão vascular devida a lesão vascular tal como angioplastia, restenose, obesidade, síndrome X, intolerância à glucose, síndrome do ovário poliquístico, hipertensão, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crónica, doenças do SNC tais como doença de Alzheimer ou esclerose lateral amiotrófica, cancro, doenças infecciosas tais como SIDA, choque séptico ou síndrome do esforço respiratório no adulto, isquémia/lesão de reperfusão e.g. enfarte do miocárdio, acidente vascular, isquémia do intestino, insuficiência renal ou choque hemorrágico, ou choque traumático, e.g. lesão cerebral traumática. Os compostos da invenção também são úteis no tratamento e/ou prevenção de doenças ou patologias inflamatórias agudas ou crónicas mediadas por células T ou doenças autoimunes e.g. artrite reumatóide, osteoartrite, lupus eritematoso sistémico, tiroidite de Hashimoto, esclerose múltipla, miastenia grave, diabetes de tipo I ou II e as doenças a elas associadas, doenças respiratórias tais como asma ou lesão pulmonar inflamatória, lesão hepática inflamatória, lesão glomerular inflamatória, manifestações cutâneas de patologias ou doenças mediadas imunologicamente, doenças da pele inflamatórias e hiperproliferativas (tais como psoríase, dermatite atópica, dermatite alérgica de contacto, dermatite de contacto irritante, e outras dermatites eczematosas, dermatite seborreica), doenças

inflamatórias dos olhos, e.g. síndrome de Sjogren, queratoconjuntivite ou uveíte, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn ou colite ulcerosa. Para as utilizações acima referidas a dosagem necessária vai, é claro, variar dependendo do modo de administração, da doença específica a ser tratada e do efeito desejado. Em geral, resultados satisfatórios são indicados como sendo obtidos sistemicamente a doses diárias de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg/kg de peso corporal. Uma dosagem diária indicada num mamífero maior, e.g. seres humanos, está na gama de cerca de 0,5 mg a cerca de 2000 mg, administrada convenientemente, por exemplo, em doses divididas até quatro vezes por dia ou em forma retard.

Os compostos da invenção também são úteis no tratamento e/ou prevenção de doenças e patologias cardiovasculares, e.g. hipertensão, isquémia cardiovascular, ou para melhorar a função cardíaca após isquémia.

Os compostos da invenção também são úteis no tratamento e/ou prevenção de doenças e patologias oculares, e.g. envolvendo inflamação e neovascularização.

Os compostos da invenção podem ser administrados por qualquer via convencional, em particular entericamente, e.g. oralmente, e.g. na forma de comprimidos ou cápsulas, ou parentericamente, e.g. na forma de soluções ou suspensões injectáveis, topicamente, e.g. na forma de loções, geles, pomadas ou cremes, ou numa forma nasal ou de supo-

sitórios. As composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável em associação com pelo menos um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável podem ser fabricadas de modo convencional por mistura com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. As formas de dosagem unitárias para administração oral contêm, por exemplo, de cerca de 0,1 mg a cerca de 500 mg de substância activa.

A administração tópica é e.g. na pele. Outra forma de administração tópica é no olho.

Os compostos da invenção podem ser administrados em forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável e.g. tal como indicado acima. Esses sais podem ser preparados de modo convencional e apresentam a mesma ordem de actividade do que os compostos livres.

De acordo com a descrição anterior, a presente memória descritiva proporciona ou, quando se enquadra nas reivindicações, inclui como uma forma de realização da invenção:

1.1 Um método para prevenção ou tratamento de patologias ou doenças mediadas por linfócitos T e/ou PKC, e.g. tal como indicado acima, num indivíduo necessitado desse tratamento, método esse que compreende a administração ao referido indivíduo uma quantidade eficaz de um

composto da invenção, e.g. um inibidor selectivo de PKC α e β , e opcionalmente θ , ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

1.2 Um método para prevenção ou tratamento de rejeição de transplante aguda ou crónica ou doenças inflamatórias ou autoimunes mediadas por células T e.g. tal como indicado acima, num indivíduo necessitado desse tratamento, método esse que compreende a administração ao referido indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto da invenção, e.g. um inibidor selectivo de PKC α e β , e opcionalmente θ , ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

1.3 Um método para prevenção ou tratamento de doenças e patologias cardiovasculares, e.g. hipertensão, isquémia cardiovascular, ou para melhorar a função cardíaca após isquémia; num indivíduo necessitado desse tratamento, método esse que compreende a administração ao referido indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto da invenção, e.g. um inibidor selectivo de PKC α e β , e opcionalmente θ , ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

1.4 Um método para prevenção ou tratamento de doenças e patologias oculares, e.g. envolvendo inflamação e neovascularização, e.g. tal como indicado acima, num indivíduo necessitado desse tratamento, método esse que compreende a administração ao referido indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto da invenção, e.g. um inibidor selectivo de PKC α e β , e opcionalmente θ , ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

2. Um composto da invenção, e.g. um inibidor selectivo de PKC α e β , e opcionalmente θ , em forma livre ou numa forma de sal farmaceuticamente aceitável para utilização como um fármaco, e.g. em qualquer dos métodos indicados em 1.1 a 1.4 acima.

3. Uma composição farmacêutica, e.g. para utilização em qualquer dos métodos como em 1.1 a 1.4 acima, compreendendo um composto da invenção, e.g. um inibidor selectivo de PKC α e β , e opcionalmente θ , em forma livre ou numa forma de sal farmaceuticamente aceitável em associação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

4. Um composto da invenção, e.g. um inibidor selectivo de PKC α e β , e opcionalmente θ , ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para utilização na preparação de uma composição farmacêutica para utilização em qualquer dos métodos como 1.1 a 1.4 acima.

Os compostos da invenção ou de outro modo descritos podem ser administrados como o único ingrediente activo ou conjuntamente com outros fármacos em regimes de imunomodulação ou outros agentes anti-inflamatórios e.g. para o tratamento ou prevenção de rejeição aguda ou crónica de alo- ou xeno-enxertos ou doenças inflamatórias ou autoimunes. Por exemplo, podem ser utilizados em associação com ciclosporinas, ou ascomicinas ou os seus análogos ou

derivados imunossupressores, e.g. ciclosporina A, ISA Tx247, FK-506, ABT-281, ASM 981; um inibidor de mTOR, e.g. rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, CC1779, ABT578, ou um rapálogo, e.g. AP23573, AP23464, AP23675, AP23841, TAFA-93, biolimus 7 ou biolimus 9, etc.; corticosteróides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; um agonista dos receptores EDG tendo propriedades de aceleração do retorno de linfócitos, e.g. FTY720 ou um seu análogo; leflunomide ou os seus análogos; mizoribina; ácido micofenólico ou um seu sal, e.g. o sal de sódio; micofenolato mofetil; 15-desoxispergualina ou os seus análogos; anticorpos monoclonais imunossupressores, e.g., anticorpos monoclonais para receptores de leucócitos, e.g., MHC, CD2, CD3, CD4, CD11a/CD18, CD7, CD25, CD27, B7, CD40, CD45, CD58, CD137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB ou os seus ligandos, e.g. CD154; ou outros compostos imunomoduladores, e.g. uma molécula de ligação recombinante tendo pelo menos uma porção do domínio extracelular de CTLA4 ou um seu mutante, e.g. uma pela menos porção extracelular de CTLA4 ou um seu mutante ligado a uma sequência de proteína não-CTLA4, e.g. CTLA4lg (por exemplo designada ATCC 68629) ou um seu mutante, e.g. LEA29Y, ou outros inibidores das moléculas de adesão, e.g. mAbs ou inibidores de baixo peso molecular incluindo antagonistas de LFA-1, antagonistas de selectina e antagonistas de VLA-4. Os compostos da invenção também podem ser administrados conjuntamente com um fármaco antiproliferativo, e.g. um fármaco quimioterapêutico, e.g. tal como utilizado no tratamento do cancro, incluindo mas não limitado a inibidores

de aromatase, antiestrogénios, inibidores de topoisomerase I, inibidores de topoisomerase II, agentes activos sobre microtúbulos, agentes alquilantes, inibidores de histona desacetilase, inibidores de farnesil transferase, inibidores de COX-2, inibidores de MMP, inibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compostos de platina, compostos que diminuem a actividade de proteína quinase e outros compostos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-androgénios, bengamidas, bisfosfonatos, anticorpos antiproliferativos e temozolomida, ou com um fármaco anti-diabético, um secretagogo de insulina ou potenciador da secreção de insulina, e.g. uma sulfonil ureia, e.g. tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, aceto-hexamida, 4-cloro-N-[(1-pirrolidinilamino)carbonil]-benzenossulfonamida (glicopiramida), glibenclamida (gliburida), gliclazida, 1-butil-3-metanililureia, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazole, glibuzole, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida ou tolilciclamicamida, um derivado agente insulino-trópico oral, e.g. um estimulador de insulina de acção curta, e.g. meglitinida, repaglinida, um derivado do ácido fenil acético, e.g. nateglinida, um inibidor de DPP IV, e.g. dicloridrato de 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino}-acetil-(2S)-ciano-pirrolidina di-hidrochloride, LAF237, GLP-1 ou um análogo de agonista de GLP-1, ou um sensibilizador de insulina e.g. um agonista de receptores γ activados pelo proliferador peroxissomal (PPAR γ), e.g. uma glitazona, um tipo não glitazona tal como um análogo de N-(2-benzoilfenil)-L-tirosina, e.g. GI-262570, ou uma oxoli-

dinodiona, e.g. JTT501, um agonista duplo PPAR γ /PPAR σ , e.g. DRF-554158, NC-2100 ou NN-622, um agonista de receptores X de retinóides ou um rexinóide, e.g. ácido 2-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-naftil)-ciclopropil]-piridino-5-carboxílico, ácido 4-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-naftil)-2-carbonil]-benzóico, ácido 9-cis retinóico ou um seu análogo, derivado ou sal farmaceuticamente aceitável, em terapêutica da diabetes,

De acordo com a descrição anterior a presente invenção proporciona ainda num outro aspecto

5. Um método tal como definido acima compreendendo a co-administração, e.g. concomitantemente ou em sequência, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de PKC ou da activação e proliferação das células T, e.g. um composto da invenção em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável, e uma segunda substância farmacológica, sendo a referida segunda substância farmacológica um fármaco imunossupressor, imunomodulador, anti-inflamatório antiproliferativo ou anti-diabético, e.g. tal como indicado acima.

A invenção também se relaciona com uma associação terapêutica, e.g. um kit, compreendendo a) um inibidor de PKC ou da activação e proliferação das células T, e.g. um composto da invenção, em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável, e b) pelo menos um segundo

agente seleccionado de um fármaco imunossupressor, imunomodulador, anti-inflamatório, antiproliferativo e antidiabético. O componente a) e o componente b) podem ser utilizados concomitantemente ou em sequência. O kit pode incluir instruções para a sua administração.

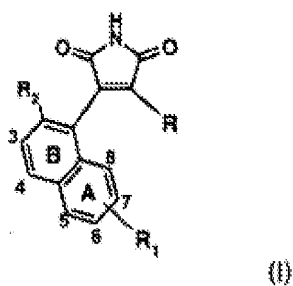
Quando um inibidor de PKC ou da activação e proliferação das células T, e.g. um composto da invenção, e.g. um inibidor selectivo de PKC α e β , e opcionalmente θ , é administrado em conjunto com outra terapêutica imunossupressora/imunomoduladora, anti-inflamatória, antiproliferativa ou antidiabética, e.g. para prevenção ou tratamento de rejeição de enxerto aguda ou crónica ou doenças inflamatórias ou autoimunes tal como aqui especificado acima, as dosagens do composto imunossupressor, imunomodulador, anti-inflamatório, antiproliferativo ou antidiabético co-administrado via, é claro, variar dependendo do tipo de co-fármaco utilizado, e.g. se é um esteróide ou uma ciclosporina, do fármaco específico utilizado, da patologia a ser tratada e assim por diante.

Os compostos da invenção, i.e. de fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc) e (III), têm um perfil farmacocinético interessante e actividades *in vitro* e *in vivo* interessantes.

Lisboa, 25 de Março de 2011

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I)



em que

R_1 é um radical $-(CH_2)_n-NR_3R_4$, localizado na posição 7

em que n é 1; e

cada um de R_3 e R_4 , independentemente, é hidrogénio ou C_{1-4} alquilo;

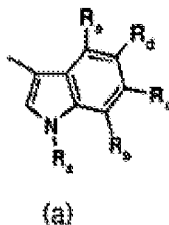
ou R_3 e R_4 formam conjuntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados um resíduo heterocíclico;

R_2 é halogéneo ou C_{1-4} alquilo;

o anel A não contém átomos de azoto;

o anel B não está substituído na posição 4;

R é um radical de fórmula (a),



em que

R_a é H; C₁₋₆alquilo opcionalmente substituído; C₄₋₈cicloalquilo ou resíduo heterocíclico opcionalmente substituído;

cada um de R_b, R_c e R_d, independentemente, é H; halogéneo; CF₃; CN; C₁₋₆alquilo opcionalmente substituído; C₁₋₅alcoxi opcionalmente interrompido por um ou dois átomos de oxigénio e opcionalmente substituído; carbamoil-C₁₋₆alcoxi; mono(C₁₋₄alquil)carbamoil-C₁₋₆alcoxi; di(C₁₋₄alquil)₂-carbamoil-C₁₋₆alcoxi; carboxi-C₁₋₆alcoxi; ou C₁₋₆alcoxi-carbonilo;

ou tem a fórmula O-(CH₂)_p-NR_xR_y, em que

cada um de R_x e R_y, independentemente, é hidrogénio ou C₁₋₄alquilo; e

p é 2, 3 ou 4

ou tem a fórmula O-(CH₂)_o-NR_vR_w em que

cada um de R_v e R_w , independentemente, é hidrogénio;
 C_{1-4} alquil C_{1-6} alcoxi; C_{1-4} alquil-NH- C_{1-4} alquilo; ou C_{1-4} al-
 quil-N(di- C_{1-4} alquil) $_2$ e

o é 1, 2, 3 ou 4;

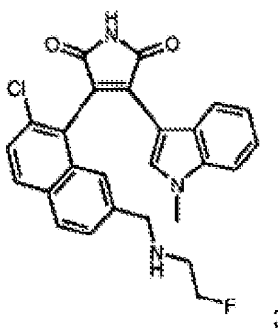
e R_e é hidrogénio; halogéneo; CF_3 ; CN; C_{1-6} alquilo; ou
 C_{1-6} alcoxi;

desde que

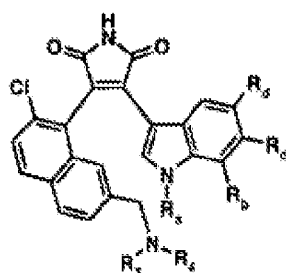
pelo menos um de R_a , R_b , R_c , R_d e R_e seja diferente de
 hidrogénio e C_{1-4} alquilo;

ou um seu sal, hidrato e/ou solvato.

2. Composto seleccionado do grupo de compostos
 com as fórmulas seguintes:



um composto de fórmula A



A

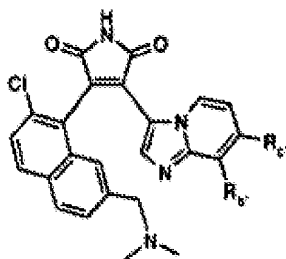
em que os substituintes são como definidos na tabela seguinte

Composto	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d
2.	CH ₃	CH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H	H	H
3.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	CH ₃	H	H
4.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	H	CH ₃	H
5.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	H	H	CH ₃
6.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	H	H	H
7.	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H
8.	H	CH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H
9.	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H
10.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H
11.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	H	H
12.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	CH ₃	H
13.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	CH ₃
14.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	H
15.	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	H	H	H
16.	H	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	H	H	H
17.	CH ₃	CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H
18.	H	CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H
19.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(O)N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H
20.	CH ₃	CH ₃	(N)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-(C)		H	H

(continuação)

Composto	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d
21.	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		H	CH ₃	H	H
22.	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		H	H	H	H
23.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
24.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H
25.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H
26.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H
27.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H
28.	CH ₃	CH ₃	H	CHCHCHCH		H
29.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
30.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H
31.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
32.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ N(H)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
33.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ N(H)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H

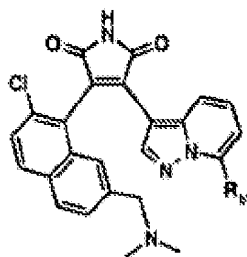
e um composto de fórmula B

**B**

em que os substituintes são como definidos na tabela seguinte:

Composto	R _v	R _{v'}
34.	H	H
35.	CH ₃	H
36.	H	CH ₃

e um composto de fórmula C



C

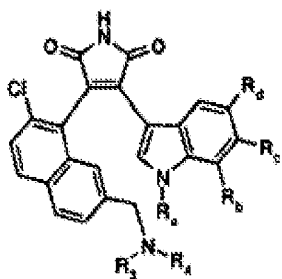
em que o substituinte é como definido na tabela seguinte:

Composto	R _v
37.	H
38.	CH ₃

ou um seu derivado fisiologicamente hidrolisável, um seu sal, hidrato e/ou solvato.

3. Composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 seleccionado do grupo de compostos com as seguintes fórmulas ou nomes:

um composto de fórmula A,



A

em que os substituintes são como definidos na tabela seguinte:

	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7	R_8
39.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CF ₃	H	H
40.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ OCH ₃	H	H
41.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	H
42.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	H
43.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
44.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
45.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H
46.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O-CH ₃	H	H
47.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	H	H
48.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₃	H	H
49.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H	H
50.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H	H	H
51.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -NH ₂	H	H	H
52.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H
53.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OCH ₃	H	H
54.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	H
55.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CF ₃	H	H
56.	CH ₃	CH ₃	H	OCF ₃	H	H
57.	CH ₃	CH ₃	H	OCF ₂	H	H
58.	H	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
59.	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
60.	H	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
61.	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H
62.	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O-CH ₃	H	H
63.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	H

(continuação)

Composto	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈
64.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	H	H
65.	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
66.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H
67.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ C(CH ₃) ₂ -OH	H	H
68.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
69.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OH	H	H	H
70.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OCH ₂ -CH ₂ O-CH ₃	OCH ₃	H	H
71.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OCH ₂ -CH ₂ CH	H	H	H
72.	CH ₃	CH ₃	3-quinolinilo	H	H	H
73.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
74.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
75.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H	H
76.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OCH ₂ -CH ₂ O-CH ₃	CH ₃	H	H
77.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OCH ₂ -CH ₂ O-CH ₃	H	H	H
78.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	CH ₃	H	H
79.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OC H ₃	CH ₃	H
80.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H
81.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OC H ₃	H	CH ₃
82.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃
83.	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl	H
84.	CH ₃	CH ₃	H	H	H	Cl
85.	CH ₃	CH ₃	H	ClO ₂ OCH ₃	H	H
86.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OH	H	H
87.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	H
88.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OH	H

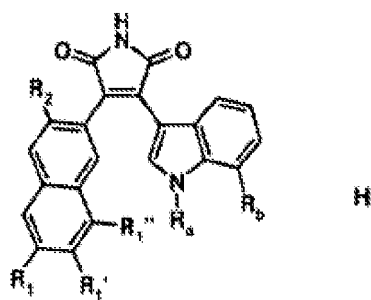
(continuação)

Composto	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d
89.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H
90.	CH ₃	CH ₃	H	O(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H
91.	CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	H
92.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
93.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
94.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	OC H ₃
95.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃	OC
96.	CH ₃	CH ₃	H	O CH ₂ CH ₂ -(4-metil-piperazin-1-il)	H	H ₃ H
97.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	H	H
98.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ NH(CH ₃)	H	H
99. E	CH ₃	CH ₃	H	O CH ₂ CH ₂ -(2-imidazol-1-il)	H	H
100.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -(2-imidazol-1-il)	H	H	H
101.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OC H ₃
102.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O-CH ₃	H	CH ₃
103.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H
104.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	H
105.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃
106.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃
107.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
108.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
109.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
110.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
111.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	F
112.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	F
113.	OCH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O-CH ₃	H	F

Composto	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d
114.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -C(CH ₃) ₂ OCH ₃	H
115.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -C(CH ₃) ₂ OCH ₃	H
116.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -C(CH ₃) ₂ OH	H
117.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OCH ₂ -CH ₂ O-CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O-CH ₃	H	Cl
118.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	Cl
119.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	Cl
120.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O-CH ₃	H	Cl
121.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	Cl
122.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ -C(CH ₃) ₂ -O-CH ₃	H
123.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OH	CH ₃	H	H
124.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -CH ₂ OH	H	H	H
125.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -CH ₂ OH	CH ₃	H	H
126.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OH	OCH ₃	H	H
127.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃
128.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃
129.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃
130.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OH	H	H	CH ₃
131.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OH	H	CH ₃	H
132.	O(O)-CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H
133.	C(O)-CH ₃	CH ₃	H	H	H	H

um composto com o nome 3-(3-cloro-8-dimetilaminometil-naftalen-2-il)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-pirrole-2,5-diona;

um composto de fórmula H,



em que os substituintes são como definidos na tabela seguinte:

Composto	R ₂	R ₁	R _{1'}	R _{1''}	R _a	R _b
134.	H	-CH ₂ NH ₂	H	H	CH ₃	H
135.	H	H	H	-CH ₂ NH ₂	CH ₃	H
136.	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	H
137.	Cl	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H
138.	Cl	-	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃
139.	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃
140.	Cl	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H
141.	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H

4. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, em forma livre ou em forma de um sal farmaceuticamente aceitável, para utilização como fármaco.

5. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3,

em forma livre ou em forma de um sal farmacêuticamente aceitável, em associação com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

6. Associação farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, em forma livre ou em forma de um sal farmacêuticamente aceitável, e um agente adicional seleccionado de agentes imunossuppressores, imunomoduladores, anti-inflamatórios, quimioterapêuticos, antiproliferativos e antidiabéticos.

7. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, para utilização num método de tratamento ou prevenção de patologias ou doenças mediadas por linfócitos T e/ou PKC, num indivíduo necessitado desse tratamento, método esse que compreende a administração ao referido indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 25 de Março de 2011

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 0238561 A
- WO 03103663 A
- WO 2005068454 A
- WO 2005068455 A
- WO 0306259 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- *J. Med. Chem.*, 1992, vol. 35, 177-184
- Baumann G et al. *Transplant. Proc.*, 1992, vol. 24, 43-8
- de Wet J. et al. *Mol. Cell Biol.*, 1987, vol. 7 (2), 735-737
- *J. Immunol. Methods*, 1973, vol. 2, 279
- Mes T. et al. *Immunological Methods*, Academic Press, 1979, 227-39