



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

(21) **PI 0712938-6 A2**

(22) Data de Depósito: 26/06/2007  
(43) Data da Publicação: 26/03/2013  
(RPI 2203)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/403  
A61P 25/00

**(54) Título:** MÉTODO PARA MODULAR  
EXCRESCÊNCIA DE NEURITO PELO USO DE UM  
ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE GALANINA-3

**(30) Prioridade Unionista:** 26/06/2006 US 60/816.682

**(73) Titular(es):** Helicon Therapeutics, Inc.

**(72) Inventor(es):** Roderick E. M. Scott, Thomas P. Blackburn

**(74) Procurador(es):** Nellie Anne Daniel-Shores

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2007072166 de  
26/06/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/002946de  
03/01/2008

**(57) Resumo:** MÉTODO PARA MODULAR A EXCRESCÊNCIA DE NEURITO PELO USO DE UM ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE GALANINA-3. A presente invenção se refere a métodos para modular a excrescência de neurito em um animal. Os métodos compreendem uma administração geral de antagonistas de receptores de galanina-3 sob condições suficientes para produzir excrescência de neurito.

## “MÉTODO PARA MODULAR A EXCRESCÊNCIA DE NEURITO PELO USO DE UM ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE GALANINA-3”

### Antecedentes da invenção

A galanina é um neuropeptídeo contendo 29 a 30 aminoácidos envolvidos em uma variedade de processos patológicos e fisiológicos centrais e periféricos, incluindo motilidade gastrointestinal, contração cardiovascular, função neuroendócrina, comportamento alimentar, percepção da dor, aprendizado, memória, ansiedade e depressão. A Galanina de neuropeptídeo media seus efeitos através de três subtipos GalR1, GalR2 e GalR3 conhecidos de receptor acoplado à proteína G, e tem sido implicada em muitos processos fisiológicos incluindo comportamento alimentar, dor e depressão. A distribuição de mRNA de receptor de Galanina-3 (GalR3) Central é discreta com a representação proeminente no hipotálamo e níveis mais baixo em algumas regiões límbicas incluindo o lócus coeruleus, a rafe dorsal e o mesencéfalo central cinzento.

Diversos estudos têm demonstrado a capacidade de Galanina para modular a função da 5-hidroxitriptamina (5-HT) central (Fuxe e outros, Ann N Y Acad Sci. Vinte e um de dezembro de 1998; 863:274-90; Kehr e outros, Neuropsychopharmacology. Setembro de 2002; 27(3):341-56; Yoshitake e outros, Neurosci Lett. de 27 de março de 2003; 339(3):239-42). HT-2157, um antagonista GalR3 seletivo, tem sido mostrado para antagonizar o efeito inibidor de Galanina na transmissão de 5-HT (Rowley e outros, Br J Pharmacol 2005, Winter Meeting, P125) e por esse motivo aumentar os níveis extracelulares de 5-HT em várias regiões do cérebro (Rowley e outros, Br J Pharmacol 2005, Winter Meeting, P127).

A citação de qualquer documento não é entendida como uma admissão que é pertinente a técnica anterior. Todas as declarações de acordo com a data ou representação de acordo com os conteúdos destes documentos são com base na informação disponível para a requerente e não constitui qualquer admissão de acordo com a correção das datas ou conteúdos dos documentos.

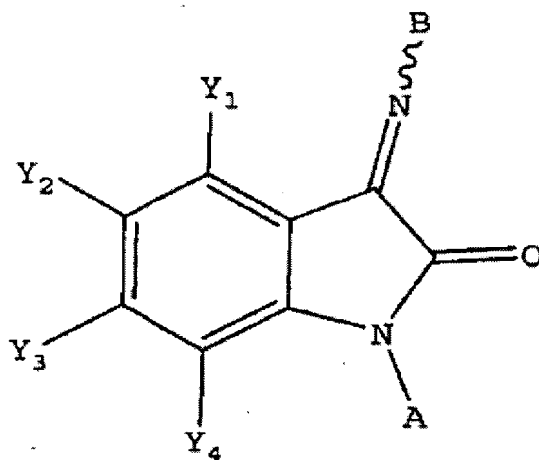
### Sumário da Invenção

A presente invenção se refere à administração de antagonistas de receptores de galanina-3 (GalR3) para modular excrescência de neurito.

Em uma modalidade o método é direcionado para a modulação de excrescência de neurito pela administração de um antagonista de receptor de galanina-3 a um animal. Em uma modalidade a excrescência de neurito é realçada ou aumentada pela administração de um antagonista de receptor de galanina-3 a um animal em relação ao crescimento normal na ausência do antagonista de receptor de galanina-3.

Em outra modalidade o método é direcionado para tratar um indivíduo com necessidade de tratamento a um trauma e/ ou lesão celular do nervo o qual compreende administrar ao indivíduo, antagonista de receptor de galanina-3.

Em uma modalidade o método é direcionado para tratar um indivíduo com necessidade de tratamento a um trauma e/ ou lesão celular do nervo o qual compreende administrar ao indivíduo uma quantidade de antagonista de receptor de galanina-3 efetiva para tratar o trauma ou lesão do nervo do indivíduo, no qual o antagonista de receptor de galanina-3 tem a estrutura:



na qual cada um de  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , e  $Y_4$  é independentemente -H; polifluoroalquila, monofluoroalquila ou alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; alquinila ou alquenila  $C_2$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; cicloalquila  $C_3$ - $C_7$ , ou cicloalquenila  $C_5$ - $C_7$ ; -F, -Cl, -Br, ou -I; - $NO_2$ ; - $N_3$ ; -CN; - $OR_4$ , - $SR_4$ , - $OCOR_4$ , - $COR_4$ , - $NCOR_4$ , - $N(R_4)_2$ , - $CON(R_4)_2$ , ou - $COOR_4$ ; arila ou heteroarila; ou qualquer dois de  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  e  $Y_4$  presentes nos átomos de carbono adjacentes podendo constituir um grupo de metilenedióxi;

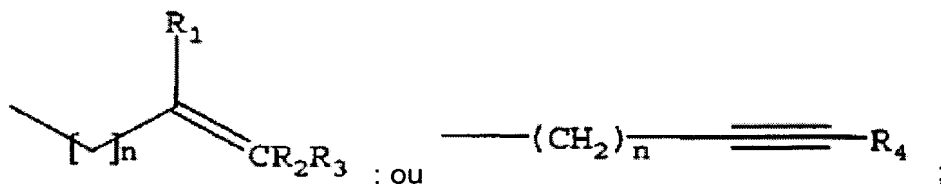
na qual cada  $R_4$  é independentemente -H; polifluoroalquila, monofluoroalquila ou alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; alquinila ou alquenila  $C_2$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; cicloalquila  $C_3$ - $C_7$ , cicloalquenila  $C_5$ - $C_7$ , arila ou alquil aril( $C_1$ - $C_6$ );

na qual A é  $A'$ , alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada, arila, heteroarila, alquil aril( $C_1$ - $C_6$ ) ou alquil heteroaril( $C_1$ - $C_6$ );

na qual  $A'$  é



na qual  $R_1$  e  $R_2$  são cada independentemente -H, alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada, -F, -Cl,



-Br, -I, -NO<sub>2</sub> ou -CN;

na qual R<sub>3</sub> é -H, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> de cadeia linear ou ramificada, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sub>6</sub>, arila ou heteroarila;

na qual R<sub>5</sub> é alquila C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> de cadeia linear ou ramificada, -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>6</sub> ou arila;

na qual R<sub>6</sub> é alquila C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> de cadeia linear ou ramificada ou arila;

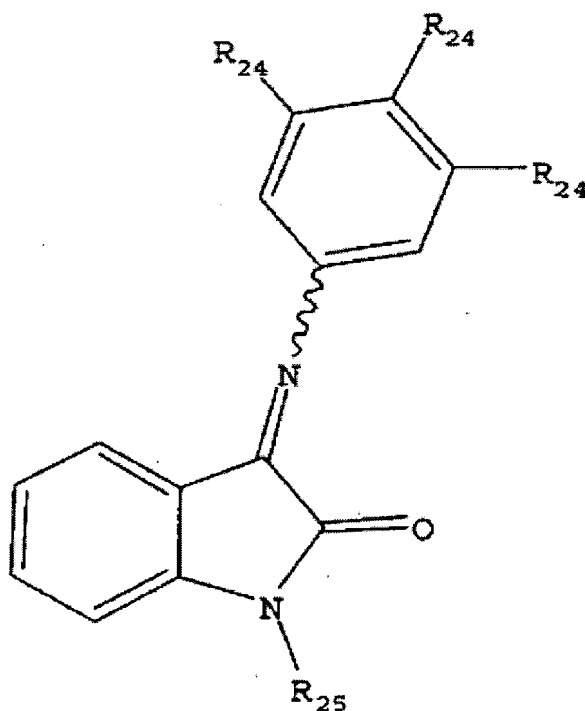
na qual B é arila, ou heteroarila; fornecida de algum modo, se B é arila ou heteroarila o átomo de carbono ou orto átomos de carbono para a átomo de nitrogênio da ligação de imina pode somente ser substituído com um ou mais dos seguintes: -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, metila, etila ou metóxi;

na qual cada n é independentemente um número inteiro de 1 a 4 inclusive;

na qual o composto é um isômero puro de imina Z, um isômero puro de imina E, ou uma mistura de isômeros de imina E e Z;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

A presente invenção, da mesma forma, fornece um método de tratar um indivíduo com necessidade de tratamento de um trauma do nervo ou lesão celular do nervo o qual aceita administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de antagonista de receptor de galanina-3, no qual o antagonista de receptor de galanina 3 tem a estrutura:

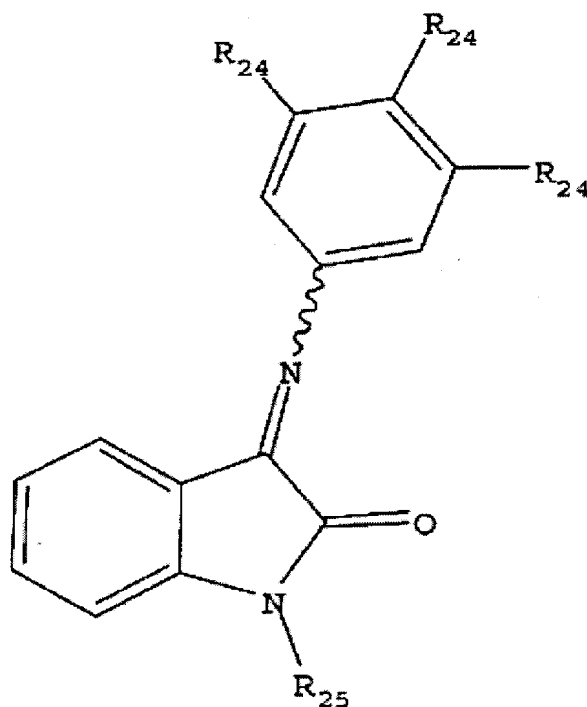


na qual cada  $R_{24}$  é independentemente um ou mais dos seguintes: H, F, Cl, Br, I,  $CF_3$  ou  $OCH_3$ ;

na qual  $R_{25}$  é metila, etila, alila ou fenila e a fenila é opcionalmente substituída com um F, Cl, Br,  $CF_3$ , ou  $OR_4$ ; e

na qual cada  $R_4$  é independentemente -H; polifluoroalquila, monofluoroalquila ou alquila  $C_1-C_7$  de cadeia linear ou ramificada; alquinila ou alquenila  $C_2-C_7$  de cadeia linear ou ramificada; cicloalquila  $C_3-C_7$ , cicloalquenila  $C_5-C_7$ , arila ou alquil aril( $C_1-C_6$ ).

A presente invenção, da mesma forma, fornece um método de tratar um indivíduo com necessidade de tratamento de um trauma e/ ou lesão celular do nervo o qual aceita administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de um composto de antagonista de receptor de galanina-3, no qual composto o antagonista de receptor da galanina 3 tem a estrutura:



na qual cada  $R_{24}$  é independentemente um ou mais dos seguintes: H, F, Cl, Br, I,  $CF_3$  ou  $OCH_3$ ;

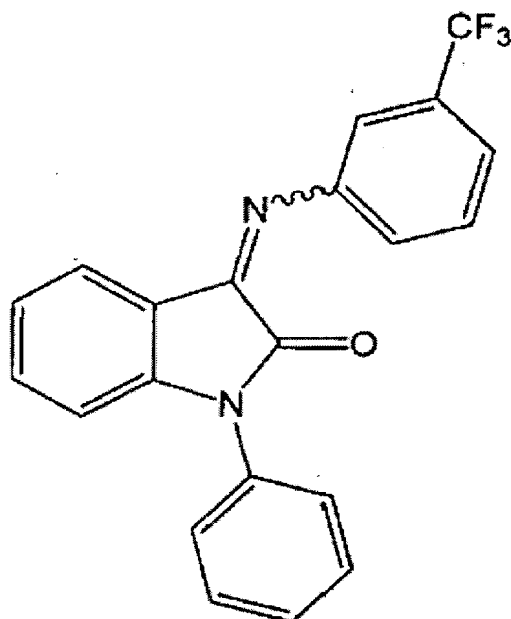
na qual  $R_{25}$  é metila, etila, alila ou fenila e a fenila é opcionalmente substituída com um F, Cl, Br,  $CF_3$ , ou  $OR_4$ ; e

na qual cada  $R_4$  é independentemente -H; polifluoroalquila, monofluoroalquila ou alquila  $C_1-C_7$  de cadeia linear ou ramificada, alquinila ou alquenila  $C_2-C_7$ ; cicloalquila  $C_3-C_7$ , cicloalquenila  $C_5-C_7$ , arila ou alquil aril( $C_1-C_6$ ).

Como descrito aqui, a administração de compostos antagonista de receptor de galanina-3 (Gal3R) pode ser feita sozinha ou com a administração de outros compostos, por exemplo, benzodiazepina ou inibidores de recaptação de serotonina seletivos (SSRI).

Considera-se que em várias modalidades, o antagonista de receptor de Gal-3 é HT-

2157 (1,3-diidro-1-fenil-3[[3-trifluorometil]fenil]imina]-2H-indol-2-ona; CAS No. 303149-14-6.



os isômeros E/Z ou misturas destes

A presente invenção fornece um método for tratamento inibindo ou melhorando os efeitos de lesões ou doenças que resultem em degeneração neuronal ou um método para promover neurogênese. Estes métodos envolvem administrar a um paciente com necessidade destes uma quantidade efetiva de pelo menos uma indolona. Têm sido constatada as indolonas da presente invenção promovendo excrescência de neurito e neurogênese.

Alternativamente, pelo menos uma indolona da presente invenção é empregada para tratar células-tronco ou células progenitoras neuronais antes das células serem administradas ao paciente por implantação no local da degeneração neuronal. O método da presente invenção o qual promove neurogênese é envolvido em renovação de célula no sistema nervoso central (CNS) e inclui todos os tipos de células do CNS.

Uma modalidade da presente invenção é empregada para tratar lesão no sistema nervoso primário, por exemplo, lesões fechadas da cabeça e trauma cego, incluindo mas não limitadas a aquelas causadas por participação em esportes perigosos, trauma por penetração, incluindo mas não limitadas a aquelas causadas por ferimentos a tiro, acidente vascular cerebral hemorrágico, acidente vascular cerebral isquêmico, glaucoma, isquemia cerebral, ou danos incluindo mas não limitados a aqueles causados por cirurgia tal como excisão de tumor. Os compostos da invenção podem promover a regeneração do nervo a fim de realçar ou acelerar a cura de tais lesões. Além disso, o método pode ser empregado para tratar, inibir ou melhorar os efeitos de doença ou distúrbio que resultem em um processo degenerativo.

Uma modalidade da presente invenção, um método de administração de um

antagonista de receptor de galanina-3 para inibir degeneração secundária o qual pode de outra maneira, acompanhar a lesão no sistema nervoso primário.

Os compostos da invenção podem ser empregados para tratar várias doenças ou distúrbios do sistema nervoso periférico ou central, incluindo mas não limitadas a neuropatia diabética, esclerose amiotrófica lateral (ALS). Os compostos da invenção podem ser empregados para tratar lesões do nervo periférico e neuropatias localizadas ou periféricas incluindo, mas não limitadas a, porfirina, neuropatia sensorial aguda, neuropatia atáxica crônica, complicações de várias drogas e toxinas, polineuropatias amilóides, adrenomieloneuropatia, neuropatia axonal gigante podem ser tratadas por este método.

Além disso, os compostos podem empregados para tratamentos pós-operatórios tais como para remoção de tumor do CNS e outras formas de cirurgia no CNS. Os compostos podem ser empregados para tratamento de trauma na medula espinhal.

Em outra modalidade, a invenção é direcionada para um kit para o tratamento de lesão celular neural e/ ou trauma compreendendo um antagonista de receptor de galanina-3.

Outros exemplos de antagonistas de receptores de Galanina-3 podem ser constatados em Publicação dos Estados Unidos No. US2003/078271A1; e Publicação Internacional No. WO2004/093789 as quais são incorporadas por referência.

#### Breve Descrição dos Desenhos

A FIGURA 1 mostra as plotagens de 4 características de produção gerados da análise quantitativa de imagens de células NS-1 pela Extended Neurite Outgrowth BioApplication. Os dados plotados são o valor médio de cada característica  $\pm$  desvio padrão de 2 cavidades por concentração do composto. As definições para as características de produção são como segue:

Contagem de neuritos: número de neuritos associados com os neurônios selecionados.

Comprimento total de neurito: comprimento total de neuritos para um neurônio selecionado.

Comprimento médio de neurito: comprimento total de neurito dividido pela contagem de neuritos para os neurônios selecionados.

Ponto de ramificação: junção de três segmentos de neurito.

A FIGURA 2 mostra a análise qPCR dos efeitos na expressão Hes5 por tratamento HT-2157 nas células NS-1. Os dados plotados são o valor médio do nível relativo de RNA das células em 2 cavidades  $\pm$  desvio padrão.

A FIGURA 3 mostra o comprimento médio de neurito analisado pela Neurite Outgrowth BioApplication das imagens dos neurônios hipocámpais de camundongo. Os dados plotados são valor médio  $\pm$  desvio padrão de 2 cavidades concentração do composto.

A FIGURA 4 é uma fotografia de uma mancha do Oeste mostrando o efeito de HT-

2157 na expressão GalR3 em células Não Estruturais (NS 1) como executado por análise de mancha do Oeste por expressão de GalR3 em células NS 1, 24 horas após tratamento com veículo (V), HT-2157.

A FIGURA 5 é um gráfico mostrando o efeito do tratamento HT-2157 na expressão de Hes5 em células NS 1 por análise qPCR de expressão Hes5 em células NS 1. As células NS 1 foram tratadas com o Veículo (Veh) ou HT-2157 durante 2 horas, 4 horas, ou 24 horas.

A FIGURA 6A mostra o efeito da redução de Hes5 por siRNA em excrescência de neurito em células NS 1. O comprimento de neurito em células NS 1 não tratadas, e em células NS 1 tratadas com o Veículo, siRNA do controle, SiRNA Hes5. A FIGURA 6B mostra os pontos de ramificação de neurito em células NS 1 não tratadas, e em células NS 1 tratadas com o Veículo, siRNA do controle, siRNA Hes5.

A FIGURA 7 mostra o efeito de HT-2157 em excrescência de neurito nas células NS 1. Os dados são representativos da média  $\pm$  o stdev de dois experimentos. Para cada experimento, a excrescência de neurito em um mínimo de 100 células foi medida. Quantificação do efeito de HT-2157 em excrescência de neurito em células NS 1. 3 $\mu$ M e 10 $\mu$ M de HT-2157 facilitam a excrescência de neurito como indicado por um aumento em: i) o número de neuritos por célula (contagem de neuritos), ii) o comprimento total de neurito por célula, iii) o comprimento médio de neurito por célula, iv) o número de pontos de ramificação de neurito por célula.

A FIGURA 8 mostra o efeito de HT-2157 em expressão de mRNA do fator neurotrófico derivado da neurotrofinas cerebrais (BDNF) e fator de crescimento nervoso  $\beta$  (NGF $\beta$ ), e em expressão de Hes5 em neurônios hipocampais de camundongo cultivados. A média  $\pm$  stdev de 2 replicações experimentais são mostradas. A FIGURA 8A mostra o efeito de 10 $\mu$ M de HT-2157 em expressão de BDNF. A FIGURA 8B mostra o efeito de 10 $\mu$ M de HT-2157 na expressão do NGF $\beta$ . A FIGURA 8C mostra o efeito de 10 $\mu$ M de HT-2157 na expressão de Hes5.

A FIGURA 9 mostra o efeito do NGFP na excrescência de neurito em neurônios hipocampais de camundongo cultivados. A média  $\pm$  SEM de 8 replicações experimentais são mostradas. Para cada experimento, a excrescência de neurito em um mínimo de 100 células foi medida. Os neurônios hipocampais foram tratados com 100ng/ml de NGF $\beta$  durante 24 horas e o crescimento do neurito medido no Cellomics Arrayscan II. O NGF $\beta$  realça a excrescência de neurito como evidente pelo número aumentado de neuritos por célula, comprimento de neurito aumentado, e pontos de ramificação aumentados.

A FIGURA 10 mostra a quantificação do efeito de HT-2157 em excrescência de neurito em neurônios hipocampais cultivados. A média  $\pm$  SEM de 8 replicações experimentais (96 cavidades) por dose de fármaco e 16 replicações por veículo são mostradas. Para cada experimento, a excrescência de neurito em um mínimo de 100 células



foi medida. A FIGURA 10A mostra a quantificação dos efeitos de HT-2157 em excrescência de neurito em neurônios hipocampais como determinado pelo efeito no número de neurito por célula. A FIGURA 10B mostra a quantificação dos efeitos de HT-2157 em excrescência de neurito em neurônios hipocampais como determinado pelo efeito no comprimento total de neurito por célula. A FIGURA 10C mostra a quantificação dos efeitos de HT-2157 em excrescência de neurito em neurônios hipocampais como determinados pelo efeito nos pontos de ramificação de neurito por célula.

#### Descrição Detalhada da Invenção

Um crescente corpo de evidência sugere que os neurônios continuem a proliferar no cérebro adulto (Arsenijevic, Y. e outros, *Exp. Neurol.*, 170:48-62 (2001); Vescovi, A. L. e outros, *Biomed. Pharmacother.*, 55:201-205 (2001); Cameron, H. A. e McKay, R. D., *J. Comp. Neurol.*, 435:406-417 (2001); e Geuna, S. e outros, *Anat. Rec.*, 265:132-141 (2001)). As estratégias experimentais atualmente estão em plena marcha para transplante tronco neuronal no cérebro de adulto para várias indicações terapêuticas (Kurimoto, Y. e outros, *Neurosci. Lett.*, 306:57-60 (2001); Singh, G., *Neuropathology*, 21:110-114 (2001); e Cameron, H. A. e McKay, R. D., *Nat. Neurosci.*, 2:894-897 (1999)). Muito já se sabe a respeito da neurogênese em estágios embrionários de desenvolvimento (Saitoe, M. e Tully, T., "Making connections between synaptic and behavioral plasticity in *Drosophila*", In *Toward a Theory of Neuroplasticity*, J. McEachern e C. Shaw, Eds. (New York: Psychology Press.), pp. 193-220 (2000)). Diferenciação neuronal, extensão de neurito e reconhecimento do alvo sináptico inicial, todos surgem parecem ocorrer em uma atividade independente da moda.

Estudos recentes mostram que a ativação de receptor 5-HT<sub>1A</sub> aumenta a neurogênese hipocampal (Santarelli e outros, *Science*, de 8 de agosto de 2003; 301(5634):805-9.) e excrescência de neurito (Fricker e outros, *Brain Res Mol Brain Res*, de 18 de agosto de 2005; 138(2):228-35). Neste estudo, os efeitos de HT-2157 em realçando a excrescência de neurito foram examinados e os mecanismos fundamentando a modulação de excrescência de neurito foram explorados em ambos, um subclone de PC12 e culturas primárias de neurônios de camundongo. Os resultados demonstram que HT-2157 significativamente realça a excrescência de neurito de células PC12 e neurônios primários de camundongo. Além disso, HT-2157 sub-regula a expressão de Hes5, um homólogo vertebrado da proteína Pilosa hélice-alça-hélice básica da *Drosófila* (bHLH) a qual é conhecida por ser um repressor transcricional que negativamente regula a diferenciação neuronal. Consideradas juntas, estas descobertas indicam que o realce de excrescência de neurito por HT-2157 é mediada através do controle de progressão de diferenciação neuronal.

Como empregado aqui, o termo "animal" ou "sujeito" inclui mamíferos, assim como outros animais, vertebrados e invertebrados (por exemplo, pássaros, peixes, répteis, insetos

(por exemplo, espécies de *Drosófila*), moluscos (por exemplo, *Aplysia*). Os termos "mamífero" e "mamífero", como empregados aqui, se referem a qualquer animal vertebrado, incluindo monotrêmatos, marsupiais e placentar, que amamentam seus filhotes e também dão a luz a filhotes vivos (mamíferos placentários ou eutheria) ou são colocadores de ovos (mamíferos não placentários ou metatheria). Os exemplos de espécies de mamíferos incluem humanos e primatas (por exemplo, macacos, chimpanzés), roedores (por exemplo, ratos, camundongos, cobaias) e ruminantes (por exemplo, vacas, porcos, cavalos).

O animal ou indivíduo pode ser um animal com algum tipo e grau de enfraquecimento do neurito.

O termo "célula-tronco" ou célula-tronco neural (NSC) como empregado aqui, se refere a uma célula não diferenciada que é capaz de se auto-renovar e se diferenciar nos neurônios, astrócitos e/ou oligodendrócitos.

O termo "célula progenitora" (por exemplo, célula progenitora neural) como empregado aqui se refere a uma célula derivada de uma célula-tronco que não é uma célula-tronco propriamente dita. Algumas células progenitoras podem produzir progênie que são capazes de diferenciação em mais de um tipo de célula.

Como empregado aqui "tratar" inclui prevenção, melhora, alívio e/ou eliminação da doença, distúrbio ou condição sendo tratado ou um ou mais sintomas da doença, distúrbio ou condição sendo tratado, assim como melhoramento no bem-estar global de um paciente como medido por critérios objetivos e/ou subjetivos. Em algumas modalidades, tratar é empregado para reverter, atenuar, minimizar, suprimir, ou parar os efeitos indesejáveis ou danosos de ou efeitos da progressão de uma doença, distúrbio ou condição do sistema nervoso central e/ou periférico. Em outras modalidades o método de tratamento pode ser vantajosamente empregado em casos onde a neurogênese adicional ou a excrescência de neurito substituiria, reabasteceria ou aumentaria o número das células perdidas devido à lesão ou doença.

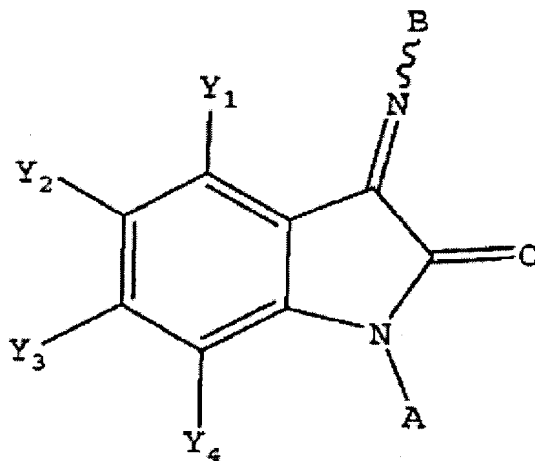
A presente invenção se refere à administração de antagonistas de receptores de galanina-3 (GalR3) para modular a excrescência de neurito.

Em uma modalidade o método é direcionado para a modulação de excrescência de neurito pela administração de um antagonista de receptor de galanina-3 a um animal. Em uma modalidade a excrescência de neurito é realçada ou aumentada pela administração de um antagonista de receptor de galanina-3 a um relativo animal para o crescimento normal na ausência do antagonista de receptor de galanina-3.

Em outra modalidade o método é direcionado para tratar um indivíduo com necessidade de tratamento a um trauma e/ou lesão celular do nervo o qual compreende administrar ao indivíduo, antagonista de receptor de galanina-3.

Em uma modalidade o método é direcionado para tratar um indivíduo com

necessidade de tratamento a um trauma e/ ou lesão celular do nervo o qual compreende administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva do composto de antagonista de receptor de galanina-3 para tratar o trauma ou lesão do nervo do sujeito, no qual o composto antagonista de receptor de galanina-3 tem a estrutura:

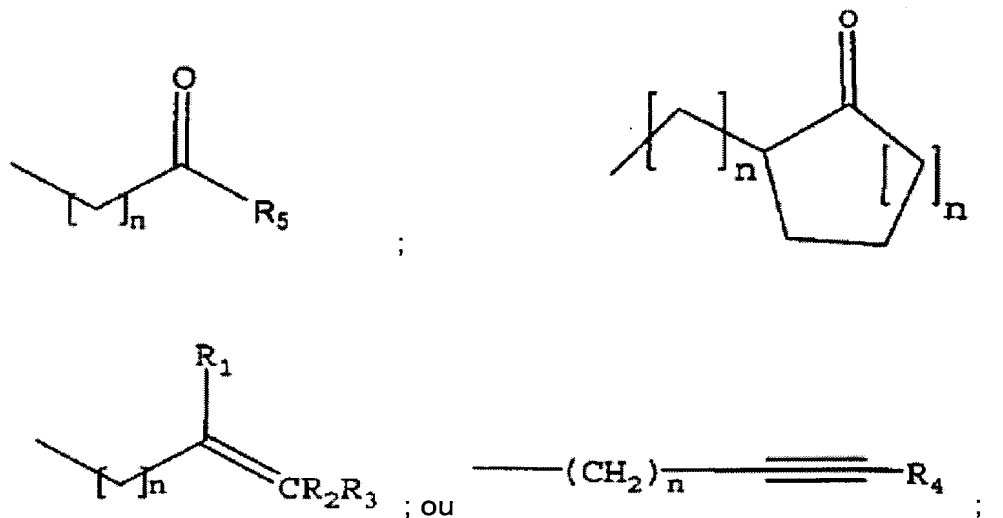


na qual cada um de  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , e  $Y_4$  é independentemente -H; polifluoroalquila, monofluoroalquila ou alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; alquinila ou alquenila  $C_2$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; cicloalquila  $C_3$ - $C_7$ , ou cicloalquenila  $C_5$ - $C_7$ ; -F, -Cl, -Br, ou -I; - $NO_2$ ; - $N_3$ ; -CN; - $OR_4$ , - $SR_4$ , - $OCOR_4$ , - $COR_4$ , - $NCOR_4$ , - $N(R_4)_2$ , - $CON(R_4)_2$ , ou - $COOR_4$ ; arila ou heteroarila; ou qualquer dois de  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  e  $Y_4$  presentes nos átomos de carbono adjacentes podendo constituir um grupo de metilenedióxi;

na qual cada  $R_4$  é independentemente -H; polifluoroalquila, monofluoroalquila ou alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; alquinila ou alquenila  $C_2$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; cicloalquila  $C_3$ - $C_7$ , cicloalquenila  $C_5$ - $C_7$ , arila ou alquil aril( $C_1$ - $C_6$ );

na qual A é A', alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada, arila, heteroarila, alquil aril( $C_1$ - $C_6$ ) ou alquil heteroaril( $C_1$ - $C_6$ );

na qual A' é



na qual  $R_1$  e  $R_2$  são cada independentemente -H, alquila  $C_1-C_7$  de cadeia linear ou ramificada, -F, -Cl, -Br, -I; -NO<sub>2</sub> ou -CN;

na qual  $R_3$  é -H, alquila  $C_1-C_7$  de cadeia linear ou ramificada, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sub>6</sub>, arila ou heteroarila;

na qual  $R_5$  é alquila  $C_1-C_7$  de cadeia linear ou ramificada, -N( $R_4$ )<sub>2</sub>, -OR<sub>6</sub> ou arila;

na qual  $R_6$  é alquila  $C_1-C_7$  de cadeia linear ou ramificada ou arila;

na qual B é arila, ou heteroarila; fornecida de algum modo, se B é arila ou heteroarila o átomo de carbono ou orto átomos de carbono para a átomo de nitrogênio da ligação de imina pode somente ser substituído com um ou mais dos seguintes: -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, metila, etila ou metóxi;

na qual cada n é independentemente um número inteiro de 1 a 4 inclusive;

na qual o composto é um isômero puro de imina Z, um isômero puro de imina E, ou uma mistura de isômeros de imina E e Z;

Na presente invenção, o termo "alquila  $C_1-C_7$  de cadeia linear ou ramificada" se refere a uma porção de hidrocarboneto saturado tendo de um a sete átomos de carbono inclusive. Os exemplos de tais substituintes incluem, mas não estão limitados a, metila, etila, 1-propila, 2-propila 1-butila, 2-butila, 2-metil-2-propila e 2-metil-1-propila. O termo "alquenila  $C_2-C_7$ " se refere a uma porção de hidrocarboneto mono-saturado tendo de dois a sete átomos de carbono inclusive. Os exemplos de tais substituintes incluem, mas não estão limitados a, etenila, prop-1-en-1-il, prop-1-en-2-il, prop-2-en-1-il, but-3-en-2-il e hept-2-en-1-il. O termo "alquinila  $C_3-C_7$ " se refere a uma porção de hidrocarboneto tendo de três a sete átomos de carbono e contendo uma ligação tripla de carbono-carbono. Os exemplos de tais substituintes incluem, mas não estão limitados a, prop-1-inil, prop-2-inil, pent-2-inil, 4,4-dimetilpent-2-inil, 5-metilex-3-in-2-il e hept-3-inil.

Como empregado na presente invenção, o termo "cicloalquila" inclui porções de cicloalquila  $C_3-C_7$  que podem ser substituídas com um ou mais dos seguintes: -F, -NO<sub>2</sub>, -CN, alquila  $C_1-C_7$  de cadeia linear ou ramificada; monofluoroalquila  $C_1-C_7$  de cadeia linear ou ramificada; polifluoroalquila  $C_1-C_7$  de cadeia linear ou ramificada; alquenila  $C_2-C_7$  de cadeia linear ou ramificada; alquinila  $C_2-C_7$  de cadeia linear ou ramificada; cicloalquila  $C_3-C_7$ , monofluorocicloalquila  $C_3-C_7$ ; polifluorocicloalquila  $C_3-C_7$ ; cicloalquenila  $C_5-C_7$ , -N( $R_4$ )<sub>2</sub>, -OR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub>, -NCOR<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -CON( $R_4$ )<sub>2</sub> ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>, na qual cada m é independentemente um número inteiro de 0 a 2 inclusive.

Como empregado na presente invenção, o termo "cicloalquenila" inclui porções de cicloalquenila  $C_5-C_7$  que podem ser substituídas com um ou mais dos seguintes: -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN, alquila  $C_1-C_7$  de cadeia linear ou ramificada, monofluoroalquila  $C_1-C_7$  de cadeia linear ou ramificada, polifluoroalquila  $C_1-C_7$  de cadeia linear ou ramificada, alquenila  $C_2-C_7$  de cadeia linear ou ramificada, alquinila  $C_2-C_7$  de cadeia linear ou ramificada,

cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, monofluorocicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, polifluorocicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquenila C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub>, NCOR<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub> ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>, na qual cada m é independentemente um número inteiro de 0 a 2 inclusive.

Na presente invenção, o termo "heteroarila" é empregado para incluir anéis de cinco e seis membros não saturados que podem conter um ou mais átomos de oxigênio, enxofre, ou nitrogênio. Os exemplos de grupos heteroarila incluem, mas não estão limitados a, furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, e triazinila.

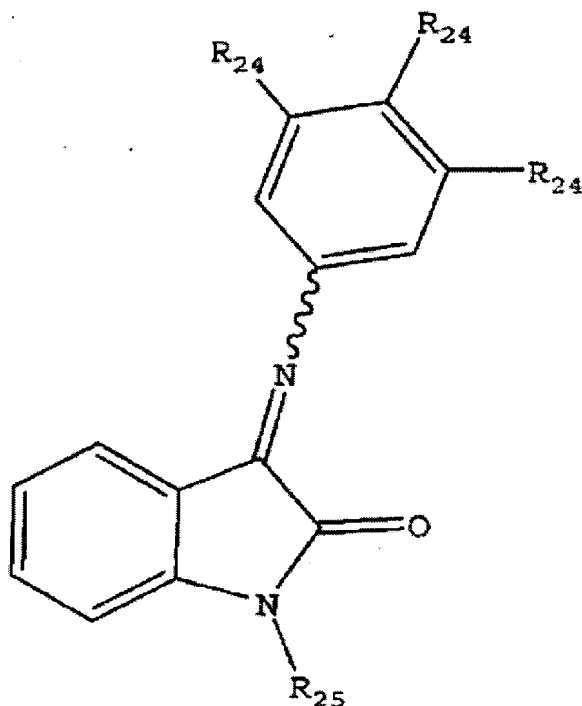
Além disso, o termo "heteroarila" é empregado para incluir sistemas de anéis bicíclicos fundidos que podem conter um ou mais heteroátomos tais como oxigênio, enxofre e nitrogênio. Os exemplos de tais grupos de heteroarila incluem, mas não estão limitados a, indolizínica, indolila, isoindolila, benzo[b]furanila, benzo[b]tiofenila, indazolila, benzimidazolila, purínica, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzo[b]tiazolila, imidazo[2,1-b]tiazolila, cinolinila, quinazolinila, quinoxalinila, 1,8-naftiridinila, pteridinila, quinolinila, isoquinolinila, ftalimidila e 2,1,3-benzotiazolila.

O termo "heteroarila" da mesma forma inclui aquelas porções químicas relacionadas acima, as quais podem ser substituídas com um ou mais dos seguintes: -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> de cadeia linear ou ramificada, monofluoroalquila C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> de cadeia linear ou ramificada, polifluoroalquila C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> de cadeia linear ou ramificada, alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> de cadeia linear ou ramificada, alquinila C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> de cadeia linear ou ramificada, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, monofluorocicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, polifluorocicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquenila C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub>, -NCOR<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub> ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>, no qual cada m é independentemente um número inteiro de 0 a 2 inclusive.

O termo "heteroarila" também inclui o N-óxidos daquelas porções químicas relacionadas acima, a qual inclui pelo menos um átomo de nitrogênio.

Na presente invenção o termo "arila" é fenil ou naftila. O termo "arila" da mesma forma inclui fenil e naftila o qual pode ser substituído com um ou mais dos seguintes: -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> de cadeia linear ou ramificada, monofluoroalquila C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> de cadeia linear ou ramificada, polifluoroalquila C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> de cadeia linear ou ramificada, alquenila C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> de cadeia linear ou ramificada, alquinila C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> de cadeia linear ou ramificada, cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, monofluorocicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, polifluorocicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquenila C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>4</sub>, -SR<sub>4</sub>, -OCOR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub>, -NCOR<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub> ou (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub> no qual cada m é independentemente um número inteiro de 0 a 2 inclusive.

A presente invenção da mesma forma fornece um método de tratar um indivíduo com necessidade de tratamento a um trauma e/ ou lesão celular do nervo o qual aceita administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de um composto de antagonista de receptor de galanina-3, no qual o composto de antagonista de receptor da galanina 3 tem a estrutura:



na qual cada  $R_{24}$  é independentemente um ou mais dos seguintes: H, F, Cl, Br, I,  $CF_3$  ou  $OCH_3$ ;

na qual  $R_{25}$  é metil, etila, alila ou fenila e a fenila é opcionalmente substituída com um F, Cl, Br,  $CF_3$ , ou  $OR_4$ ; e

na qual cada  $R_4$  é independentemente -H; polifluoroalquila, monofluoroalquila ou alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; alquinila ou alquenila  $C_2$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; cicloalquila  $C_3$ - $C_7$ , cicloalquenila  $C_5$ - $C_7$ , arila ou alquil aril( $C_1$ - $C_6$ ).

Nos métodos descritos aqui, o composto contém uma ligação de imina, que pode potencialmente ter uma configuração estéreo de Z ou E. Em uma modalidade de quaisquer dos métodos descritos aqui, o composto é um isômero puro de imina Z. Em uma modalidade de quaisquer dos métodos descritos aqui, o composto é um isômero puro de imina E. Em uma modalidade de quaisquer dos métodos descritos aqui, o composto é uma mistura de isômeros de imina E e Z.

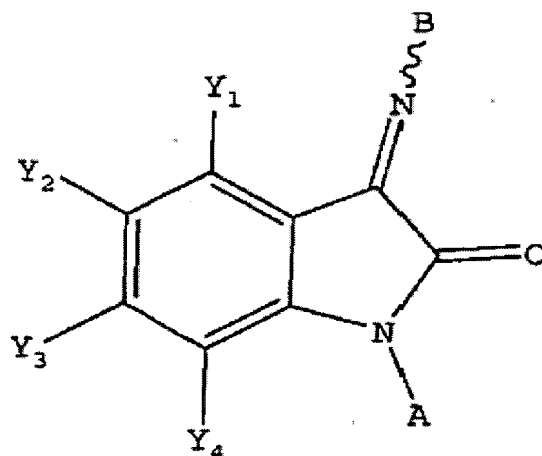
Nos métodos descritos aqui, o composto pode conter uma ligação de alqueno, o qual pode potencialmente ter uma configuração estéreo de Z ou E. Por exemplo, o composto pode conter um grupo  $Y_2$  ligado à posição 5 de um sistema de anel de indolona, no qual  $Y_2$  é but-2-en-1-il. Tal como um grupo de butenila pode potencialmente ter uma configuração estéreo de Z ou E. Em uma modalidade de quaisquer dos métodos descritos aqui, o composto é um isômero puro de alqueno Z. Em uma modalidade de quaisquer dos métodos descritos aqui, o composto é um isômero puro de alqueno E. Em uma modalidade de quaisquer dos métodos descritos aqui, o composto é uma mistura de isômeros de

alqueno E e Z.

Nos métodos descritos aqui, o composto pode conter uma ou mais porções que são capazes de quiralidade. Tais porções podem incluir, mas não estão limitado a, átomos quirais quadrivalente ou sistemas de anel com rotação restrita dando origem a planos dissimétricos perpendiculares. Em uma modalidade de quaisquer dos métodos descritos aqui, o composto é enantiomericamente ou diastereomericamente puro. Em uma modalidade de quaisquer dos métodos descritos aqui, o composto é enantiomericamente e diastereomericamente puro. Em uma modalidade de quaisquer dos métodos descritos aqui, o composto é uma mistura de enantiômeros. Em uma modalidade de quaisquer dos métodos descritos aqui, o composto é uma mistura de diastereômeros.

Em uma modalidade, o composto é administrado oralmente.

Em uma modalidade, o composto tem a estrutura:

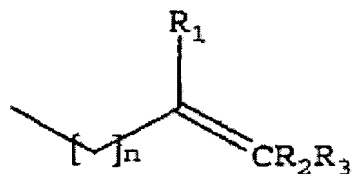


na qual cada um de  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , e  $Y_4$  é independentemente -H; alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada,  $-CF_3$ , -F, -Cl, -Br, -I,  $-OR_4$ ,  $-N(R_4)_2$ , ou  $-CON(R_4)_2$ ;

na qual cada  $R_4$  é independentemente -H; alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada,  $-CF_3$ , ou fenila;

na qual A é  $A'$ , alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada, arila, heteroarila, alquil aril( $C_1$ - $C_6$ ) ou alquil heteroaril( $C_1$ - $C_6$ ); e

no qual  $A'$  é



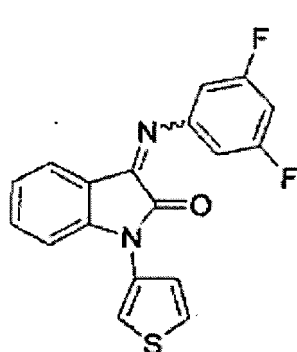
Em uma modalidade, B é heteroarila. Em outra modalidade, B é arila.

Em uma modalidade, B é fenila e a fenila é opcionalmente substituída com um ou mais dos seguintes: -H, -F, -Cl, -Br,  $-CF_3$ , alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada, -

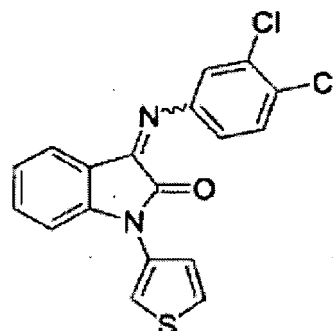
$N(R_4)_2$ ,  $-OR_4$ ,  $-COR_4$ ,  $-NCOR_4$ ,  $-CO_2R_4$ , ou  $-CON(R_4)_2$ .

Em uma modalidade, A é arila. Em outra modalidade, A é heteroarila.

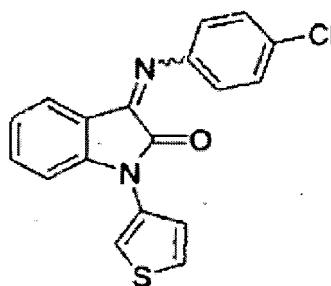
Em uma modalidade, o composto é selecionado do grupo consistido de:



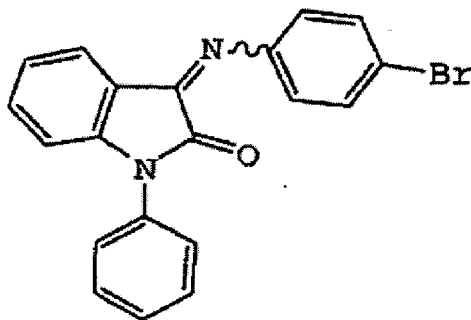
;



; e

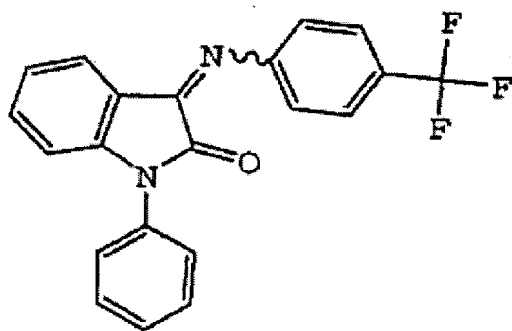
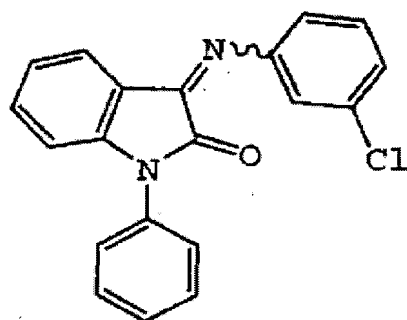
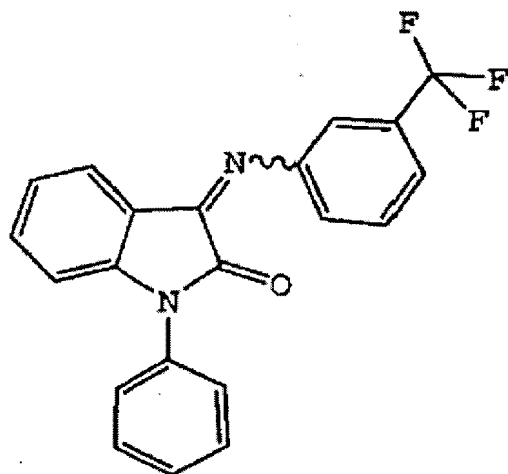


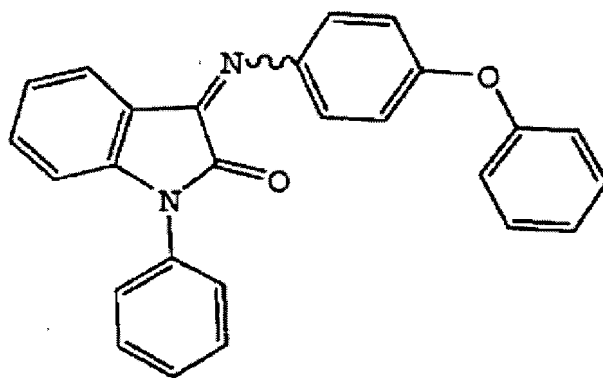
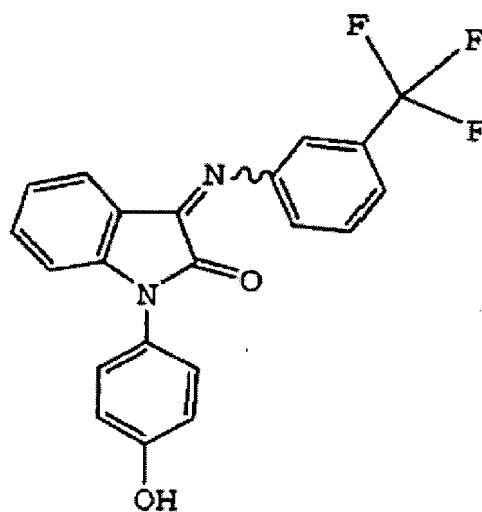
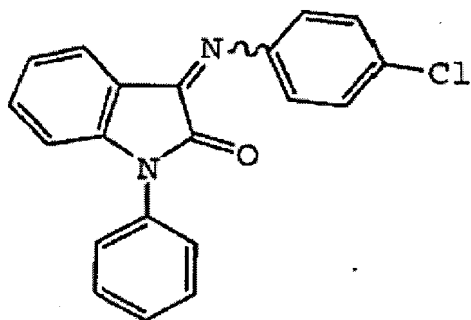
Em uma modalidade, o composto é selecionado do grupo consistido de:



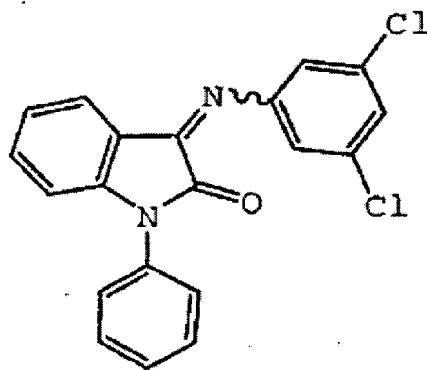
;



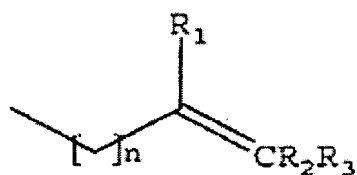




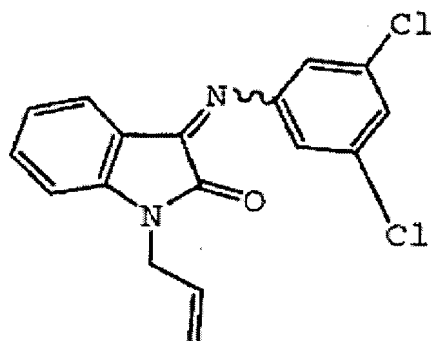
; e



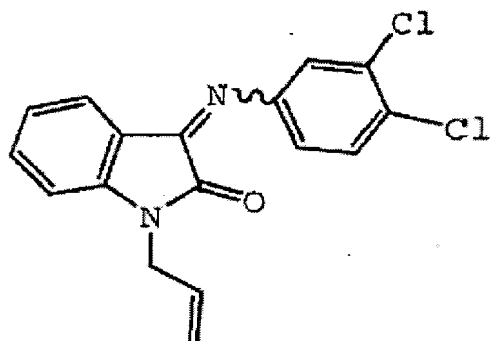
Em uma modalidade, A é A' e A' é



Em uma modalidade, o composto é



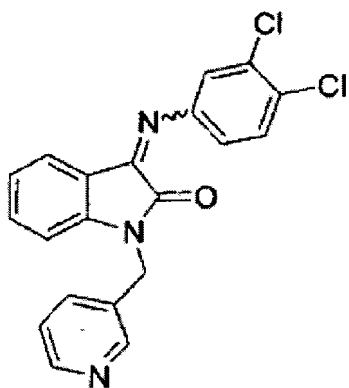
; ou



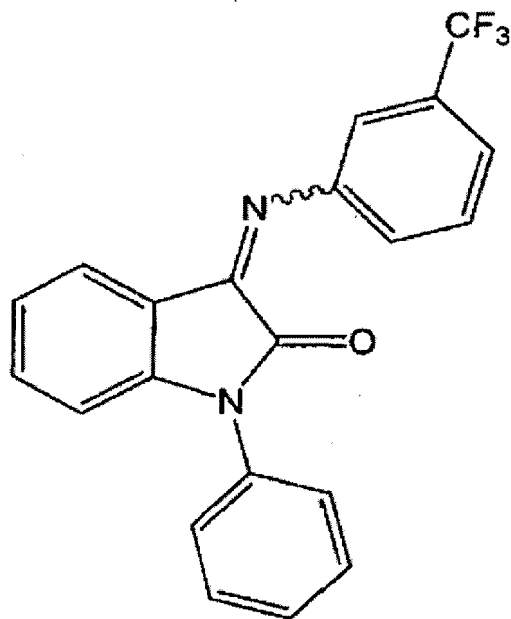
Em uma modalidade, A é arila. Em outra modalidade, B é arila.

Em uma modalidade, A é alquil heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Em uma modalidade, o composto é:



Em modalidades particulares, os antagonistas de receptores de galanina-3 é HT-2157 (1,3-diidro-1-fenil-3[[3-trifluorometil)fenil]imino]-2H-indol-2-ona; CAS No. 303149-14-6.



Outros exemplos de antagonistas de receptores de Galanina-3 podem ser constatados em Patente dos Estados Unidos No. 7.081.470, Publicação dos Estados Unidos No. US2003/078271A1; e Publicação Internacional No. WO2004/093789 as quais são incorporadas por referência em sua totalidade. Os compostos podem ser preparados empregando a metodologia fornecida em Patente dos Estados Unidos No. 7.081.470, Publicação dos Estados Unidos No. US2003/078271A1; e Publicação Internacional No. WO2004/093789, os ensinamentos os quais são incorporados aqui por referência.

Considera-se que a administração de compostos de antagonista de receptor de galanina-3 (Gal3R) pode ser feita sozinha ou com a administração de outros compostos, por exemplo, inibidores de recaptação de serotonina seletivos (SSRI) ou benzodiazepina.

O método ou tratamento pode compreender administrar uma combinação de medicamentos primários para a condição (s) alvejada para tratamento e um antagonista de

receptor de galanina-3. Em alguns casos o antagonista de receptor de galanina-3 tem um efeito sinérgico com um agente terapêutico adicional em tratar a doença alvejada para o tratamento. Quando administrado com uma combinação, os compostos terapêuticos podem ser formulados como composições separadas que são administradas ao mesmo tempo ou seqüencialmente em épocas diferentes ou compostos terapêuticos podem ser dados como uma composição única.

O modo de administração é preferivelmente no local das células alvo. Em uma modalidade particular, o modo de administração é para neurônios.

A presente invenção fornece um método para tratamento inibindo ou melhorando os efeitos de lesões ou doenças que resultem em degeneração neuronal ou um método para promover neurogênese ou excrescência de neurito. Estes métodos envolvem administrar a um paciente com necessidade destes uma quantidade efetiva de pelo menos um antagonista de receptor de galanina-3. Foram constatados os antagonistas de receptores de galanina-3 da presente invenção promovendo neurogênese e excrescência de neurito.

Alternativamente, pelo menos um antagonista de receptor de galanina-3 da presente invenção é empregado para tratar célula-tronco ou células progenitoras neuronais antes das células serem administradas ao paciente por implantação no local da degeneração neuronal. Em algumas modalidades, os métodos descritos aqui envolvem modular neurogênese ou excrescência de neurito ex vivo com o composto de antagonista de receptor da galanina-3 tal que a composição contendo células-tronco neural, células neurais progenitoras e/ ou células neurais não diferenciadas podem ser subsequenteemente administradas a um indivíduo para tratar uma doença ou condição. Em algumas modalidades, o método de tratamento compreende as etapas de contatar uma célula-tronco neural ou célula progenitora neural com um ou mais compostos da invenção para modular excrescência de neurito e transplantando as células em um paciente com necessidade ou em tratamento. Os métodos de tronco transplantado e células progenitoras são conhecidos na técnica. Em algumas modalidades, os métodos descritos aqui permitem tratar de doenças ou condições por diretamente substituir ou reabastecer neurônios disfuncionais ou danificados.

O método da presente invenção o qual promove neurogênese é envolvido em renovação de célula no sistema nervoso central (CNS) e inclui todos os tipos de células do CNS.

Uma modalidade da presente invenção é empregada para tratar lesão no sistema nervoso primário, por exemplo, lesões fechadas da cabeça e trauma cego, tais como aqueles causados por participação em esportes perigosos, trauma por penetração, tais como ferimentos a tiro, acidente vascular cerebral hemorrágico, acidente vascular cerebral isquêmico, glaucoma, isquemia cerebral, ou danos causados por cirurgia tal como excisão

de tumor ou pode até mesmo promover regeneração do nervo, a fim de realçar ou acelerar realçar a cura de tais lesões ou de doença neurodegenerativa tais como aquelas discutidas abaixo. Além disso, o método pode ser empregado para tratar, inibir ou melhorar os efeitos de doença ou distúrbio que resultem em um processo degenerativo.

Uma modalidade da presente invenção é empregada para inibir degeneração secundária a qual pode de outra maneira acompanhar lesão no sistema nervoso primário.

Os compostos da invenção podem ser empregados para tratar várias doenças ou distúrbios do sistema nervoso periférico ou central, incluindo neuropatia diabética, esclerose amiotrófica lateral (ALS). Lesões do nervo periférico e neuropatias localizadas ou periféricas incluindo, mas não limitadas a, porfirina, neuropatia sensorial aguda, neuropatia atáxica crônica, complicações de várias drogas e toxinas, polineuropatias amilóides, adrenomieloneuropatia, neuropatia axonal gigante podem ser tratadas por este método.

Além disso, os compostos podem ser empregados para tratamentos pós-operatórios tal como para remoção de tumor do CNS e outras formas de cirurgia no CNS. Os compostos podem ser empregados para tratamento de trauma na medula espinhal.

O antagonista de receptor de Gal-3 pode ser administrado junto com outros componentes de agentes biologicamente ativos, tais como tensoativos farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, glicerídeos), excipientes (por exemplo, lactose), estabilizantes, preservativos, umectantes, emolientes, anti-oxidantes, portadores, diluentes e veículos. Se desejado, certos agentes adoçantes, aromatizantes e/ou corantes podem da mesma forma ser adicionados.

O antagonista de receptor de Gal-3 pode ser formulado como uma solução, suspensão, emulsão ou pó liofilizado em associação com um veículo parenteral farmacologicamente aceitável. Os exemplos de tais veículos são água, salina, solução de Ringer, solução de cloreto de sódio isotônico, solução de dextrose, e 5% de albumina de soro humano. Veículos de lipossomas e não aquosos tais como óleos fixados podem da mesma forma ser empregados. O veículo ou pó liofilizado pode conter que mantenham a isotonia (por exemplo, cloreto de sódio, manitol) e estabilidade química (por exemplo, tampões e preservativos). A formulação pode ser esterilizada por técnicas comumente empregadas. Os portadores farmacêuticos adequados são descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences.

A dosagem de antagonista de receptor de Gal-3 administrados a um animal é aquela quantidade requerida para efetuar uma mudança na excrescência de neurito. A dosagem administrada a um animal, incluindo frequência de administração, variará dependendo de uma variedade de fatores, incluindo características farmacodinâmicas do antagonista de receptor de Gal-3 particular, modo e rotina de administração; tamanho, idade, sexo, saúde, peso do corpo e regime alimentar do receptor; natureza e extensão dos

sintomas a serem tratados ou natureza e extensão da função(s) cognitiva sendo realçada ou modulada, espécie de tratamento concorrente, frequência de tratamento, e o efeito desejado. Na aplicação condicionada a uma "quantidade terapeuticamente efetiva" é qualquer quantidade de um composto o qual, quando administrado a um indivíduo sofrendo de uma doença contra a qual os compostos são eficazes, causando a modulação de excrescência de neurito.

O antagonista de receptor de Gal-3 pode ser administrado em doses únicas ou divididas (por exemplo, uma série de doses separadas por intervalos de dias, semanas ou meses), ou em uma forma de liberação sustentada, dependendo de fatores tais como natureza e extensão de sintomas, espécie de tratamento concorrente e o efeito desejado. Outros agentes ou regimes terapêuticos podem ser empregados em conjunção com a presente invenção. Por exemplo, o antagonista de receptor de Gal-3 pode ser administrado diariamente durante um período de tempo.

A presente invenção deve atualmente ser ilustrada pelo seguinte exemplo, o qual não deve ser considerado limitador de modo algum.

#### Detalhes Experimentais

##### Síntese dos Compostos Químicos

A seguinte descrição ilustra os métodos que podem ser empregados para sintetizar os compostos de indolona desta invenção. A síntese dos compostos é descrita em No. de Série dos Estados Unidos 11/608.746, depositada em 6 de dezembro de 2006, a qual é incorporada por referência em sua totalidade.

##### Métodos Gerais

Todas as reações foram executadas sob uma atmosfera Árgon e os reagentes, limpa ou em solventes adequados, foram transferidas para o vaso de reação através de técnicas de seringa e cânula. Os solventes anidrosos foram comprados da Aldrich Chemical Company e empregados tal como recebidos. Os compostos descritos abaixo foram designados empregando o ACD/Name Program (version 4.01, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canada). Os espectros de  $^{13}\text{C}$  NMR e  $^1\text{H}$  NMR foram registrados em qualquer 300 MHz (GEQE Plus) ou 400 MHz (Bruker Avance) em  $\text{CDCl}_3$  como solvente e tetrametilsilano como o padrão interno a não ser que de outra maneira observado. Os desvios químicos ( $\delta$ ) são expressos em ppm, as constantes de acoplamento (J) são expressas em Hz, e os padrões de divisão são descritos como segue: s = singleto; d = duplete; t = tripleto; q = quarteto; quinteto; sexteto; septeto; br = amplo; m = multiplete; dd = duplete de dupletos; dt = duplete de tripletos. As análises elementares foram executadas por Robertson Microlit Laboratories, Inc. A não ser que indicado de outra maneira, os espectros de massa foram obtidos empregando a ionização por eletrovaporização (ESI, Micromass Platform II) e  $\text{MH}^+$  é relatado. Thin-layer Chromatography

(TLC) foi executado em placas de vidro pré-revestido com sílica gel 60 F<sub>254</sub> (0,25 mm, EM Separations Tech.). TLC preparativa foi executada em lâminas de vidro pré-revestidas com sílica gel GF (2 mm, Analtech). A cromatografia de coluna flash foi executada em sílica gel 60 da Merck (230 – 400 malha). Os pontos de fusão (mp) foram determinados em tubos capilares abertos em um mecanismo Mel-Temp e são não corrigidos.

As seguintes abreviações adicionais são empregadas: HOAc, ácido acético; DIPEA, diisopropiletilamina; DMF, N,N-dimetilformamida; EtOAc, acetato de etila; MeOH, metanol; TEA, trietilamina; THF, tetraidrofurano; Todas as relações de solvente estão em volume/volume a menos que estabelecido de outra forma.

#### I. Procedimento Geral para Preparação de Indolonas

Os métodos que seguem demonstram procedimentos úteis para síntetização dos compostos desta invenção (ilustrados nos Esquemas 1-5). As isatinas substituídas úteis para síntetização dos compostos desta invenção podem alternativamente ser obtidas empregando os procedimentos descritos nas seguintes referências:

Garden, S. J.; Da Silva, L. E.; Pinto, A.C.; Synthetic Communications, 1998, 28, 1679 - 1689.

Coppola, G.M.; Journal of Heterocyclic Chemistry, 1987, 24, 1249.

Hess, B.A. Jr; Corbino, S.; Journal of Heterocyclic Chemistry, 1971, 8, 161.

Bryant, W. M. III; Huhn, G.F.; Jensen, J.H.; Pierce, M. E.; Stambach, C.; Synthetic Communications, 1993, 23, 1617 — 1625.

#### Procedimento Geral para Síntese de Iminoisatinas

A isatina adequadamente substituída (10 mg - 10 g) foi colocada em um frasco e a anilina adequada (1,0 – 1,1 equivalentes) foi adicionada e a mistura foi agitada para homogeneizar. A mistura foi em seguida aquecida a 110 °C durante 2-7 horas e em seguida resfriada. Os sólidos foram cristalizados por metanol quente e filtrados, produzindo os produtos desejados (geralmente como uma mistura de interconversão inseparável de Isômeros E/ Z).

#### Procedimento A:

1-(3-TIENIL)-1H-INDOL-2,3-DIONA: Trietilamina (56,9 mL, 0,408 mol), foi adicionada a uma mistura de 1H-indol-2,3-diona (15,0 g, 0,102 mol), acetato de cobre (II) (46,0 g, 0,255 mol), e 3-ácido tienilborônico (19,6 g, 0,153 mol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL). A mistura de reação foi agitada durante a noite, filtrada através de Celite®, enxaguada com EtOAc/ hexano (1:1, 300 mL), e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna na sílica empregando Hexano/ EtOAc (1:1), produzindo o produto desejado (1.1 g, 50 %).

#### Procedimento B:

(3E)-3-[(4-METILFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Uma



solução de 1-(3-tienil)-1H-indol-2,3-diona (20 mg, 0,087 mmol) em 1% de HOAc/ MeOH (8 mL) foi adicionada a uma solução de p-toluidina (19 mg, 0,18 mmol) em 1% de HOAc/ MeOH (8 mL). A mistura de reação foi agitada durante 12 horas a temperatura ambiente, aquecida a 50 °C durante 1 hora, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativo na sílica empregando EtOAc/ hexanos (3:7, 0,1 % de TEA) produzindo o produto desejado (14 mg, 50%).

Procedimento C:

(3Z)-5-BROMO-3-{[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO}-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Uma mistura de 5-bromo-1H-indol-2,3-diona (1,0 g, 0,442 mmol) e 3-trifluorometilaniolina (0,993 g, 6,2 mmol) em uma solução de 1% de ácido acético em metanol foi agitada a 50 °C durante 12 horas. O produto bruto foi concentrado a vácuo, produzindo o produto bruto desejado (640 mg, 40%).

Procedimento D:

(3Z)-5-BROMO-1-FENIL-3-{[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO}-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Uma mistura de (3Z)-5-bromo-3-{[3-(trifluorometil)fenil]imino}-1,3-diidro-2H-indol-2-ona (100 mg, 0,272 mmol), acetato de cobre (II) (54 mg, 0,33 mmol), trietilamina (82,8 mg, 0,817 mmol), e ácido borônico de benzeno (40 mg, 0,325 mmol) em 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura bruta foi concentrada a vácuo e purificada por TLC preparativo empregando EtOAc: hexano (3:7, 1% de trietilamina), produzindo o produto desejado (22 mg, 20%).

Procedimento E:

(3Z)-1,5-DIFENIL-3-{[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO}-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Uma mistura de (3Z)-5-bromo-1-fenil-3-{[3-(trifluorometil)fenil]imino}-1,3-diidro-2H-indol-2-ona (22 mg, 0,05 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (12,0 mg, 0,01 mmol), ácido borônico de benzeno (10 mg, 0,08 mmol) em THF (5 mL), e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aquoso (2M, 100 µL) foi aquecida a 67 °C durante 24 horas. O produto bruto foi concentrado a vácuo e o resíduo foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 1 ml), concentrado, e purificado por TLC preparativo empregando 10 % de metanol em CHCl<sub>3</sub>, produzindo o produto desejado (4 mg, 18%).

Procedimento F:

1-[(5-CLORO-1-BENZOTIEN-3-IL)METIL]-2H-INDOL-2,3-DIONA: Uma solução de isatina (125mg, 0,85 mmol) em dioxano anidroso (10 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 25 mg, 0,62 mmol) em dioxano anidroso (10 mL) a 0 °C sob árgon. A mistura foi deixada para agitar-se durante 5 minutos e em seguida a solução de 3-(bromometil)-5-cloroberizo[b]tiofeno (267 mg, 1,02 mmol) em dioxano (10 mL) foi adicionada gota a gota à mistura de reação. A mistura de reação foi aquecida em refluxo sob árgon durante 16 horas e concentrada a vácuo. O material bruto foi purificado por TLC preparativo empregando 1:24 de metanol em

clorofórmio como o eluente, produzindo o produto desejado como um sólido amarelo (125 mg, 0,38 mmol, 45%).

Procedimento G:

1-[(5-CLORO-1-BENZOTIEN-3-IL)METIL]-3-[[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO]-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Uma mistura de 1-[(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]-2H-indol-2,3-diona (50 mg, 0,15 mmol) e 3-trifluorometilânilina (0,020 mL, 0,15 mmol) foi limpa por aquecimento a 140 °C durante 2 horas. O material bruto foi purificado por TLC preparativo empregando uma mistura de 1:3 de acetato de etila e hexano como o eluente produzindo o produto desejado como um sólido amarelo (13 mg, 0,030 mmol, 18%).

Procedimento H:

6-METÓXI-1-FENIL-1H-INDOL-2,3-DIONA: Uma solução de N-(3-metoxifenil)-N-fenilamina (1,14 g, 5,72 em éter (3 mL) foi adicionada a uma solução de cloreto de oxalila (728 g, 5,75 mmol) e aquecida em refluxo durante 1 hora. A mistura resultante foi resfriada a temperatura ambiente, concentrada a secagem, e re-dissolvida em nitrobenzeno (35 mL). A solução foi adicionada a uma solução de AlCl<sub>3</sub> em nitrobenzeno (0,762 g, 5,72 mmol), e a mistura resultante foi aquecida a 70 °C durante 16 horas. O produto bruto foi concentrado a vácuo e purificado por cromatografia de coluna empregando EtOAc/ hexano (1:1), produzindo o produto desejado (60 mg, 50 %). Os compostos 2-17, inclusive, foram comprados de Bionet Research Ltd., 3 Highfield Industrial Estate, Camelford, Cornwall PL32 9QZ, UK. Estes compostos podem da mesma forma ser sintetizado empregando o Procedimento Geral descrito acima.

Composto 1: 3-[(2-METOXIFENIL)IMINO]-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Composto 2: 1-FENIL-3- [[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO]-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Composto 3: 3-[(3-METILFENIL)IMINO]-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Composto 4: 3 -[(3-CLOROFENIL)IMINO]-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Composto 5: 1-FENIL-3-[[4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO]-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Composto 6: 3-[(4-METILFENIL)IMINO]-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Composto 7: 3-[(4-CLOROFENIL)IMINO]-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Composto 8: 3-[(4-BROMOFENIL)IMINO]-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Composto 9: 3-[(4-FLUOROFENIL)IMINO]-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Composto 10: 3-[(4-FENOXIFENIL)IMINO]-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Composto 11: 3-[(4-ETOXIFENIL)IMINO]-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Composto 12: 3-[(4-METOXIFENIL)IMINO]-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Composto 13: 3-[(3,5-DICLOROFENIL)IMINO]-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Composto 14: 3-[(3,5-DIMETILFENIL)IMINO]-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Composto 15: 1-ALILA-3-[(3,4-DICLOROFENIL)IMINO]-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Composto 16: 1-ALILA-3-[(3,5-DICLOROFENIL)IMINO]-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Composto 17: 3-[(4-BROMOFENIL)IMINO]-1-ISOPROPIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA

Composto 18: 1-[(5-CLORO-2-TIENIL)METIL]-3-{[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO}-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Uma mistura de 1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-2H-indol-2,3-diona (25 mg, 0,09 mmol) (preparada como descrita abaixo) e 3-trifluorometilanilina (11,3  $\mu$ L, 0,09 mmol) foi limpa por aquecimento a 140 °C durante 2 horas. O material bruto foi purificado por TLC preparativo empregando uma mistura de 3:7 de acetato de etila em hexano como o eluente, produzindo o produto desejado (23 mg, 0,05 mmol, 61 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz):  $\delta$  7,57 (t, J = 7,7, 1H), 7,53 (t, J = 7,8, 1H), 7,33 (t, J = 7,8, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,6, 2H), 6,94 – 6,72 (m, 4H), 6,56 (d, J = 7,7, 1H), 5,02 (s, 2H); ESI-MS m/z constatado 421 ( $\text{MH}^+$ ).

1-[(5-CLORO-2-TIENIL)METIL]-2H-INDOL-2,3-DIONA: Uma solução de isatina (125 mg, 0,85 mmol) em dioxano anidro (10 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 24 mg, 0,62 mmol) em dioxano anidro (10 mL) a 0 °C sob árgon. A mistura foi deixada para agitar-se durante 5 minutos e em seguida 2-cloro-5-(clorometil)tiofeno (0,12 mL, 1,02 mmol) em dioxano (10 mL) foi adicionada gota a gota à mistura resultante. A mistura de reação foi aquecida em refluxo sob árgon durante 16 horas e concentrada a vácuo. O material bruto foi purificado por TLC preparativo empregando 1:24 de metanol em clorofórmio como o eluente, produzindo o produto desejado como um sólido amarelo (53 mg, 0,19 mmol, 22 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz):  $\delta$  7,62 (d, J = 7,4, 1H), 7,56 (t, J = 7,8, 1H), 7,14 (t, J = 7,7, 1H), 6,94 (d, J = 8,0, 1H), 6,90 (d, J = 3,2, 1H), 6,78 (d, J = 3,7, 1H), 4,90 (s, 2H).

Composto 19: 1-(3-TIENIL)-3-{[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO}-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Uma mistura de 1-(3-tienil)-2H-indol-2,3-diona (25 mg, 0,11 mmol) (preparada como descrita abaixo) e 3-trifluorometilanilina (14  $\mu$ L, 0,11 mmol) foi limpa por aquecimento a 140 °C durante 2 horas. O material bruto foi purificado por TLC preparativo empregando uma mistura de 3:7 de acetato de etila e hexano como o eluente, produzindo o produto desejado como um sólido amarelo (7,3 mg, 0,02 mmol, 22 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  7,62 – 7,19 (m, 9H), 6,94 (d, J = 8,0, 1H), 6,76 (t, J = 7,6, 1H); ESI-MS m/z constatado 373 ( $\text{MH}^+$ ).

1-(3-TIENIL)-2H-INDOL-2,3-DIONE: Monoidrato de acetato de cobre (II) (4,25 g,

23,4 mmol) foi aquecido em refluxo em anidrido acético (30 mL) durante 2 horas. A mistura foi filtrada e lavada com éter anidro (500 mL). O sólido foi seco a vácuo a 55 °C durante 16 horas. O diclorometano (1 mL) foi adicionado a uma mistura de acetato de cobre (II) (62 mg, 0,34 mmol), isatina (50 mg, 0,34 mmol), e tiofeno-3-ácido borônico (87 mg, 0,68 mmol), seguido por trietilamina (0,10 mL, 0,68 mmol) sob árgon. A solução resultante foi agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. A mistura de reação foi seguida recarregada com 0,10 mmol de acetato de cobre (II), 0,10 mmol de ácido borônico 3-tiofeno, e 1 gota de trietilamina, e a mistura foi aquecida a 50 °C durante 6 horas. O material bruto foi purificado por TLC preparativo empregando 3:97 de metanol em clorofórmio como o eluente, produzindo o produto desejado como um sólido amarelo (25 mg, 0,11 mmol, 33 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz):  $\delta$  7,70 (d, J = 7,5, 1H), 7,58 (t, J = 7,8, 1H), 7,50 (d, J = 5,1, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,1, 1H), 7,18 (t, J = 7,51, 1H), 7,05 (d, J = 8,0, 1H).

Composto 20: 2-METIL-5-[(2-OXO-1-FENIL-1,2-DIIDRO-3H-INDOL-3-ILIDENO)AMINO]-2H-ISOINDOL-1,3(2H)-DIONA: Uma mistura de 1-fenilisatina (50 mg, 0,22 mmol) e 4-amino-N-metilpaltimida (40 mg, 0,22 mmol) foi limpa por aquecimento a 215 °C durante 2 horas. O material bruto foi purificado por TLC preparativo empregando uma mistura de 3:7 acetato de etila e hexano como o eluente, produzindo o produto desejado como um sólido amarelo (8 mg, 0,02 mmol, 10 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz):  $\delta$  7,88 (d, J = 7,8, 1H), 7,83 – 7,80 (m, 1H), 7,51 (t, J = 7,5, 1H), 7,47 – 7,18 (m, 6H), 7,02 (t, J = 8,0, 1H), 6,91 – 6,79 (m, 2H), 6,58 (d, J = 7,5, 1H), 3,22 (s, 3H); ESI-MS m/z constatado 382 ( $\text{MH}^+$ ).

Composto 21: 1-[(5-CLORO-1-BENZOTIEN-3-IL)METIL]-3-[(3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)IMINO]-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: 1-[(5-CLORO-1-BENZOTIEN-3-IL)METIL]-2H-INDOL-2,3-DIONA foi preparado pelo Procedimento F.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz):  $\delta$  7,89 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,5, 1H), 7,65 (d, J = 7,5, 1H), 7,54 (t, J = 8,0, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,5, 1H), 7,14 (t, J = 7,5, 1H), 6,88 (d, J = 7,8, 1H), 5,13 (s, 2H). Deste intermediário, 1-[(5-CLORO-1-BENZOTIEN-3-IL)METIL]-3-[(3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)IMINO]-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA foi preparado pelo Procedimento G.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz):  $\delta$  7,98 (d, J = 2,0, 1H), 7,80 (d, J = 8,6, 1H), 7,58 (t, J = 7,7, 1H), 7,52 (d, J = 8,1, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,6, 1,9, 1H), 7,31 (singleto por sobreposição e dt, J = 1,2, 7,8, 2H), 7,24 (d, J = 7,8, 1H), 6,87 (d, J = 7,9, 1H), 6,77 (t, J = 7,7, 1H), 6,59 (d, J = 7,7, 1H), 5,20 (s, 2H). ESI-MS m/z constatado 471 ( $\text{MH}^+$  com  $^{35}\text{Cl}$ ), 473 ( $\text{MH}^+$  com  $^{37}\text{Cl}$ ).

Composto 22: 3-(1H-INDOL-5-ILIMINO)-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: 1-Fenilisatina (51,8 mg, 0,23 mmol) e 5-aminoindol (31 mg, 0,23 mmol) foram misturados e aquecidos a 140 °C durante 2 horas. O produto bruto resultante foi purificado por TLC preparativo empregando acetato de etila/ hexano (6:4) como o eluente, produzindo o produto desejado como um sólido amarelo (10,8 mg, 14%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz):  $\delta$  8,28 (s,

1H), 7,57 (t, J = 7,7, 2H), 7,49 – 7,40 (m, 6H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 8,5, 1,7, 1H), 6,98 (d, J = 7,6, 1H), 6,83 (d, J = 8,0, 1H), 6,74, J = 7,6, 1H), 6,59 (s, 1H); ESI-MS m/z constatado 338 (MH<sup>+</sup>).

Composto 23: 3-[(6-CLORO-3-PIRIDINIL)IMINO]-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: 1-Fenilisatin (23,0 mg, 0,10 mmol) e 5-amino-2-cloropiridina (12,8 mg, 0,10 mmol) foram misturados e aquecidos a 140 °C durante 7 horas. O produto bruto resultante foi purificado por TLC preparativo empregando hexano/ acetato de etila (8:2) como o eluente, produzindo o produto desejado como um sólido amarelo (19,7 mg, 59%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 8,15 (d, J = 8, 1H), 7,6 – 7,2 (m, 9H), 6,85 – 6,75 (m, 2H); ESI-MS m/z constatado 334 (MH<sup>+</sup>).

Composto 24: 3-[(2-METIL-1,3-BENZOTIAZOL-5-IL)IMINO]-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: 5-Amino-2-metilbenzotiazol (52,2 mg, 0,31 mmol) foi misturado com 1-fenilisatina (69,7 mg, 0,31 mmol) e aquecido a 140 °C durante 3 horas. O produto bruto resultante foi purificado por TLC preparativo empregando acetato de etila/ hexano (6:4) como o eluente para produzir o produto desejado como um sólido amarelo (36,9 mg, 32,3 %). <sup>1</sup>H NMR: δ 7,9-6,7 (m, 12H), 2,9 (s, 3H). ESI-MS m/z constatado 370 (MH<sup>+</sup>).

Composto 25: (3Z)-3-[(3,4-DICLOROFENIL)IMINO]-1-(2-PIRIDINILMETIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos F (para substituição de 2-cloreto de picolila) e G. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 – 8,46 (m, 1H), 7,87 – 7,78 (m, 1H), 7,64 (d, 1H, J = 7,1), 7,53 – 7,31 (m, 5H), 7,28 (d, 1H, J = 4,1), 7,12 (d, 1H, J = 8,1), 6,58 - 6,53 (n, 1H), 5,51 (s, 2H); ESI-MS m/z 381 (MH<sup>+</sup>).

Composto 26: (3Z)-3-[(3,4-DICLOROFENIL)IMINO]-1-[(3,5-DIMETIL-4-ISOXAZOLIL)METIL]-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos F (para substituição de 4-clorometil-3,5-dimetilisoxazol) e B (aquecimento de microondas). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (d, 1H, J = 9,1), 7,46 (dt, 1H, J = 8,1, 2,0), 7,28 (d, 1H, J = 2,1), 7,02 (d, 1H, J = 2,0), 6,88 (dt, 1H, J = 8,0, 2,1), 6,74 – 6,72 (m, 1H), 6,2 – 6,70 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); ESI-MS m/z 399 (MH<sup>+</sup>).

Composto 27: (3Z)-3-[(3,4-DICLOROFENIL)IMINO]-1-[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelo Procedimentos A e B. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 – 7,87 (m, 1H), 7,83 – 7,79 (m, 1H), 7,67 (d, 1H, J = 8), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 2), 7,08 – 7,05 (m, 1H), 6,96 – 6,80 (m, 5H); ESI-MS m/z 435 (MH<sup>+</sup>).

Composto 28: (3Z)-1-(3,5-DICLOROFENIL)-3-[(3,4-DICLOROFENIL)IMINO]-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos A e B. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (d, 1H, J = 8,1), 7,79 (d, 1H, J = 6,0), 7,72 – 7,68 (m, 1H), 7,59 – 7,45 (m, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 8,1), 7,32 (dt, 1H, J = 8,0, 2,1), 7,23 (d, 1H, J = 2,5), 6,97 (dd, 1H, J = 8,0, 2,1), 6,92 – 6,87 (m, 1H), 6,85 – 6,81 (m, 1H); ESI-MS m/z 435 (MH<sup>+</sup>).

Composto 29: (3Z)-3-[(3,4-DICLOROFENIL)IMINO]-6-METOXI-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos H e B.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 – 7,54 (m, 1H), 7,53 – 7,38 (m, 3H), 7,29 (d, 1H,  $J = 2,0$ ), 7,17 (d, 1H,  $J = 8,1$ ), 7,12 (d, 1H,  $J = 8,0$ ), 6,84 (d, 1H,  $J = 2,5$ ), 6,78 (d, 1H,  $J = 8$ ), 6,6 (dd, 2H,  $J = 8,0, 2,0$ ), 6,55 (dd, 2H,  $J = 8,1, 2,5$ ); ESI-MS  $m/z$  (398  $\text{MH}^+$ ).

Composto 30: (3Z)-3-[(4-CLORO-3-METILFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos A e B (80 °C).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 – 7,62 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (dt, 1H,  $J = 7,1, 1,6$ ), 7,3 (dd, 1H,  $J = 5,0, 1,6$ ), 7,05 – 6,97 (m, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 2,53 (s, 3H); ESI-MS  $m/z$  353 ( $\text{MH}^+$ ).

Composto 31: (3Z)-3-(2-NAFTILIMINO)-1-(3-TIENIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos A e B (80 °C).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15 (d, 1H,  $J = 9,1$ ), 8,06 – 7,99 (m, 1H), 7,89 – 7,80 (m, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,71 – 7,47 (m, 4H), 7,41 – 7,35 (m, 1H), 7,33 (d, 1H,  $J = 5,2$ ), 7,28 (d, 1H,  $J = 6,8,1$ ), 7,00 (d, 1H,  $J = 8,0$ ), 6,76 (t, 1H,  $J = 7,8$ ), 6,67 (d, 1H,  $J = 7,9$ ); ESI-MS  $m/z$  355 ( $\text{MH}^+$ ).

Composto 32: (3Z)-3-[(4-CLOROFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos A e B (80 °C).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,69 – 7,56 (mn, 2H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,41 (dt, 1H,  $J = 8,2$ ), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,11 – 6,99 (m, 3H), 6,89 (dt, 1H,  $J = 8$ ), 6,77 – 6,73 (m, 1H), 6,66 – 6,33 (m, 1H); ESI-MS  $m/z$  339 ( $\text{MH}^+$ ).

Composto 33: (3Z)-3-[(4-IODOFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos A e B (1% de HOAc em MeOH).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79 – 7,74 (m, 2H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,35 (dt, 1H,  $J = 8,0, 1,2$ ), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 6,98 (d, 1H,  $J = 8,0$ ), 6,89 – 6,75 (m, 4H); ESI-MS  $m/z$  431 ( $\text{MH}^+$ ).

Composto 34: (3Z)-3-[(4-METILFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos A e B (1% de HOAc em MeOH).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 – 7,44 (m, 2H), 7,35 – 7,22 (m, 4H), 6,99 – 6,93 (m, 3H), 6,87 – 6,78 (m, 2H), 2,42 (s, 3H); ESI-MS  $m/z$  319 ( $\text{MH}^+$ ).

Composto 35: (3Z)-3-[(3,5-DIFLUOROFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos A e B (1% de HOAc em MeOH).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 – 7,16 (m, 4H), 6,99 (dt, 1H,  $J = 8,2, 0,8$ ), 6,89 (dt, 1H,  $J = 7,7, 1,1$ ), 6,76 (d, 1H,  $J = 7,5$ ), 6,71 (tt, 1H,  $J = 9,3, 2,3$ ), 6,64 – 6,57 (m, 2H); ESI-MS  $m/z$  341 ( $\text{MH}^+$ ).

Composto 36: ETIL 3-[(3Z)-2-OXO-1-(3-TIENIL)-1,2-DIIDRO-3H-INDOL-3-ILIDENO]AMINO}BENZOATO: Preparado pelos Procedimentos A e B (1% de HOAc em MeOH).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96 (d, 1H,  $J = 7,4$ ), 7,75 – 7,17 (m, 6H), 6,98 (d, 1H,  $J = 8,0$ ), 6,87 – 6,78 (m, 2H), 6,63 (d, 1H,  $J = 7,8$ ), 4,45 – 4,32 (m, 2H), 1,43 – 1,33 (m, 3H);

ESI-MS m/z 377 (MH<sup>+</sup>).

Composto 37: (3Z)-3-[(6-CLORO-3-PIRIDINIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos A e B (1% de HOAc em MeOH). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 – 6,81 (m, 10H); ESI-MS m/z 340 (MH<sup>+</sup>).

Composto 38: (3Z)-3-[(4-FENOXIFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos A e B (1% de HOAc em MeOH). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 – 6,70 (m, 16H); ESI-MS m/z 397 (MH<sup>+</sup>).

Composto 39: (3Z)-3-[(4-BROMOFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos A e G. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 – 6,55 (m, 11H); ESI-MS m/z 383 (MH<sup>+</sup>).

Composto 40: (3Z)-3-[(3-CLOROFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos A e G. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 – 6,50 (m, 11H); ESI-MS m/z 339 (MH<sup>+</sup>).

Composto 41: (3Z)-3-[(3-METILFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos A e B (1% de HOAc em MeOH). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 – 6,78 (m, 11H), 2,39 (s, 3H); ESI-MS m/z 319 (MH<sup>+</sup>).

Composto 42: (3Z)-3-[(3,4-DICLOROFENIL)IMINO]-1-(3-TIENIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos A e B (1% de HOAc em MeOH). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 – 6,80 (m, 10H); ESI-MS m/z 373 (MH<sup>+</sup>).

Composto 43: (3Z)-1-(2-PIRIDINILMETIL)-3-[(3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)IMINO]-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelo Procedimento B. ESI-MS m/z 382 (MH<sup>+</sup>).

Composto 44: (3Z)-3-[(3,5-DICLOROFENIL)IMINO]-1-(2-PIRIDINILMETIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelo Procedimento B. ESI-MS m/z 382 (MH<sup>+</sup>).

Composto 45: (3Z)-1-[(3,5-DIMETIL-4-ISOXAZOLIL)METIL]-3-[(3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)IMINO]-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelo Procedimento B. ESI-MS m/z 400 (MH<sup>+</sup>).

Composto 46: (3Z)-3-[(3,4-DIFLUOROFENIL)IMINO]-1-(3-PIRIDINILMETIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos F (para substituição de 3-picolilcloreto) e B. ESI-MS m/z 350 (MH<sup>+</sup>).

Composto 47: (3Z)-1-(3-PIRIDINILMETIL)-3-[(3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL)IMINO]-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelo Procedimento B. ESI-MS m/z 382 (MH<sup>+</sup>).

Composto 48: (3Z)-3-[(3,4-DIFLUOROFENIL)IMINO]-1-(2-PIRIDINILMETIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelo Procedimento B. ESI-MS m/z 350 (MH<sup>+</sup>).

Composto 49: (3Z)-3-[(3,5-DICLOROFENIL)IMINO]-1-(3-PIRIDINILMETIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelo Procedimento B. ESI-MS m/z 384 (MH<sup>+</sup>).

Composto 50: (3Z)-3-[(3,5-DICLOROFENIL)IMINO]-1-[(3,5-DIMETIL-4-

ISOXAZOLIL)METIL]-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelo Procedimento B. ESI-MS m/z 402 (MH<sup>+</sup>).

Composto 51: (3Z)-1-FENIL-3-(5-QUINOLINILAIMINO)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelo Procedimento G. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,38 – 9,32 (m, 1H), 8,55 – 8,50 (m, 1H), 8,01 – 6,62 (m, 12H), 6,43 – 6,35 (m, 1H); ESI-MS m/z 350 (MH<sup>+</sup>).

Composto 52: (3Z)-3-[(4-iodofenil)iminol]-1-fenil-1,3-diidro-2H-indol-2-ona: Preparado pelo Procedimento B (0,1 % de HOAc, 80 °C, 92 horas, 4 eq RNH<sub>2</sub>, peneiras moleculares de 3 Å). ESI-MS m/z 425 (MH<sup>+</sup>).

Composto 53: (3Z)-3-[(3,4-difluorofenil)iminol]-1-fenil-1,3-diidro-2H-indol-2-ona: Preparado pelo Procedimento B (0,1 % de HOAc, 80 °C, 92 horas, 4 eq RNH<sub>2</sub>, peneiras moleculares de 3 Å). ESI-MS m/z 335 (MH<sup>+</sup>).

Composto 54: (3Z)-3-[(2-cloro-4-metilfenil)iminol]-1-fenil-1,3-diidro-2H-indol-2-ona: Preparado pelo Procedimento B (0,1 % de HOAc, 80 °C, 92 horas, 4 eq RNH<sub>2</sub>, peneiras moleculares de 3 Å). ESI-MS m/z 347 (MH<sup>+</sup> com <sup>35</sup>Cl), 349 (MH<sup>+</sup> com <sup>37</sup>Cl).

Composto 55: (3Z)-3-[(2,4-dimetoxifenil)iminol]-1-fenil-1,3-diidro-2H-indol-2-ona: Preparado pelo Procedimento B (0,1 % de HOAc, 80 °C, 92 horas, 4 eq RNH<sub>2</sub>, peneiras moleculares de 3 Å). ESI-MS m/z 359 (MH<sup>+</sup>).

Composto 56: 3-[(3Z)-2-oxo-1-fenil-1,2-diidro-3H-indol-3-ilideno]amino}benzonitrilo: Preparado pelo Procedimento B (0,1 % de HOAc, 80 °C, 92 horas, 4 eq RNH<sub>2</sub>, peneiras moleculares de 3 Å). ESI-MS m/z 324 (MH<sup>+</sup>).

Composto 57: (3Z)-3-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]iminol]-1-fenil-1,3-diidro-2H-indol-2-ona: Preparado pelo Procedimento B (0,1 % de HOAc, 80 °C, 92 horas, 4 eq RNH<sub>2</sub>, peneiras moleculares de 3 Å). ESI-MS m/z 381 (MH<sup>+</sup>).

Composto 58: (3Z)-3-[(4-cloro-3-metilfenil)iminol]-1-(3-tienil)-1,3-diidro-2H-indol-2-ona: Preparado pelos Procedimentos A e B (80 °C). ESI-MS m/z 353 (MH<sup>+</sup>).

Composto 59: (3Z)-3-(6-quinoliniliminol)-1-(3-tienil)-1,3-diidro-2H-indol-2-ona: Preparado pelos Procedimentos A e B (80 °C). ESI-MS m/z 356 (MH<sup>+</sup>).

Composto 60: (3Z)-3-[(4-clorofenil)iminol]-1-(3-tienil)-1,3-diidro-2H-indol-2-ona: Preparado pelos Procedimentos A e B (80 °C). ESI-MS m/z 339 (MH<sup>+</sup>).

Composto 61: (3Z)-3-[(3-isopropilfenil)iminol]-1-(3-tienil)-1,3-diidro-2H-indol-2-ona: Preparado pelos Procedimentos A e B (80 °C). ESI-MS m/z 347 (MH<sup>+</sup>).

Composto 62: (3Z)-3-[(4-cicloexilfenil)iminol]-1-(3-tienil)-1,3-diidro-2H-indol-2-ona: Preparado pelos Procedimentos A e B (80 °C). ESI-MS m/z 387 (MH<sup>+</sup>).

Composto 63: (3Z)-3-(1,3-benzotiazol-6-iliminol)-1-fenil-1,3-diidro-2H-indol-2-ona: Preparado pelo Procedimento G. ESI-MS m/z 356 (MH<sup>+</sup>).

Composto 64: (3Z)-3-(1H-indazol-6-iliminol)-1-fenil-1,3-diidro-2H-indol-2-ona: Preparado pelo Procedimento G. ESI-MS m/z 339 (MH<sup>+</sup>).



Composto 65: (3Z)-3-[(3-CLOROFENIL)IMINO]-6-METOXI-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos H e G. ESI-MS m/z 363 (MH<sup>+</sup>).

Composto 66: (3Z)-6-METOXI-1-FENIL-3-[[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO]-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos H e G. ESI-MS m/z 397 (MH<sup>+</sup>).

Composto 67: (3Z)-3-[(3-BROMOFENIL)IMINO]-1-FENIL-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelo Procedimento B. ESI-MS m/z 378 (MH<sup>+</sup>),

Composto 68: (3Z)-1,5-DIFENIL-3-[[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO]-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos C, D, e E. ESI-MS m/z 443 (MH<sup>+</sup>).

Composto 69: (3Z)-1-(4-HIDROXIFENIL)-3-[[3-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]IMINO]-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelos Procedimentos G (6 eq de anilina) e D. ESI-MS m/z 383 (MH<sup>+</sup>).

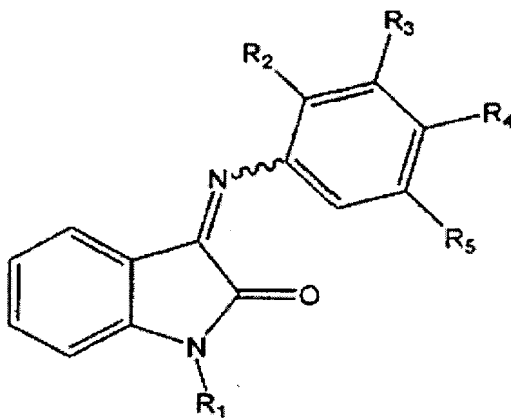
Composto 70: (3Z)-3-[[3,4-DICLOROFENIL]IMINO]-1-(3-PIRIDINILMETIL)-1,3-DIIDRO-2H-INDOL-2-ONA: Preparado pelo Procedimento G (75 °C, 2 horas). ESI-MS m/z 383 (MH<sup>+</sup>).

Compostos 1-70 como descritos acima são meramente ilustrativos de compostos de indolona os quais podem ser utilizados nos métodos da presente invenção. Além disso, os compostos de indolona podem ser obtidos utilizando os métodos mostrados nos Esquemas 1-5 e Procedimentos geralmente conhecidos na técnica.

Pode ser necessário incorporar estratégias de proteção e desproteção para os substituintes tais como grupos de hidroxila, e amino, amido, ácido carboxílico nos métodos sintéticos descritos acima para formar derivados de indolona. Os métodos para proteção e desproteção de tais grupos são bem conhecidos na técnica, e pode ser encontrados, por exemplo, em Green, T. W. e Wuts, P. G. M. (1991) Protection Groups in Organic Synthesis, 2ª Edição, John Wiley & Sons, New York.

As estruturas dos Compostos 1-70 são ilustrados nas Tabelas I e Ia.

Tabela 1. Estruturas Químicas dos Compostos

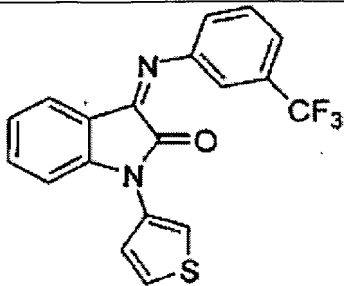
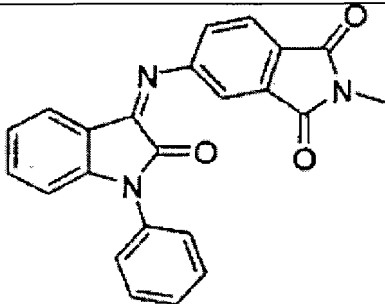
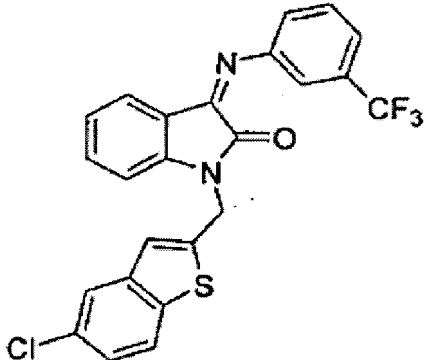


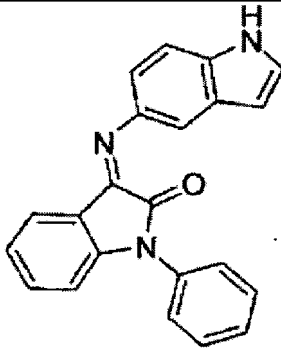
Composto	Substituição				
	R1	R2	R3	R4	R5
1	Ph	OMe	H	H	H
2	Ph	H	CF <sub>3</sub>	H	H
3	Ph	H	Me	H	H
4	Ph	H	Cl	H	H
5	Ph	H	H	CF <sub>3</sub>	H
6	Ph	H	H	Me	H
7	Ph	H	H	Cl	H
8	Ph	H	H	Br	H
9	Ph	H	H	F	H
10	Ph	H	H	OPh	H
11	Ph	H	H	OEt	H
12	Ph	H	H	OMe	H
13	Ph	H	Cl	H	Cl
14	Ph	H	Me	H	Me
15	Alila	H	Cl	Cl	H
16	Alila	H	Cl	H	Cl
17	Isopropila	H	H	Br	H

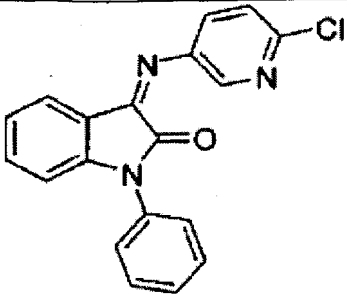
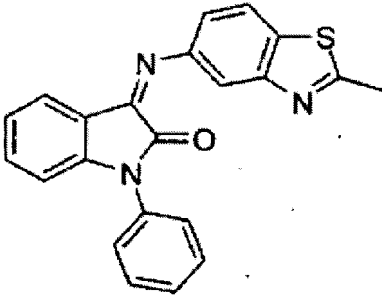
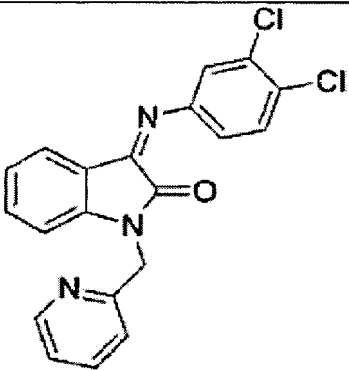
Legenda:    Ph = Fenila            OMe = Metóxi            OEt = Etóxi  
                  Me = Metila            OPh = Fenóxi

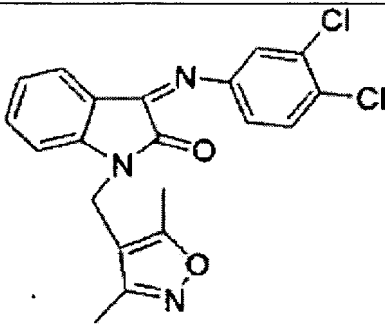
Tabela 1a. Estruturas Químicas dos Compostos

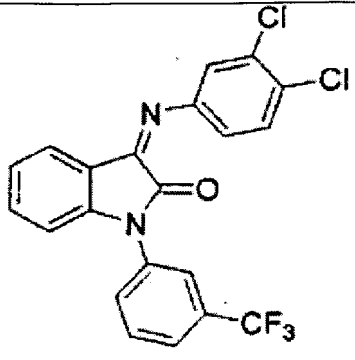
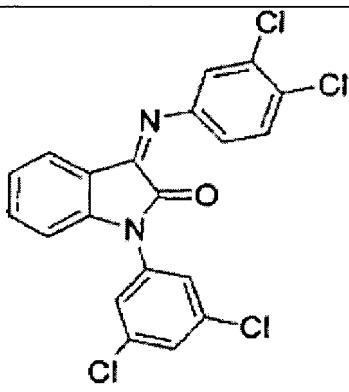
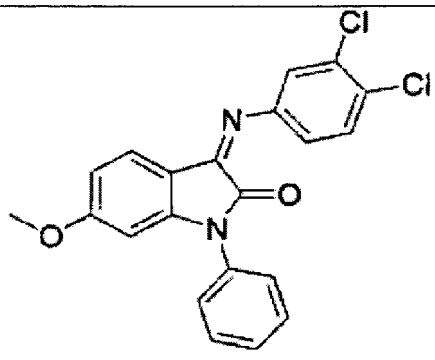
Composto	Estrutura
18	

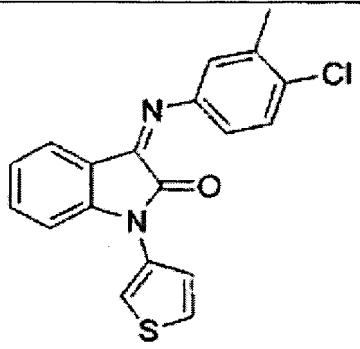
19	
20	
21	

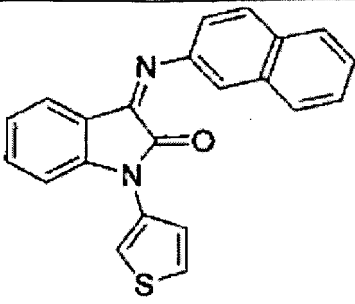
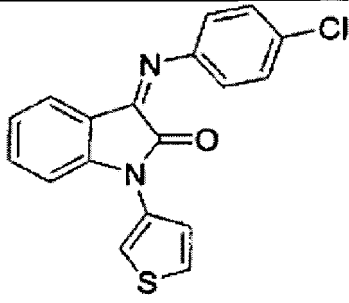
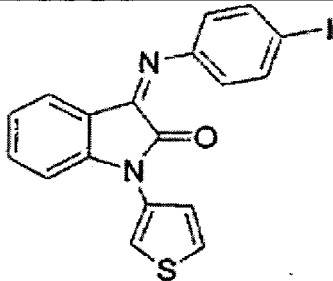
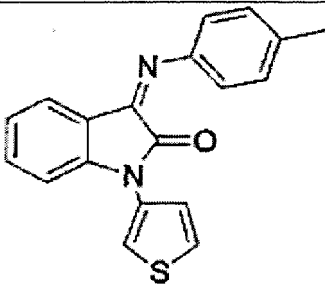
Composto	Estrutura
22	

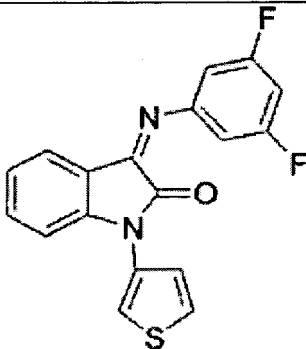
23	
24	
25	

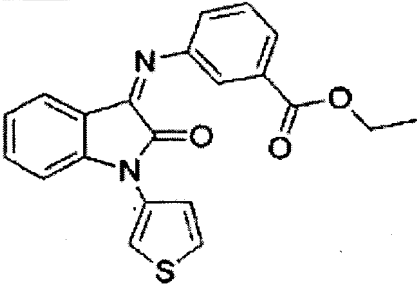
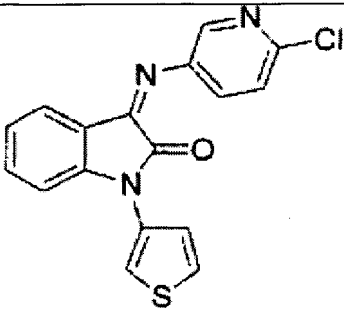
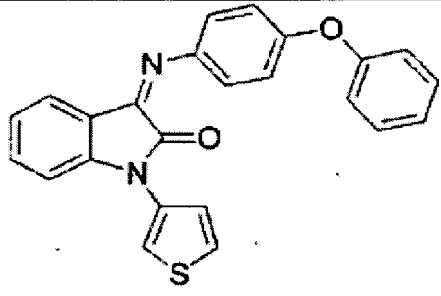
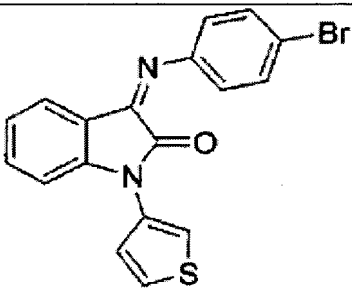
Composto	Estrutura
26	

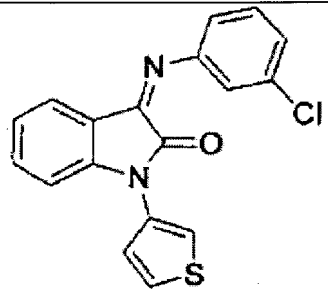
27	
28	
29	

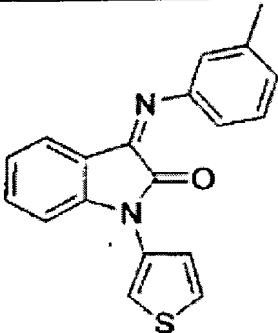
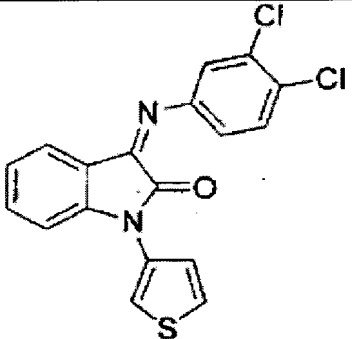
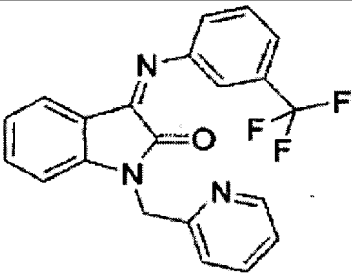
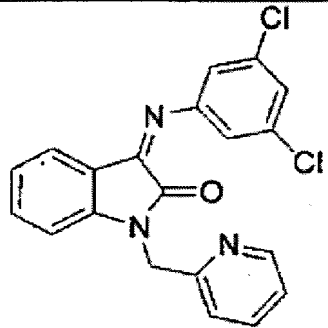
Composto	Estrutura
30	

31	
32	
33	
34	

Composto	Estrutura
35	

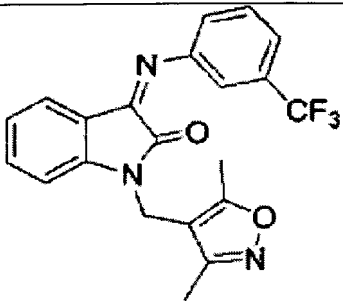
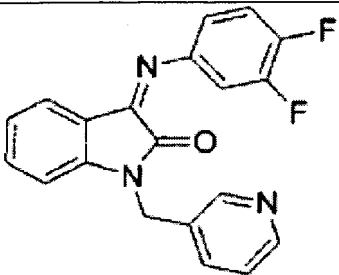
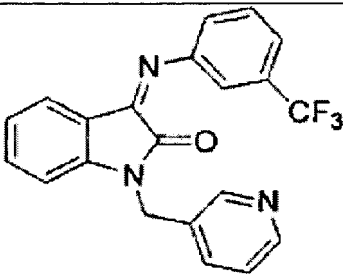
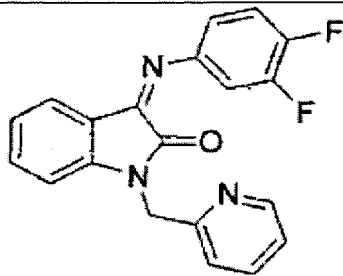
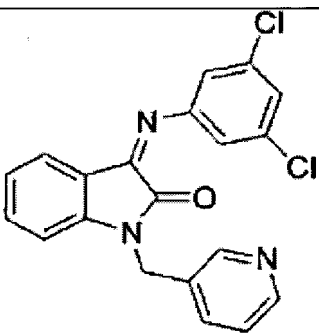
36	
37	
38	
39	

Composto	Estrutura
40	

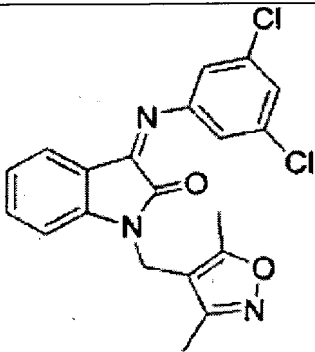
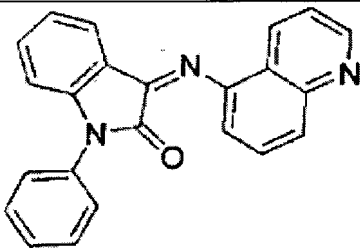
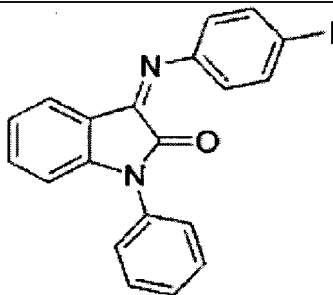
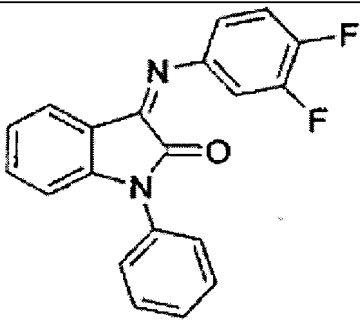
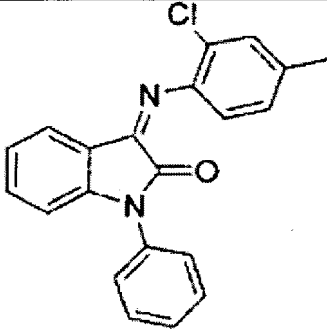
41	
42	
43	
44	

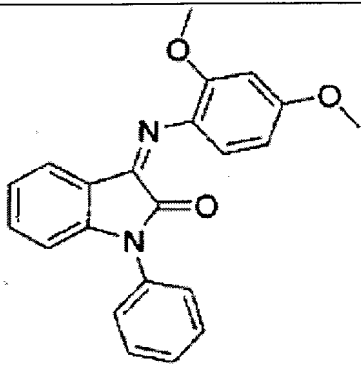
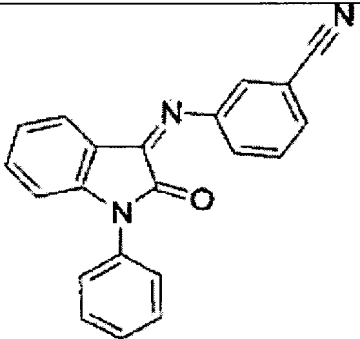
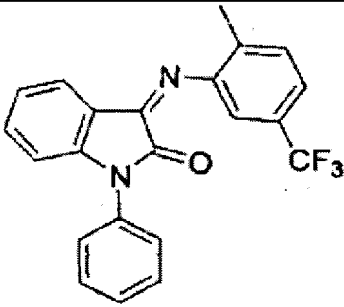
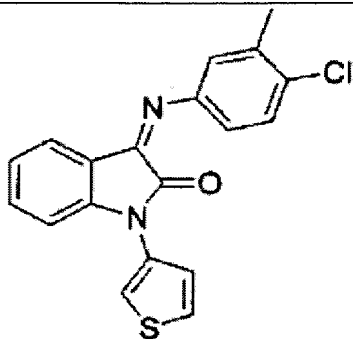
Composto	Estrutura
----------	-----------



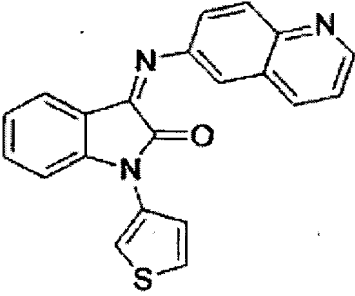
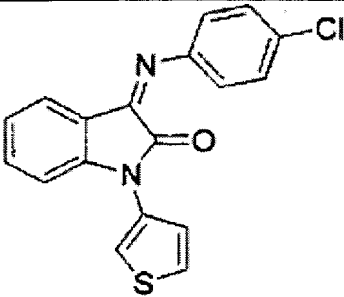
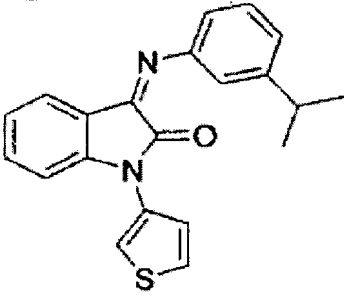
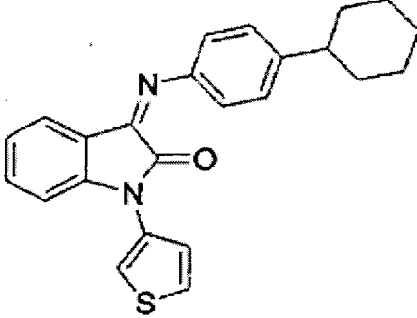
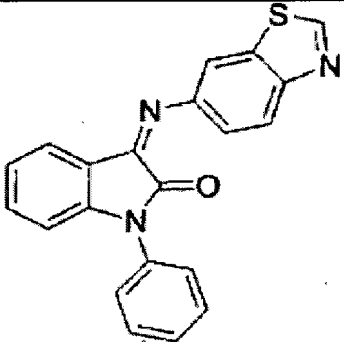
45	
46	
47	
48	
49	

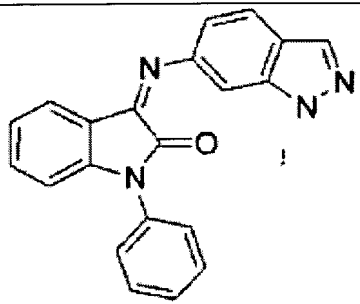
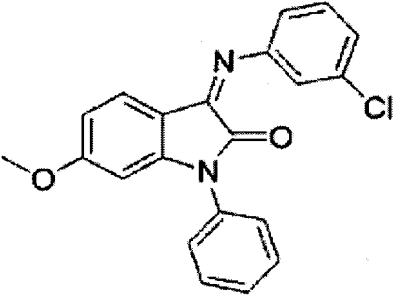
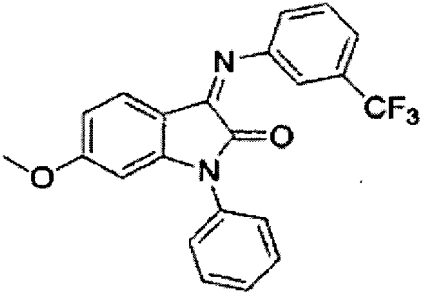
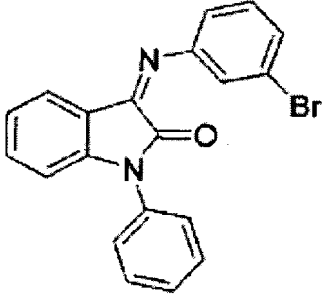
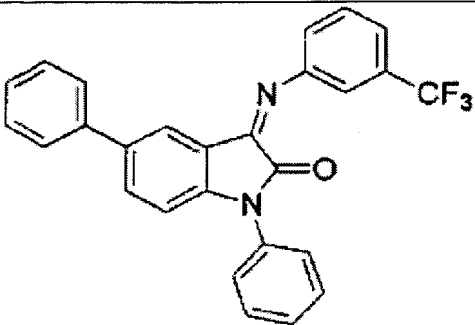
Composto	Estrutura
----------	-----------

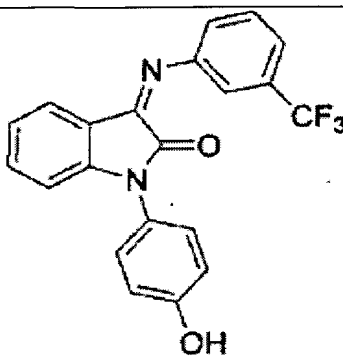
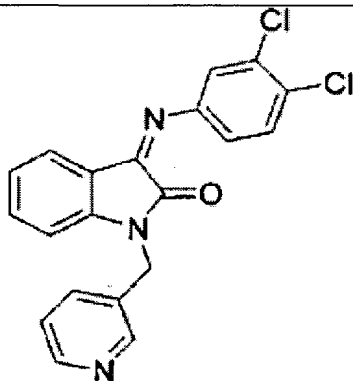
50	 <chem>Cc1ncnc1CCn2c(=O)c3ccccc3c2N(c4ccccc4)C5=CC(=C(C=C5)Cl)Cl</chem>
51	 <chem>c1ccc2c(c1)c(=O)n(c2c3ccccc3)C4=CC5=C(C=C4)N=CC=C5</chem>
52	 <chem>Ic1ccc(N=C2C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc24)cc1</chem>
53	 <chem>Fc1cc(N=C2C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc24)cc(F)c1</chem>
54	 <chem>Cc1cc(N=C2C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc24)cc(Cl)c1</chem>

Composto	Estrutura
55	 <chem>COc1cc(OC)cc(N=C2C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc24)c1</chem>
56	 <chem>N#Cc1ccc(N=C2C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc24)cc1</chem>
57	 <chem>CC1=CC(=CC(=C1N=C2C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc24)C(F)(F)F)</chem>
58	 <chem>CC1=CC(=CC(=C1N=C2C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc24)Cl)</chem>

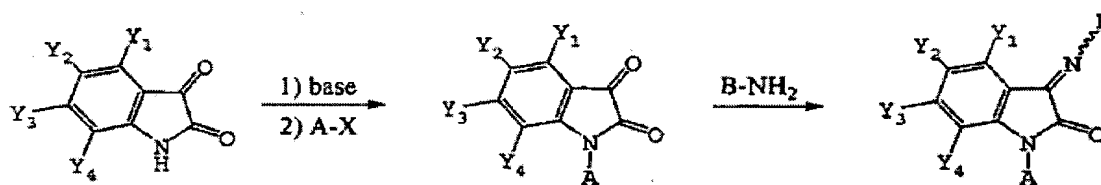
Composto	Estrutura
----------	-----------

59	
60	
61	
62	
63	

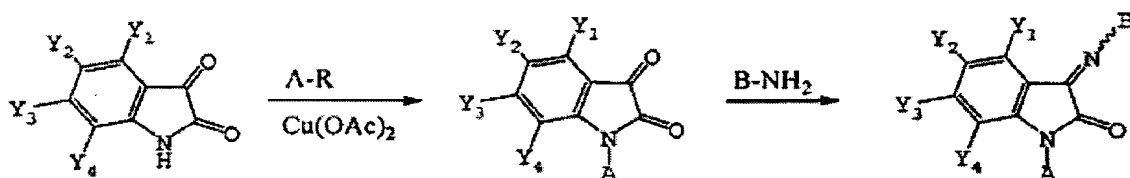
Composto	Estrutura
64	
65	
66	
67	
68	

Composto	Estrutura
69	
70	

## 1º Esquema

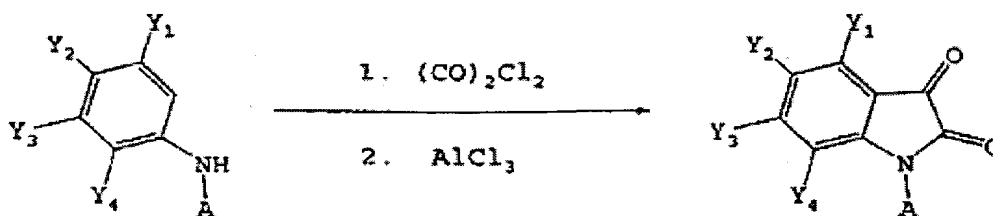


## 2º Esquema



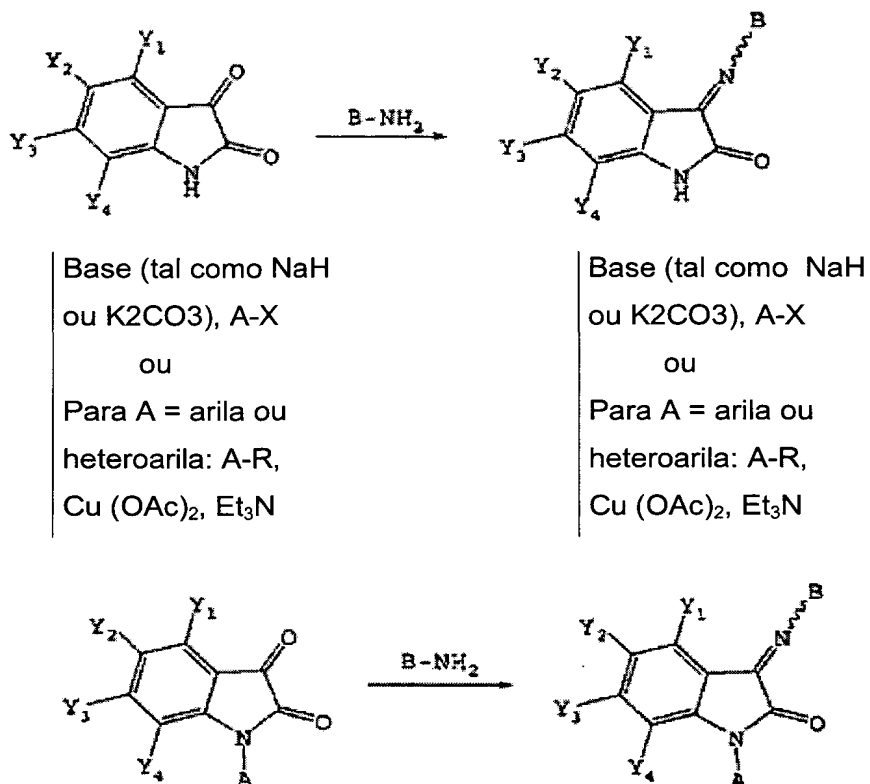
<sup>a</sup>Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, Y<sub>4</sub>, A e B são definidos como descrito na especificação. X é um grupo de saída tal como Cl, BR, I, ou OTs. R é um grupo de dialquilborato ou ácido bórico.

## 3º Esquema: Síntese das Isatinas



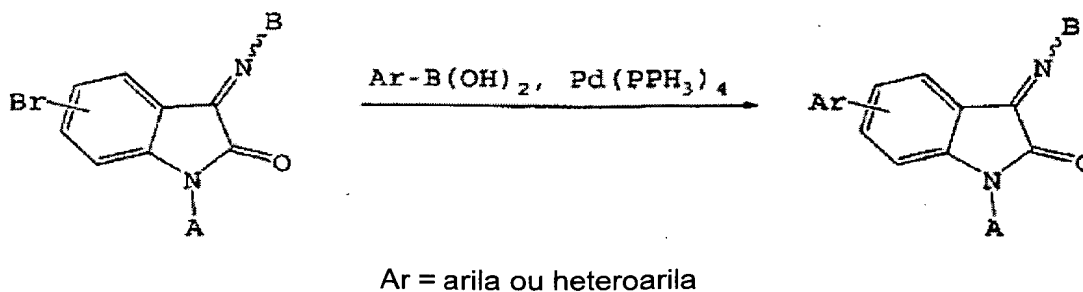
<sup>a</sup> $\text{Y}_1, \text{Y}_2, \text{Y}_3, \text{Y}_4,$  e A são definidos como descrito na especificação.

#### 4º Esquema: Síntese dos Iminoindolonas Substituídas



<sup>a</sup> $\text{Y}_1, \text{Y}_2, \text{Y}_3, \text{Y}_4,$  A e B são definidos como descrito na especificação. X é um grupo de saída tal como Cl, BR, I, ou OTs. R é um grupo de dialquilborato ou ácido bórico.

#### 5º Esquema. Síntese de Arila ou Heteroarila – Iminoindolonas Substituídas



## REIVINDICAÇÕES

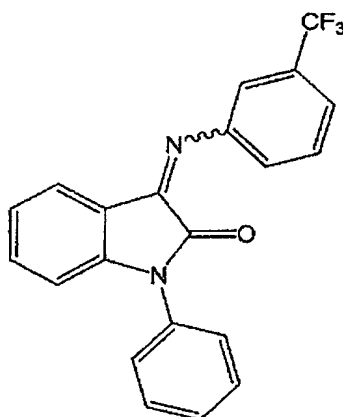
1. Uso de um antagonista de receptor de galanina-3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é na preparação de um medicamento para modular a excrescência de neurito em um animal.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido animal é um humano.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido animal tem uma condição ou doença neurodegenerativa.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido animal tem manipulação de célula-tronco neuronal.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o inibidor de antagonista de receptor de galanina-3 é HT-2157



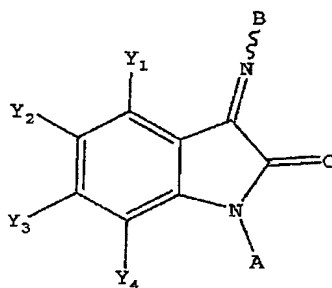
isômeros E/Z ou misturas destes.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido antagonista de receptor de galanina-3 é administrado uma vez.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido antagonista de receptor de galanina-3 é administrado repetidamente durante um período de tempo.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antagonista de receptor de galanina-3 tem a estrutura:



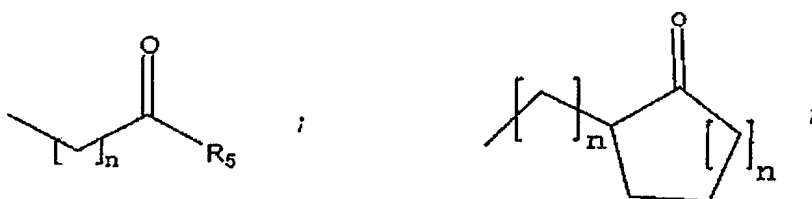


no qual cada um de  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , e  $Y_4$  é independentemente -H; monofluoroalquila, polifluoroalquila ou alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada, alquinila ou alquenila  $C_2$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada de; cicloalquila  $C_3$ - $C_7$ , ou cicloalquenila  $C_5$ - $C_7$ ; -F, -Cl, -Br, ou -I; - $NO_2$ ; - $N_3$ ; -CN; - $OR_4$ , - $SR_4$ , - $OCOR_4$ , - $COR_4$ , - $NCOR_4$ , - $N(R_4)_2$ , - $CON(R_4)_2$ , ou - $COOR_4$ ; arila ou heteroarila; ou qualquer dois de  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  e  $Y_4$  presentes em átomos de carbono adjacentes podem constituir um grupo de metilenedióxi;

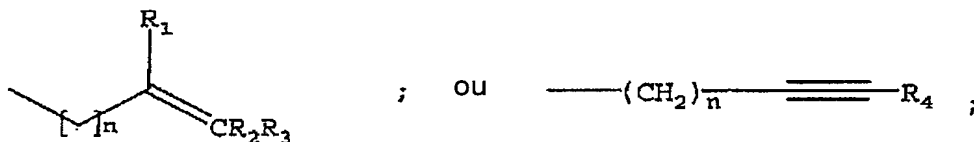
no qual cada  $R_4$  é independentemente -H; monofluoroalquila, polifluoroalquila ou alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; alquinila ou alquenila  $C_2$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; cicloalquila  $C_3$ - $C_7$ , cicloalquenila  $C_5$ - $C_7$ , arila ou alquil aril( $C_1$ - $C_6$ );

no qual  $A$  é  $A'$ , alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada, arila, heteroarila, alquil aril( $C_1$ - $C_6$ ) ou alquil heteroaril( $C_1$ - $C_6$ );

no qual  $A'$  é



onde  $R_1$  e  $R_2$  são cada um independentemente -H, alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada, -F, -Cl,



Br, -I, - $NO_2$ , ou -CN;

no qual  $R_3$  é -H, alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada, -F, -Cl, -Br, -I, - $NO_2$ , -CN, - $OR_6$ , arila ou heteroarila;

no qual  $R_5$  é arila, - $OR_6$ , - $N(R_4)_2$ , ou alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada;

no qual  $R_6$  é arila ou alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada;

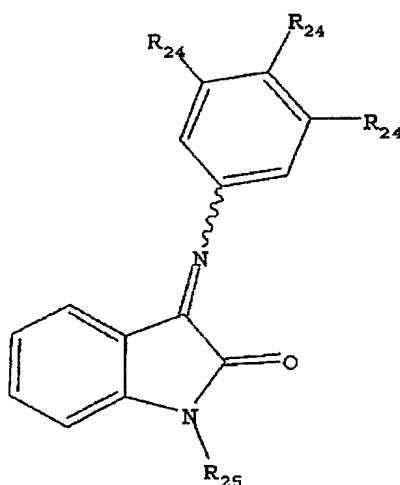
no qual B é arila, ou heteroarila; fornecida de algum modo, se B é arila ou heteroarila, o átomo de carbono ou átomos de carbono orto para o átomo de nitrogênio da ligação de imina pode somente ser substituído com um ou mais dos seguintes: -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, metila, etila ou metóxi;

no qual cada n é independentemente um número inteiro de 1 a 4 inclusive;

no qual o composto é um isômero puro de imina Z, um isômero puro de imina E, ou uma mistura de isômeros de imina E e Z;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antagonista de receptor de galanina-3 tem a estrutura:

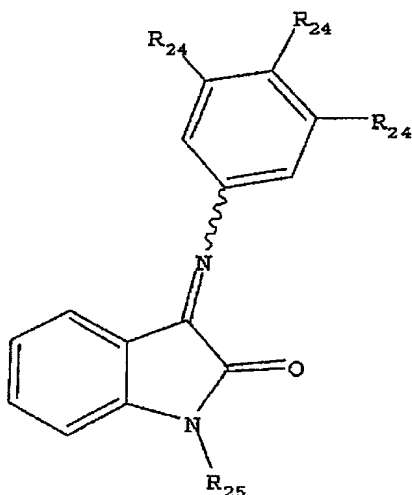


no qual cada  $R_{24}$  é independentemente um ou mais dos seguintes: H, F, Cl, Br, I,  $CF_3$  ou  $OCH_3$ ;

no qual  $R_{25}$  é metila, etila, alila ou fenila e a fenila é opcionalmente substituída com um F, Cl, Br,  $CF_3$ , ou  $OR_4$ ; e

no qual cada  $R_4$  é independentemente -H; monofluoroalquila, polifluoroalquila ou alquila  $C_1-C_7$  de cadeia linear ou ramificada; alquinila ou alquenila  $C_2-C_7$  de cadeia linear ou ramificada; cicloalquila  $C_3-C_7$ , cicloalquenila  $C_5-C_7$ , arila ou alquil aril( $C_1-C_6$ ).

10. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antagonista de receptor de galanina-3 tem a estrutura:



no qual cada  $R_{24}$  é independentemente um ou mais dos seguintes: H, F, Cl, Br, I,  $CF_3$  ou  $OCH_3$ ;

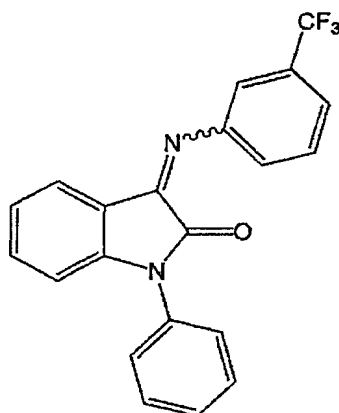
no qual  $R_{25}$  é metila, etila, alila ou fenila e a fenila é opcionalmente substituída com um F, Cl, Br,  $CF_3$ , ou  $OR_4$ ; e

no qual cada  $R_4$  é independentemente -H; monofluoroalquila, polifluoroalquila ou alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; alquinila ou alquenila  $C_2$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; cicloalquila  $C_3$ - $C_7$ , cicloalquenila  $C_5$ - $C_7$ , arila ou alquil aril( $C_1$ - $C_6$ ).

11. Uso de um antagonista de receptor de galanina-3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é na preparação de um medicamento para tratar trauma e/ ou lesão celular do nervo em um indivíduo.

12. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido animal tem manipulação de célula-tronco neuronal.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de o inibidor de antagonista de receptor de galanina-3 é HT-2157



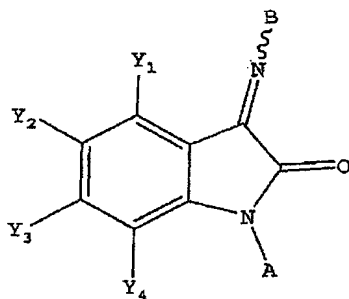
isômeros E/Z ou misturas destes.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o

referido antagonista de receptor de galanina-3 é administrado uma vez.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido antagonista de receptor de galanina-3 é administrado repetidamente durante um período de tempo.

16. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antagonista de receptor de galanina-3 tem a estrutura:

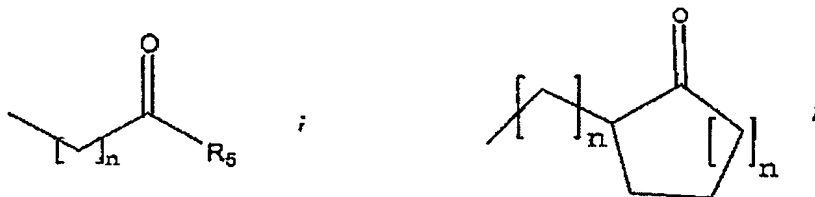


no qual cada um de  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$ , e  $Y_4$  é independentemente -H; monofluoroalquila, polifluoroalquila ou alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada, alquinila ou alquenila  $C_2$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada de; cicloalquila  $C_3$ - $C_7$ , ou cicloalquenila  $C_5$ - $C_7$ ; -F, -Cl, -Br, ou -I, - $NO_2$ , - $N_3$ ; -CN; - $OR_4$ , - $SR_4$ , - $OCOR_4$ , - $COR_4$ , - $NCOR_4$ , - $N(R_4)_2$ , - $CON(R_4)_2$ , ou - $COOR_4$ ; arila ou heteroarila; ou qualquer dois de  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  e  $Y_4$  presentes em átomos de carbono adjacentes podem constituir um grupo de metilenedióxi;

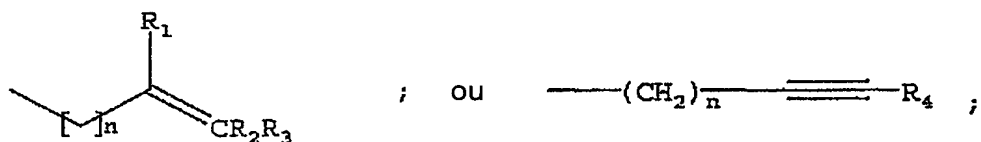
no qual cada  $R_4$  é independentemente -H; monofluoroalquila, polifluoroalquila ou alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; alquinila ou alquenila  $C_2$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; cicloalquila  $C_3$ - $C_7$ , cicloalquenila  $C_5$ - $C_7$ , arila ou alquil aril( $C_1$ - $C_6$ );

no qual A é A', alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada, arila, heteroarila, alquil aril( $C_1$ - $C_6$ ) ou alquil heteroaril( $C_1$ - $C_6$ );

no qual A' é



onde  $R_1$  e  $R_2$  são cada um independentemente -H, alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada, -F, -Cl,



Br, -I; -NO<sub>2</sub>; ou -CN;

no qual R<sub>3</sub> é -H, alquila C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> de cadeia linear ou ramificada, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN, -OR<sub>6</sub>, arila ou heteroarila;

no qual R<sub>5</sub> é arila ou alquila C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> de cadeia linear ou ramificada, -N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, -OR<sub>6</sub>;

no qual R<sub>6</sub> é arila ou alquila C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> de cadeia linear ou ramificada;

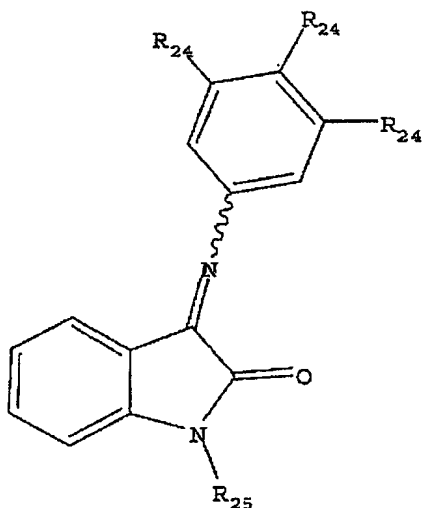
no qual B é arila, ou heteroarila; fornecida de algum modo, se B é arila ou heteroarila, o átomo de carbono ou átomos de carbono orto para o átomo de nitrogênio da ligação de imina pode somente ser substituído com um ou mais dos seguintes: -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, metila, etila ou metóxi;

no qual cada n é independentemente um número inteiro de 1 a 4 inclusive;

no qual o composto é um isômero puro de imina Z, um isômero puro de imina E, ou uma mistura de isômeros de imina E e Z;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antagonista de receptor de galanina-3 tem a estrutura:

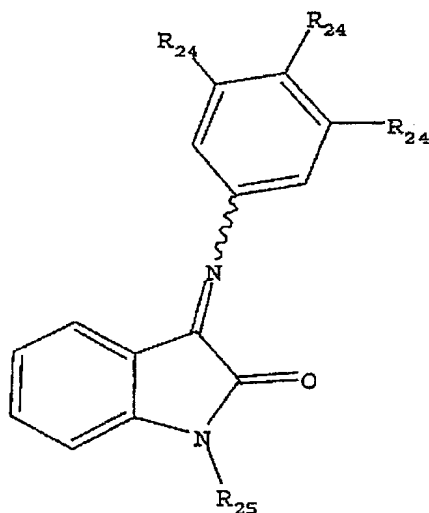


no qual cada R<sub>24</sub> é independentemente um ou mais dos seguintes: H, F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub> ou OCH<sub>3</sub>;

no qual R<sub>25</sub> é metila, etila, alila ou fenila e a fenila é opcionalmente substituída com um F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, ou OR<sub>4</sub>; e

no qual cada  $R_4$  é independentemente -H; monofluoroalquila, polifluoroalquila ou alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; alquinila ou alquenila  $C_2$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; cicloalquila  $C_3$ - $C_7$ , cicloalquenila  $C_5$ - $C_7$ , arila ou alquil aril( $C_1$ - $C_6$ ).

18. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o antagonista de receptor de galanina-3 tem a estrutura:



no qual cada  $R_{24}$  é independentemente um ou mais dos seguintes: H, F, Cl, Br, I,  $CF_3$  ou  $OCH_3$ ;

no qual  $R_{25}$  é metila, etila, alila ou fenila e a fenila é opcionalmente substituída com um F, Cl, Br,  $CF_3$ , ou  $OR_4$ ; e

no qual cada  $R_4$  é independentemente -H; monofluoroalquila, polifluoroalquila ou alquila  $C_1$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; alquinila ou alquenila  $C_2$ - $C_7$  de cadeia linear ou ramificada; cicloalquila  $C_3$ - $C_7$ , cicloalquenila  $C_5$ - $C_7$ , arila ou alquil aril( $C_1$ - $C_6$ ).

19. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o trauma ou lesão celular do nervo é lesão do sistema nervoso primário selecionado do grupo consistindo de lesões fechadas da cabeça e trauma cego, trauma por penetração, acidente vascular cerebral hemorrágico, acidente vascular cerebral isquêmico, glaucoma, isquemia cerebral ou danos causados por cirurgia tal como excisão de tumor.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o trauma ou lesão celular do nervo é distúrbio ou doença primária do sistema nervoso periférico ou central selecionado do grupo consistido de esclerose amiotrófica lateral (ALS) ou neuropatia diabética.

21. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o trauma ou lesão celular do nervo são lesões do nervo periférico e neuropatias localizadas ou periféricas selecionadas do grupo consistido de porfirina, neuropatia

sensoria aguda, neuropatia atáxica crônica, complicações de várias drogas e toxinas, polineuropatias amilóides, adrenomieloneuropatia, ou neuropatia axonal gigante.

22. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o trauma ou lesão celular do nervo é trauma na medula espinhal.

23. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que ainda compreende tratar células-tronco ou células progenitoras neuronais antes das células sendo administrada ao paciente por implantação no sítio de degeneração neuronal.

24. Conjunto para o tratamento, **CARACTERIZADO** pelo de que o trauma ou lesão celular neural compreende um antagonista de receptor de galanina-3.

## RESUMO

“MÉTODO PARA MODULAR A EXCRESCÊNCIA DE NEURITO PELO USO DE UM ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE GALANINA-3”

5 A presente invenção se refere a métodos para modular a excrescência de neurito em um animal. Os métodos compreendem uma administração geral de antagonistas de receptores de galanina-3 sob condições suficientes para produzir excrescência de neurito.