



(11) *Número de Publicação:* PT 821685 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D471/04 A A61K031/435 B

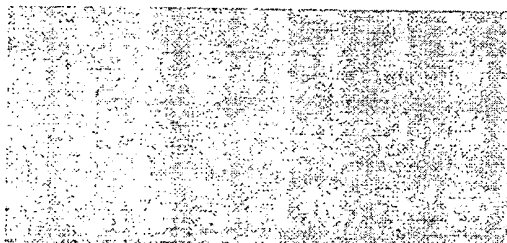
(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1996.03.25	(73) <i>Titular(es):</i> ABBOTT LABORATORIES ONE ABBOTT PARK ROAD, ABBOTT PARK ILLINOIS 60064-3500 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1995.04.19 US 424911	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1998.02.04	(72) <i>Inventor(es):</i> GEORGE S. SHEPPARD STEVEN K. DAVIDSON JAMES B. SUMMERS GEORGE M. CARRERA, JR. US US US US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.10.04	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* DERIVADOS DE INDOLO-3-CARBONILO E INDOLO-3-SULFONILO COMO ANATAGONISTAS DO FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS

(57) *Resumo:*

DERIVADOS DE INDOLO-3-CARBONILO E INDOLO-3-SULFONILO COMO ANATAGONISTAS DO FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS





DESCRIÇÃO

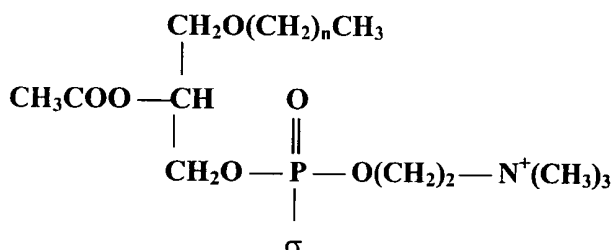
“Derivados de indolo-3-carbonilo e indolo-3-sulfonilo como antagonistas do factor activador de plaquetas”

Campo técnico

Este invento refere-se a compostos que possuem actividade farmacológica, a composições que contêm esses compostos, e a um método de tratamento médico que utiliza os compostos e as composições. Mais especificamente, este invento refere-se a certos derivados de indolo-3-carbonilo e de ácido indolo-3-sulfónico e aos seus sais que possuem actividade antagonista do factor activador de plaquetas (PAF), a composições farmacêuticas que contêm esses compostos, e a um método de tratar afecções mediadas pelo PAF.

Antecedentes do invento

O factor activador de plaquetas (PAF) é um fosfolípido libertado por células de humanos e de outros animais e é um éter de acetilglicerilo de fosforilcolina conforme o representado pela seguinte fórmula:



onde n é 15 ou 17.

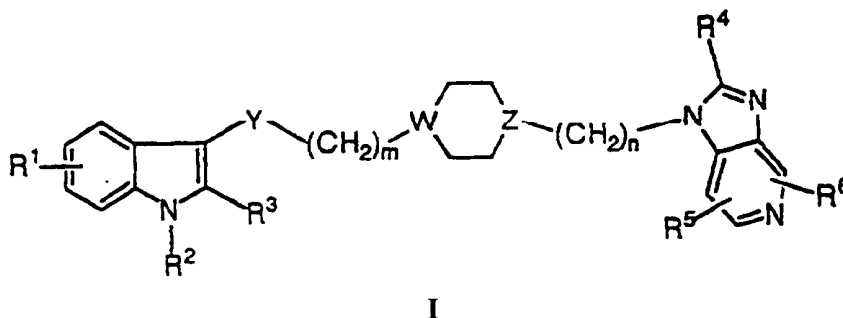
O PAF é fisiologicamente activo e causa a contracção do músculo liso da via aérea respiratória, maior permeabilidade vascular, agregação de plaquetas, hipotensão, e outros do género. É actualmente reconhecido como um potente mediador de inflamação e pode desempenhar um papel fisiológico e pato-biológico numa variedade de problemas clínicos, tais como asma e disfunção pulmonar, inflamação aguda, rejeição de órgãos transplantados, choque, trombose, anafilaxia, ulceração gastrointestinal, doenças alérgicas cutâneas, doenças da córnea e da retina, cirrose hepática induzida quimicamente, e implantação de ovos na gravidez. Consequentemente, os compostos que possuem efeitos antagonistas de PAF devem ser valiosos no tratamento de qualquer um dos problemas acima.

Como arte anterior, em WO 93/14072 e em WO 93/01813 apresentam-se derivados heterocíclicos úteis no tratamento de perturbações relacionadas com o PAF.



Resumo do invento

O presente invento proporciona, no seu principal aspecto, compostos que possuem actividade antagonista de PAF de fórmula I:



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável onde R^1 é um ou mais grupos seleccionados independentemente do grupo que consiste em (a) hidrogénio, (b) halogénio, (c) hidroxilo, (d) ciano, (e) alquilo de um a seis átomos de carbono, (f) alcenilo de dois a seis átomos de carbono, (g) alcinilo de dois a seis átomos de carbono, (h) alcoxi de um a seis átomos de carbono, (i) alcanoílo de um a sete átomos de carbono, (j) $-COOR^7$, onde R^7 é hidrogénio, alquilo de um a dez átomos de carbono, ou fenilalquilo onde a porção alquilo é de um a quatro átomos de carbono, (k) fenilo não substituído, (l) fenilo, substituído com alquilo de um a seis átomos de carbono, alcoxi de um a seis átomos de carbono, halogénio, $-NR^8R^9$, onde R^8 e R^9 são independentemente seleccionados de hidrogénio e alquilo de um a seis átomos de carbono, ou R^8 e R^9 juntos com o átomo de azoto ao qual estes se ligam formam um anel de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, ou morfolinilo, $-COOR^7$, $-C(O)NR^8R^9$, ou $-SO_2NR^8R^9$, (m) $-C(O)NR^8R^9$, (n) $-OC(O)NR^8R^9$, (o) $-NHC(O)NR^8R^9$, (p) 2- ou 3-furilo, (q) 2- ou 3-tienilo, (r) 2-, 4-, ou 5-tiazolilo, (s) 2-, 3-, ou 4-piridilo, (t) 2-, ou 4-pirimidilo, (u) fenilalquilo no qual a porção alquilo é de um a seis átomos de carbono, (v) fenilalquilo, no qual a porção alquilo é de um a seis átomos de carbono e a porção fenilo está substituída com halogénio, alquilo de um a seis átomos de carbono, ou alcoxi de um a seis átomos de carbono, (w) benzoílo não substituído, (x) benzoílo substituído com halogénio, alquilo de um a seis átomos de carbono, ou alcoxi de um a seis átomos de carbono, (y) fenoxi não substituído, (z) fenoxi substituído com halogénio, alquilo de um a seis átomos de carbono, ou alcoxi de um a seis átomos de carbono, (aa) fenilalquiloxi não substituído, no qual a porção alquilo é de um a seis átomos de carbono, (bb) fenilalquiloxi no qual a porção alquilo é de um a seis átomos de carbono e a porção fenilo está substituída com halogénio, alquilo de um a seis átomos de carbono, ou alcoxi de um a seis átomos de carbono, (cc) fenilalcanoílo não substituído, no qual a porção alcanoílo é de um a sete átomos de carbono e (dd) fenilalcanoílo, no qual a porção alcanoílo é de um a sete átomos de carbono e a porção

fenilo está substituída com halogéneo, alquilo de um a seis átomos de carbono, ou alcoxí de um a seis átomos de carbono.

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em (a) hidrogénio, (b) alquilo de um a seis átomos de carbono; (c) $-(CH_2)_pCOOR^7$, onde p é 0, 1, 2, 3, ou 4, (d) $-(CH_2)_qNR^8R^9$, onde q é 2, 3, ou 4, (e) $-(CH_2)_pCOR^7$, (f) $-(CH_2)_qOR^7$, (g) $-(CH_2)_pSO_2R^7$, (h) $-(CH_2)_pSO_2NR^8R^9$, (i) $-(CH_2)_pCONR^{10}R^{11}$, onde R^{10} e R^{11} são independentemente seleccionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de um a seis átomos de carbono, $-(CH_2)_rCOOR^7$, onde r é 1, 2, 3, ou 4, $-(CH_2)_rNR^8R^9$, $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rSO_2R^7$, e $-(CH_2)_rSO_2NR^8R^9$, ou R^{10} e R^{11} juntos definem um anel pirrolidina, morfolina ou tiomorfolino, (j) $-(CH_2)_pCN$, (k) $-(CH_2)_p-1H-tetrazol-5-il$, (l) $-CONHNR^7$, (m) fenilalquilo não substituído onde a porção alquilo é de um a quatro átomos de carbono, e (n) fenilalquilo onde a porção alquilo é de um a quatro átomos de carbono e a porção fenilo está substituída com halogéneo, alquilo de um a seis átomos de carbono, ou alcoxí de um a seis átomos de carbono.

R^3 é seleccionado de hidrogénio e alquilo de um a seis átomos de carbono, Y é seleccionado do grupo que consiste em $>C=O$, e $>S(O)_t$, onde t é 1 ou 2, e W e Z são independentemente CH ou N .

R^4 é seleccionado do grupo que consiste em (a) alquilo de um a seis átomos de carbono, (b) alcenilo de dois a seis átomos de carbono, (c) alcinilo de dois a seis átomos de carbono, (d) alcoxí de um a seis átomos de carbono, (e) alquiltio de um a seis átomos de carbono, (f) alcoxialquilo no qual as porções alcoxí e alquilo são independentemente cada uma de um a seis átomos de carbono, (g) alquiltioalquilo no qual as porções alquilo são independentemente de um a seis átomos de carbono, (h) haloalquilo de um a seis átomos de carbono, (i) fenilalquilo não substituído onde a porção alquilo é de um a seis átomos de carbono, (j) fenilalquilo onde a porção alquilo é de um a seis átomos de carbono e o fenilo está substituído com alquilo de um a seis átomos de carbono, haloalquilo de um a seis átomos de carbono, alcoxí de um a seis átomos de carbono, hidroxi, ou halogéneo, (k) cicloalquilo de três a oito átomos de carbono, (l) tiofenilo não substituído, e (m) tiofenilo substituído com alquilo de um a seis átomos de carbono, haloalquilo de um a seis átomos de carbono, alcoxí de um a seis átomos de carbono, hidroxi, ou halogéneo.

R^5 e R^6 são independentemente seleccionados do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de um a seis átomos de carbono, halogéneo, haloalquilo, e alcoxí de um a seis átomos de carbono, m é 0 ou 1, e n é 0, 1 ou 2, desde que, quando Z for azoto, n não possa ser zero ou um.



Os compostos preferidos do invento são reivindicados na reivindicação 2.

Os compostos do presente invento podem apresentar isomeria óptica devido à presença de um ou mais centros quirais ou assimétricos nos compostos. O presente invento contempla os vários isómeros ópticos e as suas misturas. Os enantiómeros desejados são obtidos por síntese quiral a partir de materiais reagentes quirais comercialmente disponíveis através de métodos bastante conhecidos na arte, ou podem ser obtidos a partir de misturas dos enantiómeros por resolução utilizando técnicas conhecidas.

Num outro aspecto, o presente invento proporciona composições farmacêuticas úteis para o tratamento de afecções mediadas por PAF compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I acima em combinação com um transportador farmacêuticamente aceitável.

Os compostos do presente invento são úteis na inibição da actividade de PAF por administração a um mamífero hospedeiro a necessitar desse tratamento de uma quantidade eficaz do composto inibidor de PAF possuindo a estrutura I acima.

Os compostos do presente invento são úteis para o tratamento de afecções mediadas por PAF incluindo asma, choque, síndrome da angústia respiratória, inflamação aguda, imunidade celular atrasada, parturição, maturação pulmonar fetal, e diferenciação celular por administração a um mamífero hospedeiro a necessitar desse tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de estrutura I acima.

Descrição detalhada do invento

Definições de termos

Conforme se utiliza ao longo desta especificação e nas reivindicações em anexo, os termos que se seguem têm as conotações especificadas.

O termo "alquilo" refere-se a um grupo monovalente que deriva de um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada por remoção de um único átomo de hidrogénio. Os grupos alquilo são exemplificados por metilo, etilo, *n*- e *iso*-propilo, *n*-, *sec*-, *iso*- e *t*-butilo.

O termo "alquiltio" refere-se a um grupo alquilo, como o definido acima, ligado a uma porção molecular semelhante através de um átomo de enxofre e inclui esses exemplos como metiltio, etiltio, propiltio, *n*-, *sec*- e *t*-butiltio.

O termo "alquiltioalquilo" refere-se a um grupo alquiltio, como o definido acima, ligado a uma porção molecular semelhante através de um grupo alquilenos e inclui exemplos como metiltiometilo, etiltiometilo, propiltiometilo, *n*-, *sec*-, e *t*-butiltiometilo.

O termo "alcanoílo" representa um grupo alquilo, conforme o definido acima, ligado a uma porção molecular semelhante através de um grupo carbonilo. Os grupos alcanoílo são exemplificados por formilo, acetilo, propionilo, butanoílo.

Os termos "alcoxi" ou "alcoxilo" denotam um grupo alquilo, conforme o definido acima, ligado a uma porção molecular semelhante através de um átomo de oxigênio. Os grupos alcoxi representativos incluem metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo.

O termo "alcoxialquilo" refere-se a um grupo alcoxi, conforme o definido acima, ligado através de um grupo alquilenos a uma porção molecular semelhante. Os grupos alcoxialquilo representativos incluem metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo.

O termo "alcoxicarbonilo" representa um grupo éster; ou seja, um grupo alcoxi ligado a uma porção molecular semelhante através de um grupo carbonilo. Os exemplos representativos incluem metoxicarbonilo, etoxicarbonilo.

O termo "alcenilo" denota um grupo monovalente que deriva de um hidrocarboneto contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono por remoção de um único átomo de hidrogênio. Os grupos alcenilo incluem, por exemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo.

O termo "alquileno" denota um grupo bivalente que deriva de um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada por remoção de dois átomos de hidrogênio, por exemplo metileno, 1,2-etileno, 1,1-etileno, 1,3-propileno, 2,2-dimetilpropileno.

O termo "alcenileno" denota um grupo bivalente que deriva de um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Exemplos de alcenileno incluem $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$.



O termo "alcinileno" refere-se a um grupo bivalente que deriva por remoção de dois átomos de hidrogénio de um grupo hidrocarboneto acíclico de cadeia ramificada ou linear contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Os exemplos de alcinileno incluem $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

O termo "cicloalquilo" denota um grupo monovalente que deriva de um composto de anel carbocíclico saturado monocíclico ou bicíclico por remoção de um único átomo de hidrogénio. Os exemplos incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, e biciclo[2.2.2]octanilo.

O termo "cicloalquileno" refere-se a um grupo bivalente que deriva de um hidrocarboneto carbocíclico saturado por remoção de dois átomos de hidrogénio, por exemplo, ciclopentileno, ciclo-hexileno.

O termo "haloalquilo" denota um grupo alquilo, conforme o definido acima, possuindo um, dois, ou três átomos de halogénio ligados a ele e é exemplificado pelos grupos como o clorometilo, bromometilo, trifluorometilo.

O termo "fenoxi" refere-se a um grupo fenilo ligado à porção molecular semelhante através de um átomo de oxigénio.

O termo "fenilalquiloxi" refere-se a um grupo fenilo ligado à porção molecular semelhante através de um grupo alquileno e, por consequência, através de um átomo de oxigénio. Os grupos fenilalquiloxi representativos incluem fenilmetoxi, feniletil-2-iloxi, fenilprop-3-iloxi, fenilprop-2-iloxi.

O termo "fenilalcanoilo" conforme aqui é usado refere-se a um grupo fenilo ligado a uma porção molecular semelhante através de um grupo alquilo e, por consequência, através de um grupo carbonilo.

O termo "tiofenilo" refere-se a um grupo fenilo ligado à porção molecular semelhante através de um átomo de enxofre.

Por "sal farmaceuticamente aceitável" entenda-se os sais que são, dentro do âmbito do correcto parecer médico, adequados para utilizar em contacto com os tecidos de humanos e de animais inferiores sem toxicidade, irritação, resposta alérgica e outros do género inconvenientes, e são comensuráveis com uma razão benefício/ risco razoável. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bastante conhecidos na arte. Por exemplo, S. M. Berge, *et*

al. descreve sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhe em *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66:1-19. Os sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais dos compostos deste invento, ou separadamente fazendo reagir a função base livre com um ácido orgânico adequado. Os sais de adição de ácido representativos incluem sais de acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentenopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, gluco-heptonato, glicerofosfato, hemi-sulfato, heptonato, hexanoato, bromidrato, cloridrato, iodeto, 2-hidroxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalcnossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, toluenossulfonato, undecanoato, valerato. Os sais de metais alcalinos ou alcalino-terrosos representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, assim como catiões não tóxicos de amónio, amónio quaternário e amina, incluindo mas não se limitando a amónio, tetrametilamónio, tetra-etilamónio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina.

Os termos “afecções relacionadas com PAF” e “perturbações mediadas por PAF” são aqui utilizados para denotar perturbações relacionadas com PAF ou mediadas por PAF, incluindo asma, choque, síndromas de dificuldade respiratória, inflamação aguda, ulceração gástrica, rejeição de órgãos transplantados, psoríase, doenças alérgicas cutâneas, danos de isquemia e reperfusão, imunidade celular retardada, parturição, maturação do pulmão fetal, e diferenciação celular.

Concretizações preferidas

Numa concretização preferida, os compostos deste invento estão representados pela fórmula I onde R^1 é um ou mais grupos independentemente seleccionados do grupo que consiste em (a) hidrogénio, (b) halogéneo, (c) alquilo de um a seis átomos de carbono, (d) alcinilo de dois a quatro átomos de carbono, (e) alcoxi de um a seis átomos de carbono, (f) fenilo, opcionalmente substituído com alquilo de um a seis átomos de carbono, alcoxi de um a seis átomos de carbono, ou halogéneo, (f) $-COOR^7$, onde R^7 é hidrogénio, alquilo de um a dez átomos de carbono, ou fenilalquilo onde a porção alquilo é de um a quatro átomos de carbono, (g) $-C(O)NR^8R^9$, (h) $-OC(O)NR^8R^9$, (i) 2- ou 3-furilo, e (j) 2- ou 3-tienilo; R^2 é conforme o definido acima, R^3 , R^5 , e R^6 são hidrogénio; Y é $>C=O$ ou $>S(O)_2$; e R^4 é alquilo de um a seis átomos de carbono.



Numa concretização mais preferida, os compostos deste invento são representados pela fórmula I onde R^2 é seleccionado do grupo que consiste em (a) $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, onde R^{10} e R^{11} são independentemente seleccionados de hidrogénio e alquilo de um a seis átomos de carbono, e (b) $-(\text{CH}_2)_q\text{OR}^7$, onde q é 2, 3, ou 4, e R^7 é alquilo de um a quatro átomos de carbono; e Y , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 estão definidos imediatamente acima.

Numa concretização ainda mais preferida, os compostos deste invento são representados pela Fórmula I onde W é N e Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 estão definidos imediatamente acima.

Na concretização mais preferida, os compostos deste invento são representados pela fórmula I onde W é CH ou N; Z é CH; m é 0 ou 1; n é 0, ou 1, desde que m e n não sejam ambos 0 ou 1; e Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 estão definidos imediatamente acima.

Os compostos considerados como englobados no âmbito do presente invento incluem:

Dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico,

6-(4-Fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-indolo,

3-{[4-(1H-2-Metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]carbonil}indolo,

1-Dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]carbonil}indolo-1,4-dicarboxílico,

1-Dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1,4-dicarboxílico,

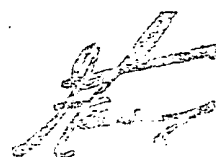
Dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico,

Dimetilamida do ácido 4-cloro-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico,

1-(2-Etoxietil)-6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo,

1-(2-Etoxietil)-4-cloro-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo,

1-Dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-{[4-{[2-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-etil]piperidin-1-il]carbonil}indolo-1,4-dicarboxílico,



Dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{{4-[(2-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]-pirid-1-il)etil]piperazin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico,

t-Butiléster do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il}sulfonil}indolo-1-carboxílico,

6-(4-Fluorofenil)-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il}sulfonil}-indolo,

Dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il}sulfonil}indolo-1-carboxílico,

t-Butiléster do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-metilpiperidin-1-il}sulfonil}indolo-1-carboxílico,

6-(4-Fluorofenil)-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il}sulfonil}indolo,

Dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-metilpiperidin-1-il}sulfonil}indolo-1-carboxílico,

Dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{{4-[(2-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]-pirid-1-il)etil]piperazin-1-il}sulfonil}indolo-1-carboxílico,

6-(4-Fluorofenil)-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}-indolo,

Dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]acetil}indolo-1-carboxílico,

Metiléster do ácido 3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}-indolo-4-carboxílico,

1-Dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]acetil}indolo-1,4-dicarboxílico,

Metiléster do ácido 1-(2-etoxietil)-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]acetil}indolo-1-carboxílico,

4-Cloro-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo,

1-(2-Etoxietil)-4-cloro-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo,

Dimetilamida do ácido 4-cloro-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo-1-carboxílico,

4-Metil-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo,

1-(2-Etoxietil)-4-metil-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo,

Dimetilamida do ácido 4-metil-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]acetil}indolo-1-carboxílico,

1-Dimetilamida do ácido 3-{{trans-4-[(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-metilciclo-hex-1-il]carbonil}indolo-1,4-dicarboxílico,

Ácido 4-(fur-2-il)-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]-carbonil}indolo-1-carboxílico,

Ácido 4-(tien-2-il)-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]-carbonil}indolo-1-carboxílico,

Ácido 4-etinil-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]-carbonil}indolo-1-carboxílico,

Dimetilamida do ácido 4-metoxi-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico,

Dimetilamida do ácido 4-(N,N-dimetilaminocarboniloxi)-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico, e

Dimetilamida do ácido 4-(N,N-dimetilaminocarboniamino)-3-{{4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico.

Actividade inibidora de PAF dos compostos do presente invento

Determinou-se a capacidade dos compostos representativos do presente invento para inibirem a actividade de PAF num teste *in vitro* usando o método seguinte.

Obteve-se sangue intciro citrado de coelho de *Pel-Freez* (Pogers, AR). Prepararam-se plaquetas de coelho por centrifugação e lavagem. Provocou-se a lise das plaquetas por congelação-descongelação e ultra-sons; prepararam-se as membranas das plaquetas por centrifugação e lavagem. Guardou-se as preparações de membrana finais congeladas em Tris 10 mM/ MgCl₂ 5 mM/ EDTA 2 mM (tampão TME; pH 7,0) com a adição de sacarose 0,25 M para estabilizar a membrana.

O teste de ligação ao receptor de PAF padrão continha 10 µg de proteína de membrana de plaquetas, [³H]C₁₈-PAF 0,6 nM (do *Amersham* ou *New England Nuclear*; actividade específica 120-180 Ci/mmol), com e sem o composto de teste, num “tampão ligante” consistindo de TME com a adição de albumina de soro bovino a 0,25% (*Sigma*, grau RIA). O volume final do ensaio foi 100 µl. Conduziu-se o ensaio em placas de filtração Millititre-GVTM (Millipore Corp.); o tempo de incubação foi de 60 minutos à temperatura ambiente (22-23°C). A “ligação específica” foi operacionalmente definida como a diferença aritmética entre a “ligação total” de [³H]C₁₈-PAF 0,6 nM (na ausência de adição de PAF) e “ligação não específica” (na presença de PAF 1 µM). Após a incubação prescrita, filtrou-se as membranas de plaquetas sob vácuo e lavou-se com 1 mililitro de “tampão ligante”.



Secaram-se os filtros e removeram-se. Quantificou-se a radioactividade ligada com um analisador linear de TLC *Berthold* modelo LB2842.

Efectuaram-se, em triplicado, curvas de dose-resposta de inibição de ligação de [³H]C₁₈-PAF específica pelos compostos de teste, com pelo menos quatro doses que cobriam a gama activa. Repetiram-se as experiências pelo menos uma vez. Determinaram-se os valores de IC₅₀ (concentração que produz 50% de inibição) por análise ponto a ponto. Calcularam-se os valores de K_i das constantes de ligação inibitória em conformidade com o método de Cheng e Prusoff [*Biochem. Pharmacol.* 22 (1973) 3099-3108], em que

$$\begin{aligned} K_i &= \frac{IC_{50}}{1 + ([^3H]PAF/K_d[^3H]PAF)} \\ &= \frac{IC_{50}}{1 + (0.6 \text{ nM}/0.6 \text{ nM})} \\ &= \frac{IC_{50}}{2} \end{aligned}$$

Os valores de K_i para os compostos representativos do presente invento aparecem no Quadro 1.

Quadro 1

Exemplo	K _i (nM) ou % de inibição	Exemplo	K _i (nM) ou % de inibição	Exemplo	K _i (nM) ou % de inibição
1	3,3	11	30	21	14
2	44	12	340	22	12
3	100	13	32%@1,0 μM	23	5,2
4	140	14	120	24	30
5	74	15	65	25	10
6	2,5	16	250	26	12
7	18	17	1,2	27	71
8	1,2	18	110	28	0,5
9	29	19	95	29	2,0
10	200	20	2,5	30	2,4

Composições farmacêuticas

O presente invento também proporciona composições farmacêuticas que compreendem um ou mais dos compostos da fórmula I acima formulados junto com um ou



mais transportadores farmacêuticamente aceitáveis, não tóxicos. As composições farmacêuticas podem ser especialmente formuladas para administração oral na forma sólida ou líquida, para injeção parentérica, ou para administração rectal.

As composições farmacêuticas deste invento podem ser administradas a humanos e a outros animais, oral, rectal, parentérica, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (na forma de pós, pomadas, ou gotas), ou bucalmente, ou na forma de aerossol nasal ou oral. O termo administração "parentérica" conforme é aqui utilizado refere-se a modos de administração que incluem injeção intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intra-esternal, subcutânea e intra-articular e infusão.

As composições farmacêuticas deste invento para injeção parentérica compreendem soluções, dispersões, suspensões, ou emulsões, aquosas e não aquosas, estéreis, farmacêuticamente aceitáveis, assim como pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões injectáveis, estéreis, imediatamente antes de usar. Os exemplos de transportadores, diluentes, solventes ou veículos aquosos e não aquosos, adequados, incluem água, etanol, polióis (tais como glicerol, propilenoglicol, polietilenoglicol, e outros do género), e misturas destes, adequadas, óleos vegetais (tais como azeite), e ésteres orgânicos injectáveis tais como o oleato de etilo. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, utilizando materiais de revestimento tais como a lecitina, mantendo o tamanho de partículas necessário no caso de dispersões, e utilizando tensioactivos.

Essas composições podem também conter adjuvantes tais como conservantes, agentes molhantes, agentes emulsivos, e agentes dispersantes. A prevenção da acção de microorganismos pode ser assegurada incluindo vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenolsórbico, e outros do género. Pode também ser desejável incluir agentes isotónicos tais como açúcares, cloreto de sódio, e outros do género. A absorção prolongada da forma farmacêutica injectável pode ser causada pela inclusão de agentes que retardam a absorção, tais como o monoestearato de alumínio e a gelatina.

Em alguns casos, para prolongar o efeito da droga, é desejável abrandar a absorção da droga a partir de injeção intramuscular e subcutânea. Isto pode ser conseguido, utilizando uma suspensão líquida de material amorfo ou cristalino com baixa solubilidade em água. A velocidade de absorção da droga depende então da sua velocidade de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho dos cristais e da forma cristalina. Em alternativa, a absorção retardada de uma forma de droga administrada parentericamente é conseguida por dissolução ou suspensão da droga num veículo oleoso.

As formas de depósito injectáveis são produzidas formando matrizes de microcápsula de droga em polímeros biodegradáveis tais como polilactido-poliglicolido. Dependendo da razão de droga para polímero e da natureza do polímero utilizado em particular, a velocidade de libertação de droga pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). As formulações de depósito injectáveis são também preparadas enclausurando a droga em lipossomas ou microemulsões que sejam compatíveis com os tecidos do corpo.

As formulações injectáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro que retém bactérias ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que possam ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou noutro meio estéril injectável, imediatamente antes da utilização.

As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, e grânulos. Nessas formas de dosagem sólidas, o composto activo é misturado com pelo menos um excipiente ou transportador farmacêuticamente aceitável, inerte, tal como o citrato de sódio ou fosfato dicálcico e/ou (a) enchimentos ou extensores tais como amidos, lactose, sacarose, glucose, manitol, e ácido silícico, (b) aglutinantes tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose, e goma arábica (c) humidificadores tais como glicerol, (d) agentes desagregantes tais como agar-agar, carbonato de cálcio, amido de batata ou de tapioca, ácido alginico, determinados silicatos, e carbonato de sódio, (e) agentes retardadores de solução tais como a parafina, (f) aceleradores de absorção tais como compostos de amónio quaternário, (g) agentes molhantes tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, (h) absorventes tais como caulino e argila de bentonite, e (i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietilenoglicóis sólidos, sulfato de laurilo e sódio, e suas misturas. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes tamponizantes.

As composições sólidas de um tipo semelhante podem também ser utilizadas como enchimentos em cápsulas gelatinosas moles ou duras, cheias, utilizando excipientes tais como lactose ou açúcar do leite assim como polietilenoglicóis de elevado peso molecular.

As formas de dosagem sólidas como comprimidos, drageias, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e invólucros tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na arte de formulação farmacêutica. Elas podem conter opcionalmente agentes de opacidade e podem também ser de uma composição que libertem o(s) componente(s) activo(s) só, ou preferencialmente, numa determinada parte



do tracto intestinal, opcionalmente de uma maneira retardada. Exemplos de composições embutidas que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

Os compostos activos podem também estar na forma micro-encapsulada, se apropriada, com um ou mais dos excipientes supramencionados.

As formas de dosagem líquida para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes, e elixires farmacologicamente aceitáveis. Em adição aos componentes activos, as formas de dosagem líquida podem conter diluentes inertes vulgarmente utilizados na arte tais como, por exemplo, água e outros solventes, agentes solubilizantes e emulsionantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, álcool benzílico, benzoato de benzilo, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleo de semente de algodão, de amendoim, de milho, de germen, azeite, de ricino e de sésamo), glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietilenoglicóis e ésteres de ácido gordo de sorbitano, e suas misturas.

Para além dos diluentes inertes, as composições orais podem também incluir adjuvantes tais como agentes molhantes, agentes emulsivos e de suspensão, agentes edulcorantes, aromatizantes, e odorizantes.

As suspensões, em adição aos compostos activos, podem conter agentes de suspensão como, por exemplo, álcoois de isoestearilo com etoxi, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, meta-hidróxido de alumínio, bentonite, ágar-ágar e tragacanta, e suas misturas.

As composições para administração rectal ou vaginal são preferencialmente supositórios que podem ser preparados misturando os compostos deste invento com transportadores ou excipientes não irritantes adequados tais como manteiga de cacau, polietilenoglicol, ou uma cera de supositório que sejam sólidos à temperatura ambiente mas líquidos à temperatura do corpo e portanto fundam na cavidade rectal ou vaginal e libertem o composto activo.

Os compostos do presente invento podem também ser administrados na forma de lipossomas. Conforme é conhecido na arte, os lipossomas derivam geralmente de fosfolípidos ou de outras substâncias lipídicas. Os lipossomas são formados por cristais líquidos hidratados mono ou multilamelares que estão dispersos num meio aquoso. Pode ser utilizado qualquer lípido não tóxico, fisiologicamente aceitável e metabolizável capaz de formar lipossomas. As presentes composições na forma de lipossoma podem conter, em



adição a um composto do presente invento, estabilizantes, conservantes, excipientes. Os lípidos preferidos são os fosfolípidos e as fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturais como sintéticas.

Os métodos para formar lipossomas são conhecidos na arte. Ver, por exemplo, Prescott, Ed., "Methods in Cell Biology", Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), pp. 33 *et seq.*

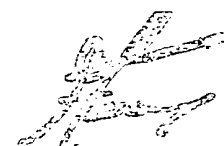
As formas de dosagem para administração tópica de um composto deste invento incluem pós, acrossóis, pomadas, e inalantes. O composto activo é misturado em condições estéreis com um transportador farmacêuticamente aceitável e quaisquer necessários conservantes, tampões, ou propulsores que possam ser exigidos. As formulações oftálmicas, pomadas, pós e soluções oculares são também consideradas como estando no âmbito deste invento.

Os níveis de dosagem actuais de componentes activos nas composições farmacêuticas deste invento podem variar de modo a obter uma quantidade do(s) composto(s) activo(s) que seja(m) eficaz(es) a atingir a resposta terapêutica desejada para um determinado paciente, composições, e modo de administração. O nível de dosagem seleccionado dependerá da actividade do composto em particular, da via de administração, da severidade do problema a ser tratado, do problema a da história clínica anterior do paciente a ser tratado. No entanto, é do âmbito do perito da arte iniciar as doses do composto a níveis inferiores aos necessários para atingir o efeito terapêutico desejado e aumentar gradualmente a dosagem até se atingir o efeito desejado.

Geralmente, os níveis de dosagem de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg, com mais preferência de cerca de 0,01 a cerca de 20 mg, e os com maior preferência cerca de 0,1 a cerca de 10 mg do composto activo por quilograma de peso corporal por dia são administrados oralmente a um paciente mamífero. Se necessário, a dose diária eficaz pode ser dividida em doses múltiplas com o propósito de administrar, como por exemplo, de duas a quatro doses separadas por dia.

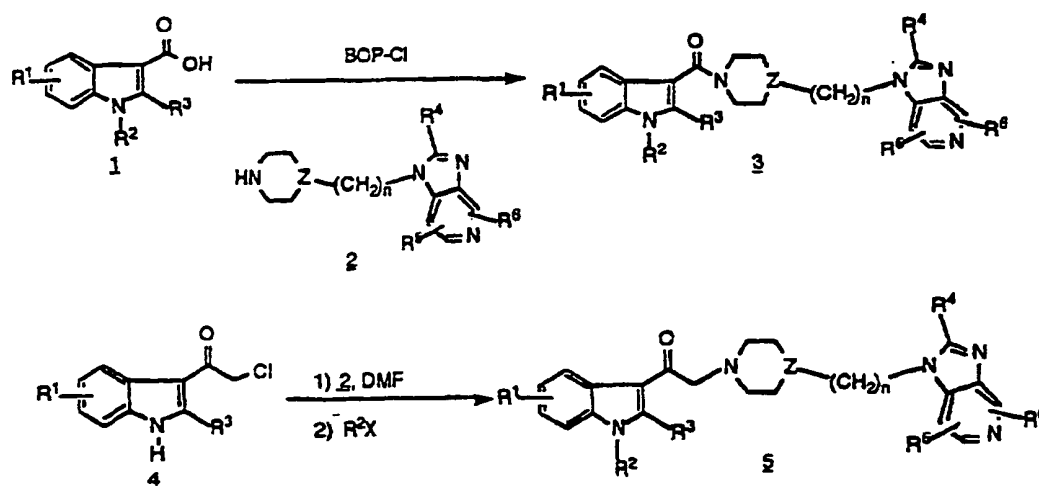
Preparação dos compostos do invento

Os compostos deste invento podem ser preparados por uma variedade de vias de síntese. Os procedimentos representativos estão abaixo delineados. Deve ser entendido que os grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , e Z correspondem aos grupos identificados acima.

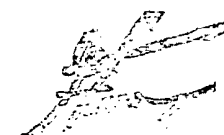


A preparação dos compostos em que Y é CO e W é N está delineada no Esquema 1. O acoplamento de péptido padrão do ácido indolo-3-carboxílico **1**, por exemplo usando cloreto de *bis*(2-oxo-3-oxazolidinilo)fosfinico (BOP-Cl) e amina **2**, dá origem aos compostos onde m=0. Os compostos do invento em que m=1 são preparados por reacção de cloroacetilindolo **4** com amina **2** num solvente polar tal como N,N-dimetilformamida na presença de base, por exemplo N,N-di-isopropiletilamina, seguida de introdução do grupo R² usando uma base como o NaH ou KOH e R²X, onde X é um grupo de saída adequado, tal como Cl, Br, I, metanossulfonilo, trifluorometanossulfonilo, ou *p*-toluenossulfonilo.

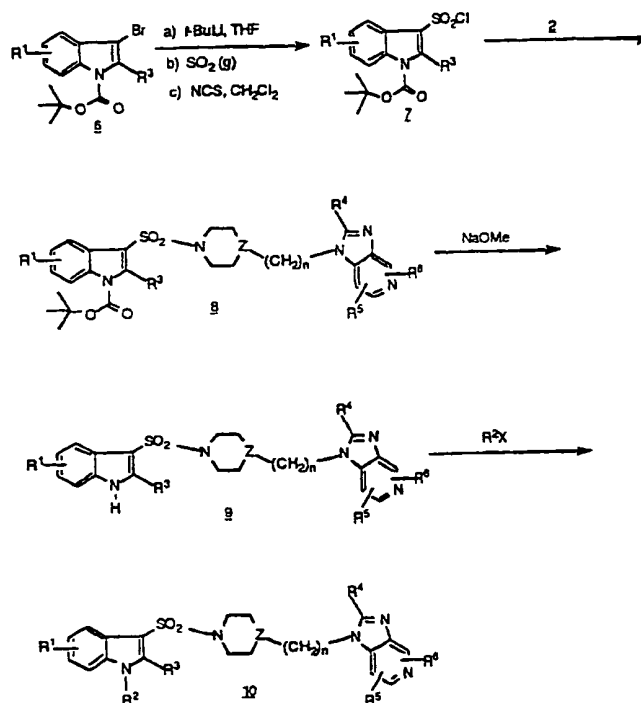
Esquema 1



A preparação de compostos onde Y é SO₂ e W é N é apresentada no Esquema 2. O bromoindolo **6** é convertido em clorossulfonilindolo **7** por metalação usando, por exemplo, *t*-BuLi, seguido da reacção com gás SO₂ e N-clorossuccinimida. A substituição do Cl pela amina **2** na presença de uma base tal como a trietilamina origina **8**. A remoção do grupo *t*-butoxicarbonilo, por exemplo usando metóxido de sódio, origina **9** que é convertido no composto desejado por reacção com base e R²X conforme se descreveu acima.

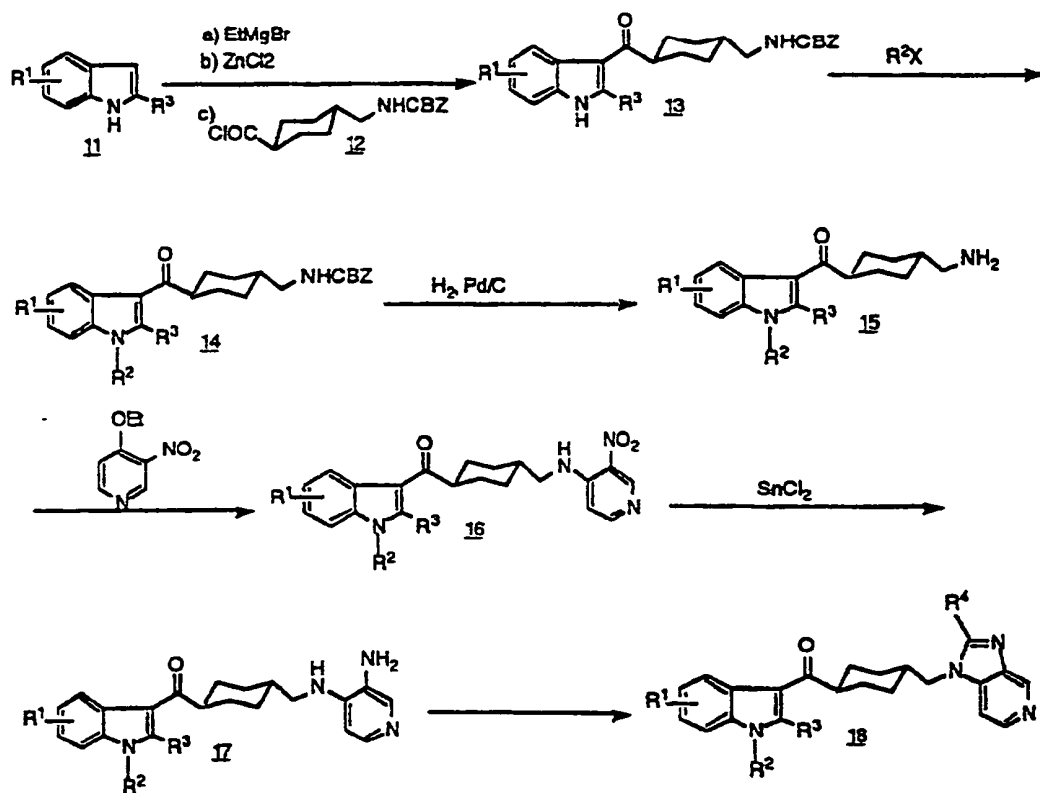


Esquema 2



Os compostos do invento onde W e Z são ambos CH são preparados conforme o descrito no Esquema 3. A reacção de indolo 11 com brometo de etilmagnésio, ZnCl_2 , e ácido clorídrico 12, origina 3-acil-indolo 13. O grupo R^2 é então introduzido pela reacção de 13 com base e R^2X conforme o descrito acima para originar 14. A remoção do grupo benziloxicarbonilo com H_2 catalisado por paládio em carbono, seguido de condensação da amina primária 15 com 3-nitro-4-etoxipiridina origina 16. A redução do grupo nitro utilizando, por exemplo SnCl_2 origina diamina 17 que é convertida no composto desejado 18 por reacção, por exemplo, com $(\text{R}^4\text{CO})_2\text{O}$ e $\text{R}^4\text{CO}_2\text{H}$ onde R^4 é alquilo ou haloalquilo; R^4COCl onde R^4 é arilo; ou etil(ctoximetileno)cianoacetato onde R^4 é H.

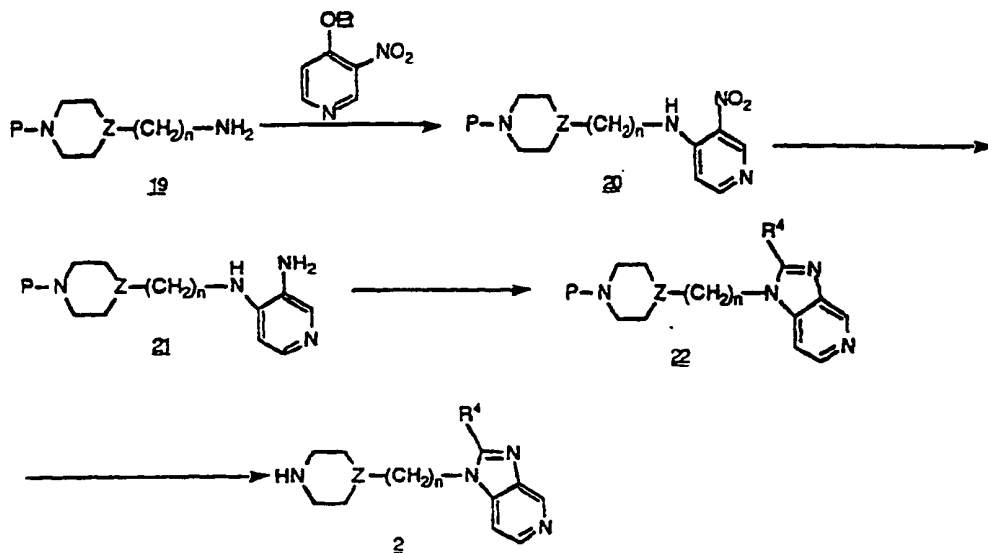
Esquema 3



Preparação de intermediários de amina

A preparação das aminas 2 utilizadas acima é delineada no Esquema 4. A amina primária 19, onde P é H ou opcionalmente um grupo protector adequado tal como acetilo ou etoxicarbonilo é condensada com 3-nitro-4-etoxipiridina para originar 20. A redução do grupo nitro, por exemplo por hidrogenólise catalisada por paládio em carbono origina diamina 21 que é depois convertida a 22, por exemplo, com $(\text{R}^4\text{CO})_2\text{O}$ e $\text{R}^4\text{CO}_2\text{H}$ onde R^4 é alquilo ou haloalquilo; R^4COCl onde R^4 é arilo; ou etil(etoximetileno)cianoacetato onde R^4 é H. A desprotecção de 22 usando base aquosa tal como KOH ou LiOH em álcool origina 2. A preparação de aminas representativas é delineada abaixo.

Esquema 4



Amina 1

1H-1-(piperidin-4-il)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina

Passo 1: 3-nitro-4-[N-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)]aminopiridina

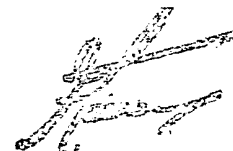
Aqueceu-se ao refluxo durante 40 horas uma mistura de 4-amino-1-piperidino-carboxilato de etilo (3,53 g; 20,5 mmol) e 4-etoxi-3-nitropiridina (3,65 g; 21,7 mmol) em CH_3CN (25 ml). Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e concentrou-se *in vacuo* para originar um xarope laranja que foi utilizado sem outra purificação.

Passo 2: 3,4-[N-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)]diaminopiridina

A hidrogenação catalítica (Pd/C a 10%, 1 atm de H_2 , etanol) da 3-nitro-4-[N-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)]aminopiridina preparada no passo 1 originou 6,22 g de 3,4-[N-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)]diaminopiridina que foi utilizada sem outra purificação.

Passo 3: 1H-1-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina

Aqueceu-se ao refluxo durante 70 horas uma solução da 3,4-[N-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)]diaminopiridina (6,22 g) preparada no passo 2 em anidrido acético (50 ml).



Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e extinguiu-se o anidrido acético adicionando lentamente metanol. Concentrou-se a mistura reaccional *in vacuo* e submeteu-se o resíduo a partição por CH_2Cl_2 e por Na_2CO_3 aquoso saturado. Concentrou-se a fase orgânica *in vacuo*. Cromatografia em sílica gel (1 de trietilamina: 3 de metanol: 96 de CH_2Cl_2) originou 1H-1-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (3,7 g).

Passo 4: 1H-1-(piperidin-4-il)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina

Adicionou-se a uma solução em etanol a 95% (20 ml) de 1H-1-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-il)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (3,7 g; 12,8 mmol), preparada no passo 3, uma solução de KOH em pó (2,47 g; 44 mmol) em H_2O (8 ml). Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 72 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e diluiu-se com H_2O (50 ml). Extractou-se continuamente a solução em CH_2Cl_2 durante 7 horas. Secou-se a fase orgânica em MgSO_4 , filtrou-se, e concentrou-se *in vacuo* para originar 1H-1-(piperidin-4-il)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (2,07 g) na forma de sólido amarelo.

Amina 2

1H-1-(piperidin-4-ilmetil)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina

Passo 1: 1H-1-(1-acetilpiperidin-4-ilmetil)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina

Preparou-se o composto desejado (3,71 g) em conformidade com o método da Amina 1, passos 1-3, exceptuando o facto de se ter substituído o 4-amino-1-piperidinocarboxilato de etilo por 4-aminometilpiperidina.

Passo 2: 1H-1-(piperidin-4-ilmetil)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina

Adicionou-se a uma solução de 1H-1-(1-acetilpiperidin-4-ilmetil)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (3,7 g; 13,6 mmol) em etanol absoluto (40 ml), preparada no passo 1, uma solução de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ em H_2O (15 ml). Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 20 horas, depois diluiu-se com salmoura (100 ml) e extractou-se continuamente em CH_2Cl_2 durante 20 horas. Secou-se a fase orgânica em MgSO_4 , filtrou-se, e concentrou-se *in vacuo* para originar 1H-1-(piperidin-4-ilmetil)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (2,51 g) na forma de espuma amarela.

Amina 3

1H-1-[2-(piperidin-1-il)etil]-2-metil[4.5-c]imidazopiridina

Preparou-se o composto desejado em conformidade com o método da Amina 1, exceptuando o facto de se ter substituído o 4-amino-1-piperidinocarboxilato de etilo por 1-(2-aminoetil)piperazina.

Preparação de intermediários de indolo

Indolo 1

1-dimetilamida de ácido 6-(4-fluorofenil)indolo-1,3-dicarboxílico

Passo 1: 6-(4-fluorofenil)indolo-3-carboxaldeído

Adicionou-se cloreto de oxalilo (2,1 ml; 24 mmol) a uma solução de DMF (5,0 ml; 64 mmol) e CH_2Cl_2 (120 ml). Agitou-se a mistura durante 45 minutos à temperatura ambiente e depois decantou-se numa solução de 6-(4-fluorofenil)indolo (5,1 g; 24 mmol), que foi preparada conforme descrito no Pedido Internacional Nº PCT/US92/05890 (4 de Fevereiro 1993). Agitou-se a mistura reaccional durante 90 minutos à temperatura ambiente e isolou-se o sal de imínio por filtração. Dissolveram-se os sólidos em metanol (150 ml) e adicionou-se NaHCO_3 aquoso saturado (200 ml). Filtrou-se o precipitado resultante e secou-se num forno de vácuo para originar 6-(4-fluorofenil)indolo-3-carboxaldeído (4,14 g; 72%) na forma de um pó dourado.

Passo 2: Dimetilamida de ácido 6-(4-fluorofenil)indolo-3-carboxaldeído-1-carboxílico

Adicionou-se KOH em pó (5,10 g; 91 mmol) a uma solução em THF (175 ml) de 6-(4-fluorofenil)indolo-3-carboxaldeído (4,14 g; 173 mmol), preparado no passo 1. Depois de se agitar durante 3 minutos, adicionou-se cloreto de N,N-dimetilcarbamil (1,8 ml; 20 mmol) e continuou-se a agitar durante 90 minutos. Diluiu-se a mistura reaccional com acetato de etilo (1L) e lavou-se com tampão pH 7. Secou-se a fase orgânica em MgSO_4 , filtrou-se, e concentrou-se *in vacuo* para originar 5,22 g de sólido que continha cerca de 8% de material inicial. Repetiu-se então o procedimento acima para originar dimetilamida de ácido 6-(4-fluorofenil)indolo-3-carboxaldeído-1-carboxílico (4,86 g; 91%) na forma de sólido dourado.



Passo 3: 1-Dimetilamida de ácido 6-(4-fluorofenil)indolo-1,3-dicarboxílico

Adicionou-se 2-metil-2-butenos (2,0 M em THF; 8,0 ml; 16 mmol) a uma solução em THF (25 ml) e álcool *t*-butílico (70 ml) de dimetilamida de ácido 6-(4-fluorofenil)-indolo-3-carboxaldeído-1-carboxílico (437 mg; 1,4 mmol), preparado segundo o passo 2. Adicionou-se gota a gota uma solução em H₂O (20 ml) de NaClO₂ (1,2 g; 13 mmol) e NaH₂PO₄ (2,4 g; 17 mmol) e agitou-se a mistura reaccional durante a noite à temperatura ambiente. Retiraram-se os solventes *in vacuo* e adicionou-se H₂O (100 ml) ao resíduo. Ajustou-se o pH a 3 com HCl concentrado, decantou-se a H₂O, e tomou-se o resíduo em acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica em MgSO₄, filtrou-se, e concentrou-se *in vacuo* para originar um óleo castanho escuro (0,53 g). Aceitou-se o óleo em THF e tratou-se com carbono activado. A filtração e a remoção do THF *in vacuo* originou 1-dimetilamida de ácido 6-(4-fluorofenil)indolo-1,3-dicarboxílico (0,43 g; 93%) na forma de um sólido vermelho.

Indolo 2

Ácido 6-(4-fluorofenil)indolo-3-carboxílico

Preparou-se o indolo desejado segundo o método de Indolo 1, passos 1 e 3.

Indolo 3

1-dimetilamida-4-metiléster do ácido indolo-1,3,4-tricarboxílico

Preparou-se o indolo desejado segundo o método de Indolo 1, exceptuando o facto de se ter substituído o 6-(4-fluorofenil)indolo por metiléster do ácido indolo-4-carboxílico.

Indolo 4

Dimetilamida do ácido 4-cloroindolo-1,3-dicarboxílico

Preparou-se o indolo desejado segundo o método de Indolo 1, exceptuando o facto de se ter substituído o 6-(4-fluorofenil)indolo por 4-cloroindolo.

Indolo 5

Cloreto de 6-(4-fluorofenil)indolo-3-sulfonilo

Passo 1: *t*-Butiléster do ácido 6-(4-fluorofenil)indolo-1-carboxílico



Preparou-se o composto desejado tratando uma solução em CH_3CN de 6-(4-fluorofenil)indolo com di-*t*-butildicarbonato e 4-dimetilaminopiridina.

Passo 2: *t*-Butiléster do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-bromoindolo-1-carboxílico

A uma solução de *t*-butiléster de ácido 6-(4-fluorofenil)indolo-1-carboxílico (2,00 g; 6,42 mmol), preparado no passo 1, em THF (36 ml), adicionou-se sob N_2 N-bromossuccinimida (1,26 g; 7,08 mmol) numa única porção e agitou-se a solução laranja claro durante a noite à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura reaccional com éter (500 ml) e extractou-se com NaHSO_3 aquoso (1-2 M; 250 ml) e NaHCO_3 aquoso saturado. Secou-se a fase orgânica em Na_2SO_4 , filtrou-se, e concentrou-se *in vacuo* para originar um óleo viscoso, amarelo claro (2,58 g), que solidificou em repouso.

Passo 3: Cloreto de 1-*t*-butoxicarbonil-6-(4-fluorofenil)-3-sulfonilo

Adicionou-se *t*-butil-lítio (1,7 M em pentano; 3,00 ml; 5,10 mmol) a uma solução a -70°C, sob N_2 , de *t*-butiléster do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-bromoindolo-1-carboxílico (1,00 g; 2,56 mmol), preparado segundo o passo 2, em THF (6 ml). Agitou-se a mistura reaccional durante 15 minutos e depois borbulhou-se gás SO_2 na solução durante 5-10 minutos. Agitou-se a solução laranja claro durante 2,5 horas a -60 - -70°C, e depois aqueceu-se até 0°C durante 4 horas, período durante o qual se eliminou por destilação o excesso de SO_2 . Adicionou-se então hexano (20 ml), o que resultou na formação de um óleo pesado, castanho claro. Decantou-se o hexano e substituiu-se por CH_2Cl_2 (5 ml). Arrefeceu-se a solução laranja claro resultante num banho de gelo e adicionou-se N-clorossuccinimida (0,53 g; 4,0 mmol). Removeu-se o banho frio e agitou-se a suspensão espessa durante 75 minutos. Diluiu-se a mistura reaccional com CH_2Cl_2 e agitou-se com NaHSO_3 aquoso (1-2 M; 50 ml). Quebrou-se a emulsão resultante com salmoura, e agitou-se novamente a fase orgânica com NaHSO_3 aquoso, depois extractou-se com salmoura, secou-se em Na_2SO_4 , filtrou-se, e concentrou-se *in vacuo* para originar uma espuma castanha (1,13 g). A cromatografia em sílica gel (20:1, depois 10:1 de hexano-acetato de etilo) originou cloreto de 1-*t*-butoxicarbonil-6-(4-fluorofenil)indolo-3-sulfonilo na forma de um óleo amarelo pálido. A formação de azeótropo com CH_2Cl_2 originou rosetas amarelo opaco.

Indolo 6

6-(4-fluorofenil)-3-cloroacetilindolo

Adicionou-se piridina (5,80 ml; 71,8 mmol) a uma solução de 6-(4-fluorofenil)indolo (10,0 g; 47,4 mmol) em dioxano (36 ml) sob N_2 e aqueceu-se a solução até 6°C.

Adicionou-se uma solução de cloreto de cloroacetilo (5,66 ml; 71,1 mmol) em dioxano (12,5 ml) durante uma hora. Agitou-se a mistura reaccional durante uma hora a 60°C, depois arrefeceu-se até à temperatura ambiente e submeteu-se a partição por H₂O e éter. Separou-se por filtração o precipitado laranja que resultou, recristalizou-se de etanol, enxaguou-se com éter frio para originar 6-(4-fluorofenil)-3-cloroacetilindolo (2,78 g; 20%) na forma de um sólido laranja.

Indolo 7

Metiléster do ácido 3-cloroacetilindolo-4-carboxílico

Adicionou-se cloreto de metilmagnésio (3,0 M em éter; 17,2 ml; 51,6 mmol), durante 10 minutos, a uma solução de 4-metoxycarbonilindolo (9,00 g; 51,4 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (800 ml) sob N₂. Agitou-se a mistura reaccional durante 20 minutos e adicionou-se ZnCl₂ (1,0 M em éter; 154 ml; 154 mmol) todo de uma vez e continuou-se a agitar durante 20 minutos. Adicionou-se uma solução de cloreto de cloroetilo (4,50 ml; 56,5 mmol) em CH₂Cl₂ (200 ml); durante 15 minutos e agitou-se a mistura reaccional durante 70 horas à temperatura ambiente. Deitou-se a mistura reaccional em NH₄Cl aquoso, saturado, e extractou-se a fase aquosa com CH₂Cl₂. Lavou-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, secou-se em Na₂SO₄, filtrou-se, e concentrou-se *in vacuo* para originar um óleo castanho escuro, viscoso (13,6 g). A cromatografia em sílica gel (1:1, depois 2:1 de acetato de etilo-hexano) originou o metiléster do ácido 3-cloroacetilindolo-4-carboxílico (6,60 g; 51%) na forma de flocos amarelos.

Indolo 8

4-Cloro-3-cloroacetilindolo

Preparou-se o composto desejado segundo o método de Indolo 7, exceptuando o facto de se ter substituído o 4-metoxycarbonilindolo por 4-cloroindolo.

Indolo 9

4-Metil-3-cloroacetilindolo

Preparou-se o composto desejado segundo o método de Indolo 7, exceptuando o facto de se ter substituído o 4-metoxycarbonilindolo por 4-metilindolo.



Indolo 10

Dimetilamida do ácido 4-bromoindolo-1,3-dicarboxílico

Preparou-se o indolo desejado segundo o método de Indolo 1, exceptuando o facto de se ter substituído o 6-(4-fluorofenil)indolo por 4-bromoindolo.

Indolo 11

Dimetilamida do ácido 4-metoxiindolo-1,3-dicarboxílico

Preparou-se o indolo desejado segundo o método de Indolo 1, exceptuando o facto de se ter substituído o 6-(4-fluorofenil)indolo por 4-metoxiindolo.

O anterior pode ser melhor entendido pelos seguintes Exemplos, que são apresentados para ilustrar o invento.

Exemplo 1

Preparação de cloridrato de dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico

A uma solução em THF (6 ml) de dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)indolo-1,3-dicarboxílico (indolo 1) (0,106 g; 0,33 mmol) adicionou-se *N,N*-di-isopropiletilamina (0,1 ml; 0,57 mmol) e cloreto de *bis*(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinico (BOP-Cl) (0,096 g; 0,38 mmol). Após 5 minutos, adicionou-se uma solução em THF (3 ml) de 1H-1-(piperidin-4-il)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amina 1) (0,100 g; 0,46 mmol) e agitou-se a mistura reaccional durante 20 horas à temperatura ambiente. Submeteu-se a mistura reaccional a partição por CH₂Cl₂ e por NaHCO₃ aquoso saturado. Secou-se a fase orgânica em MgSO₄, filtrou-se, e concentrou-se *in vacuo* para originar dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-indolo-1-carboxílico (0,146 g) na forma de uma espuma dourada. Preparou-se o sal cloridrato tratando uma solução em acetato de etilo de base livre com solução 4 N de HCl/dioxano seguido de filtração.

P. f. 193-195°C. ¹H RMN (CDCl₃; 300 MHz) δ 9,02 (s, 1H); 8,38 (d, 1H, J=6 Hz); 7,80 (s, 1H); 7,78 (d, 1H, J=6 Hz); 7,60 (m, 3H); 7,52 (m, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,16 (m, 2H); 4,52 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 3,16 (s, 6H); 2,71 (s, 3H); 2,46 (m, 2H); 2,03 (m, 2H); 1,50 (m, 2H). IV (microscópio) 3400 (lg) 3080; 2940; 1690; 1615; 1480; 1440; 1390 cm⁻¹. EM (DCI/NH₃) m/e 525 (M+H)⁺. Análise calculada para C₃₀H₂₉FN₆O₂·HCl·3H₂O: C 58,58; H 5,90; N 13,66; encontrada: C 58,58; H 5,72; N 12,99.

Exemplo 2

Preparação de cloridrato de 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]-pirid-1-il)piperidin-1-il]carbonil}indolo

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 1, exceptuando o facto de se ter substituído o ácido 1-*N,N*-dimetilcarbamoil-6-(4-fluorofenil)indolo-3-carboxílico por ácido 6 (4-fluorofenil)indolo-3-carboxílico (indolo 2).

P. f. 120-123°C. ¹H RMN (DMSO-d₆; 300 MHz) δ 9,01 (s, 1H); 8,48 (d, 1H, J=6 Hz); 7,81 (d, 1H, J=8 Hz); 7,70 (d, 1H, J=3 Hz); 7,58 (m, 3H); 7,47 (m, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,14 (m, 2H); 4,48 (m, 1H); 3,62 (m, 2H); 3,19 (m, 1H); 2,71 (s, 2H); 2,48 (m, 2H); 2,03 (m, 2H). IV (microscópio) 3100 (lg.) 2980; 2920; 1755; 1605; 1515; 1435 cm⁻¹. EM (DCI/NH₃) m/e 454 (M+H)⁺ 200; 302; 130. Anál. calc. para C₂₇H₂₄FN₅O·3H₂O: C 63,89; H 5,96; N 13,80; encontrada: C 64,18; H 6,08; N 12,67.

Exemplo 3

Preparação de cloridrato de 3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]carbonil}indolo

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 1, exceptuando o facto de se ter substituído o ácido 1-*N,N*-dimetilcarbamoil-6-(4-fluorofenil)indolo-3-carboxílico por ácido indolo-3-carboxílico.

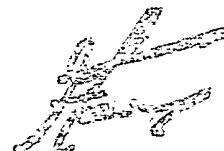
P. f. 157-160°C. ¹H RMN (DMSO-d₆; 300 MHz) δ 11,64 (s lg., 1H); 9,39 (s, 1H); 8,58 (d, 1H, J=8 Hz); 8,42 (d, 1H, J=8 Hz); 7,80 (d, 1H, J=3 Hz); 7,78 (d, 1H, J=7 Hz); 7,48 (d, 1H, J=7 Hz); 7,16 (m, 2H); 4,88 (m, 1H); 4,54 (m, 2H); 3,21 (m, 2H); 2,84 (s, 3H); 2,32 (m, 2H); 2,09 (m, 2H). IV (microscópio) 3350 (lg.) 3120 (lg.); 2620 (lg.); 1755; 1605; 1525 cm⁻¹. EM (DCI/NH₃) m/e 360 (M+H)⁺ 130. Anál. calc. para C₂₁H₂₁N₅O·2HCl·1,5H₂O: C 54,91; H 5,70; N 15,25; encontrada: C 55,12; H 5,65; N 14,45.

Exemplo 4

Preparação de cloridrato de 1-dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]carbonil}indolo-1,4-dicarboxílico

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 1, exceptuando o facto de se ter substituído a 1-dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-indolo-1,3-dicarboxílico por 1-dimetilamida-4-metiléster do ácido indolo-1,3,4-tricarboxílico.

P. f. 190-193°C (dec). ¹H RMN (DMSO-d₆; 300 MHz) δ 9,39 (s, 1H); 8,64 (d, 1H, J=6 Hz); 8,58 (d, 1H, J=6 Hz); 8,07 (s, 1H); 7,90 (dd, 1H, J=0,5; 7 Hz); 7,71 (dd, 1H, J=0,5; 7 Hz); 7,43 (t, 1H, J=6 Hz); 4,88 (m, 1H); 4,54 (m, 2H); 3,91 (s, 3H); 3,36 (m, 2H); 3,07



(s; 6H); 2,84 (s, 3H); 2,32 (m, 2H); 2,09 (m, 2H). IV (microscópio) 2920; 1715; 1695; 1630; 1435; 1390; 1270; 1190 cm^{-1} . EM (DCI/NH_3) 489 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anál. calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4\cdot\text{HCl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C 53,93; H 6,09; N 14,51; encontrada: C 54,09; H 5,86; N 13,92.

Exemplo 5

Preparação de cloridrato de 1-dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1,4-dicarboxílico

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 1, exceptuando o facto de se ter substituído a 1-dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)indolo-1,3-dicarboxílico por 1-dimetilamida-4-metiléster do ácido indolo-1,3,4-tricarboxílico, e a 1H-1-(piperidin-4-il)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amina 1) por 1H-1-(piperidin-4-il-metil)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amida 2).

P. f. $>200^\circ\text{C}$ (dec.) ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$; 300 MHz) δ 8,80 (s, 1H); 8,29 (d, 1H, $J=6$ Hz); 7,88 (s, 1H); 7,87 (dd, 1H, $J=0,5$; 6 Hz); 7,63 (m, 2H); 7,40 (t, 1H, $J=6$ Hz); 4,53 (m, 1H); 4,16 (d, 1H; $J=7$ Hz); 3,83 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,03 (s, 6H); 2,69 (m, 2H); 2,61 (s, 3H); 2,16 (m, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,22 (m, 2H). IV (KBr) 3440, 2940; 2775; 1690; 1640; 1620, 1440; 1390 cm^{-1} . EM (DCI/NH_3) m/e 503 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anál. calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4\cdot\text{HCl}\cdot 2,75\text{H}_2\text{O}$: C 55,10; H 6,25; N 14,28; encontrada: C 55,32; H 6,72; N 13,72.

Exemplo 6

Preparação de cloridrato de dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 1, exceptuando o facto de se ter substituído o 1H-(piperidin-4-il)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amina 1) por 1H-1-(piperidin-4-ilmetil)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amina 2).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$; 300 MHz) δ 8,79 (s, 1H); 8,29 (d, 1H, $J=6$ Hz); 7,88 (s, 1H); 7,80 (d, 1H; $J=1$ Hz); 7,73 (m, 3H); 7,66 (dd, 1H, $J=1$; 3 Hz); 7,52 (dd, 1H, $J=2$; 5 Hz); 7,31 (m, 2H); 4,18 (d, 2H; $J=9$ Hz); 3,83 (m, 2H); 3,03 (s, 6H); 2,69 (m, 2H); 2,61 (s, 3H); 2,16 (m, 1H); 1,60 (m, 2H); 1,22 (m, 2H). IV (microscópio) 3400, 2930; 1685; 1615; 1515; 1475; 1440; 1385 cm^{-1} . EM (DCI/NH_3) m/e 539 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 231. Anál. calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot 3,25\text{H}_2\text{O}$: C 58,76; H 6,12; N 13,26; encont.: C 58,76; H 6,28; N 12,88.



Exemplo 7

Preparação de cloridrato de dimetilamida do ácido 4-cloro-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 1, exceptuando o facto de se ter substituído a 1-dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)indolo-1,3-dicarboxílico por 1-dimetilamida do ácido 4-cloroindolo-1,3-dicarboxílico (indolo 4) e a 1H-1-(piperidin-4-il)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amina 1) por 1H-1-(piperidin-4-ilmetil)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amina 2).

^1H RMN (DMSO- d_6 ; 300 MHz) δ 8,78 (s, 1H); 8,27 (d, 1H, $J=6$ Hz); 7,79 (s, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,27 (m, 2H); 4,14 (d, 2H; $J=9$ Hz); 3,53 (m, 2H); 3,03 (s, 6H); 2,67 (m, 2H); 2,63 (s, 3H); 2,16 (m, 1H); 1,40 (m, 2H); 0,99 (m, 2H). IV (KBr) 3440 (lg.); 2930; 1695; 1630; 1390; 1180 cm^{-1} . EM (DCI/ NH_3) m/e 479, 481 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_2\cdot\text{HCl}$: C 58,26; H 5,48; N 16,30; encontrada: C 53,31; H 7,22; N 13,15.

Exemplo 8

Preparação de cloridrato de 1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo

Passo 1: 6-(4-Fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 1, exceptuando o facto de se ter substituído a 1-dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)indolo-1,3-dicarboxílico por ácido 6-(4-fluorofenil)indolo-3-carboxílico (indolo 2) e o 1H-1-(piperidin-4-il)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amina 1) por 1H-1-(piperidin-4-ilmetil)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amina 2), e adicionado DMF à mistura reaccional.

Passo 2: Cloridrato de 1-(2-etoxietil)-6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo

Adicionou-se NaH (0,010 g; 0,40 mmol) a uma solução de 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]carbonil}indolo (0,107 g; 0,23 mmol) em DMF (6 ml), preparado segundo o passo 1. Após 5 minutos, adicionou-se uma solução de éter 2-bromoetilético (0,042 g; 0,27 mmol) em DMF (2 ml) a agitou-se a mistura reaccional durante 4 horas à temperatura ambiente. Submeteu-se a mistura reaccional a partição por acetato de etilo e por salmoura. Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre MgSO_4 , filtrou-se, e concentrou-se *in vacuo* para originar um líquido



castanho. Aceitou-se o produto bruto em THF e tratou-se com HCl/dioxano 4N (0,10 ml). Isolou-se o sal cloridrato na forma de um pó quase branco por diluição com éter, filtração, e secagem por vácuo.

^1H RMN (DMSO- d_6 ; 300 MHz) δ 9,35 (s, 1H); 8,64 (d, 1H, $J=6$ Hz); 8,38 (s, 1H), 7,84 (s lg., 1H), 7,77 (m; 3H); 7,73 (dd; 1H; $J=1,3$ Hz); 7,42 (dd; 1H; $J=2,5$ Hz); 7,29 (m, 2H); 4,47 (d, 2H, $J=9$ Hz); 4,38 (m, 2H); 3,38 (m; 4H); 3,42 (q; 2H; $J=7$ Hz); 2,89 (m, 2H); 2,77 (s, 3H); 2,22 (m; 1H); 1,55 (m, 2H); 1,40 (m, 2H); 1,02 (t, 3H, $J=7$ Hz). IV (KBr) 2920; 2850; 1655; 1635 cm^{-1} . Anál. calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}\cdot 2\text{HCl}\cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$: C 60,52; H 6,11; N 11,03; encontrada: C 60,47; H 6,01; N 11,58.

Exemplo 9

Preparação de cloridrato de 1-(2-etoxietil)-4-cloro-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo

Passo 1: 4-Cloro-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo

Adicionou-se K_2CO_3 (1,0 g; 7,2 mmol) a uma solução em metanol (10 ml) de cloridrato de dimetilamida do ácido 4-cloro-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico (0,292 g; 0,61 mmol), preparado como no Exemplo 7, e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 4 dias. Submeteu-se a mistura reaccional a partição por CH_2Cl_2 e por H_2O . Secou-se a fase orgânica sobre MgSO_4 , filtrou-se, e concentrou-se *in vacuo* para originar 4-cloro-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo (0,224 g) na forma de um óleo amarelo.

Passo 2: Cloridrato de 1-(2-etoxietil)-4-cloro-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo

Preparou-se o composto desejado em conformidade com o método do Exemplo 8, passo 2, exceptuando o facto de se ter substituído o 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]carbonil}indolo por 4-cloro-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo, preparado segundo o passo 1.

^1H RMN (DMSO- d_6 ; 300 MHz) δ 9,36 (s, 1H); 8,62 (d, 2H, $J=6$ Hz); 8,31 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7,50 (s, 1H); 7,16 (m; 2H); 4,38 (m, 4H); 3,70 (m, 2H); 3,38 (m; 4H); 2,92 (m, 2H); 2,73 (s, 3H); 2,32 (m; 1H); 1,43 (m, 2H); 1,18 (m, 2H); 0,99 (t, 3H, $J=7$ Hz). IV (KBr) 3430 (lg.); 2940; 2860; 1625; 1440 cm^{-1} . EM (DCI/NH_3) m/e 480, 482



(M+H)⁺. Anál. calc. para C₂₆H₃₀ClN₅O₂·HCl·2,5H₂O: C 55,62; H 6,46; N 12,47; encontrada: C 55,64; H 6,44; N 12,18.

Exemplo 10

Preparação de 1-dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-{[4-{(2-(1H-2-metilimidazo-4.5-c)pirid-1-il)etil]piperazin-1-il}carbonil}indolo-1,4-dicarboxílico

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 1, exceptuando o facto de se substituir a 1-dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)indolo-1,3-dicarboxílico por 1-dimetilamida-4-metiléster do ácido indolo-1,3,4-tricarboxílico (indolo 3) e a 1H-1-(piperidin-4-il)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amina 1) por 1H-1-[2-(piperazin-1-il)-etil]-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amina 3).

¹H RMN (DMSO-d₆; 300 MHz) δ 8,79 (s, 1H); 8,28 (d, 1H, J=6 Hz); 7,89 (s, 1H); 7,87 (d, 1H, J=6 Hz); 7,63 (d, 1H, J=7 Hz); 7,58 (d, 1H, J=7 Hz); 7,40 (t, 1H, J=7 Hz); 4,32 (m, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,58 (m, 2H); 3,03 (s, 6H); 2,69 (m, 2H); 2,61 (s, 3H); 2,61 (m, 2H); 2,56 (m, 2H); 2,43 (m, 2H). IV (KBr) 3440; 2950; 1695; 1640; 1435; 1390 cm⁻¹. EM (DCI/NH₃) m/e 518 (M+H)⁺, 246. Anál. calc. para C₂₇H₃₁N₇O₄·HCl·4H₂O: C 51,80; H 6,44; N 15,66; encontrada: C 51,98; H 6,12; N 15,21.

Exemplo 11

Preparação de cloridrato de dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-{(2-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)etil]piperazin-1-il}carbonil}indolo-1-carboxílico

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 1, exceptuando o facto de se ter substituído o 1H-1-(piperidin-4-il)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amina 1) por 1H-1-[2-(piperazin-4-il)etil]-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amina 3).

¹H RMN (DMSO-d₆; 300 MHz) δ 8,79 (s, 1H); 8,29 (d, 1H, J=6 Hz); 7,89 (s, 1H); 7,81 (s lg., 1H); 7,73 (m, 3H); 7,59 (d, 1H, J=6 Hz); 7,52 (d, 1H, J=7 Hz); 7,30 (m, 2H); 4,32 (m, 2H); 3,58 (m, 2H); 3,03 (s, 6H); 2,69 (m, 2H); 2,61 (s, 3H); 2,61 (m, 2H); 2,56 (m, 2H); 2,43 (m, 2H). EM (DCI/NH₃) m/e 554 (M+H)⁺.

Exemplo 12

Preparação de *t*-butiléster do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo-4.5-c)pirid-1-il]piperidin-1-il}sulfonil}indolo-1-carboxílico

A uma solução de 1H-1-(piperidin-4-il)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amina 1) (76 mg; 0,35 mmol), sob N₂, em THF (2 ml), adicionou-se trietilamina (70 µl; 0,50 mmol) e uma solução de cloreto de *t*-butoxicarbonil-6-(4-fluorofenil)indolo-3-sulfonilo (indolo 5)



(137 mg; 0,33 mmol) em THF (1,3 ml) e agitou-se a mistura reaccional durante 48 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura reaccional e concentrou-se o filtrado *in vacuo* e produziu-se o azeótropo com CH_2Cl_2 para originar uma espuma laranja (220 mg). A cromatografia em sílica gel (40:1, depois 20:1 de CHCl_3 -metanol) originou t-butiléster do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]sulfonil}-indolo-1-carboxílico (141 mg; 72%) na forma de espuma amarela.

^1H RMN (DMSO- d_6 ; 300 MHz) δ 1,69 (s, 9H); 1,89-1,99 (c, 2H); 2,30 (m, 2H); 2,51 (s, 3H); 2,78 (t, 2H, $J=12$ Hz); 4,01 (d, 2H, $J=12$ Hz); 4,44 (m, 1H); 7,32 (d, 1H, $J=5,5$ Hz); 7,36 (t, 2H; J (F- H_{orto} , $H_{\text{orto}}-H_{\text{meta}}$)=8,8 Hz); 7,74 (dd, 1H, $J=1,6$; 8,3 Hz); 7,76 (dd, 2H; J (F- H_{meta} , $H_{\text{orto}}-H_{\text{meta}}$)=5,5; 8,8 Hz); 8,00 (d, 1H, $J=8,4$ Hz); 8,11 (d, 1H, $J=5,5$ Hz); 8,25 (s, 1H); 8,44 (d, 1H, $J=1,5$ Hz); 8,75 (s, 1H). IV (microscópio) 1068 (m), 1148 (s); 1232 (s); 1288 (m); 1362 (s); 1436 cm^{-1} . EM (FAB) m/e 628 ($M+K$) $^+$, 590 ($M+H$) $^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_4\text{FS}\cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$: C 62,38; H 5,54; N 11,73; encontrada: C 62,55; H 5,70; N 11,36.

Exemplo 13

Preparação de 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]sulfonil}indolo

Preparou-se o composto desejado por tratamento de uma solução em THF de t-butiléster do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]sulfonil}indolo-1-carboxílico (124 mg; 0,21 mmol), preparado segundo o Exemplo 12, com metóxido de sódio (25% em metanol; 0,20 ml; 0,88 mmol). Obteve-se 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]sulfonil}indolo (51 mg; 50%) por recristalização a partir de acetato de etilo.

P. f. 176-180°C. ^1H RMN (DMSO- d_6 ; 300 MHz) δ 1,82-1,94 (c, 2H); 2,24 (m, 2H); 2,51 (s, 3H); 2,68 (t, 2H, $J=12$ Hz); 3,97 (d, 2H, $J=12$ Hz); 4,40 (m, 1H); 7,16 (d, 1H, $J=5,5$ Hz); 7,32 (t, 2H; J (F- H_{orto} , $H_{\text{orto}}-H_{\text{meta}}$)=8,8 Hz); 7,53 (dd, 1H, $J=1,5$; 8,5 Hz); 7,74 (dd, 2H; J (F- H_{meta} , $H_{\text{orto}}-H_{\text{meta}}$)=5,3; 9,0 Hz); 7,79 (d, 1H, $J=1,1$ Hz); 7,92 (d, 1H, $J=8,5$ Hz); 8,08 (d, 1H, $J=5,9$ Hz); 8,10 (d, 1H, $J=2,6$ Hz); 8,74 (s, 1H); 12,33 (d, 1H, $J=2,2$ Hz). IV (microscópio) 938 (m), 1124 (s); 1137 (s); 1297 (s); 1323 (m); 1362 (m); 1508 (m); 2928 (lg.); 3168 (lg.) cm^{-1} . EM (DCI/ NH_3) m/e 490 ($M+H$) $^+$. An. calc. p/ $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2\text{FS}\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C 60,45; H 5,26; N 13,56; encontrada: C 60,27; H 5,19; N 13,49.



Exemplo 14

Preparação de cloridrato de dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]sulfonil}indolo-1-carboxílico

Adicionou-se KOH em pó (58 mg; 0,90 mmol) a uma solução de 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]sulfonil}indolo (86 mg; 0,18 mmol) preparado segundo o Exemplo 13, em THF (3,6 ml), sob N₂, e agitou-se a mistura reaccional durante 45 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se cloreto de dimetilcarbamiló (33 µl; 0,36 mmol) via seringa e agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura reaccional com acetato de etilo e extractou-se duas vezes com NaHCO₃ aquoso saturado. Secou-se a fase orgânica sobre Na₂SO₄, filtrou-se, e concentrou-se *in vacuo* para originar uma espuma amarela (103 mg). A cromatografia em sílica gel (40:1, depois 20:1 de CHCl₃-metanol) originou dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]sulfonil}indolo-1-carboxílico (69 mg; 69%). Preparou-se o sal cloridrato (52 mg; 71%) conforme o descrito no Exemplo 8, passo 2.

P. f. 135-145°C. ¹H RMN (DMSO-d₆; 300 MHz) δ 2,01-2,11 (c, 2H); 2,38 (m, 2H); 2,68 (s; 3H); 2,70 (t, 2H, J=11 Hz); 3,10 (s, 6H); 4,00 (d, 2H, J=11 Hz); 4,64 (m, 1H); 7,33 (t; 2H; J (F-H_{orto}, H_{orto}-H_{meta})=8,8 Hz); 7,66 (dd, 1H, J=1,5; 8,4 Hz); 7,76 (dd; 2H; J (F-H_{meta}, H_{orto}-H_{meta})=5,5; 8,8 Hz); 7,90 (d, 1H, J=1,1 Hz); 7,99 (d, 1H, J=8,1 Hz); 8,22 (d, 1H, J= 6,6 Hz); 8,35 (s, 1H); 8,50 (d, 1H, J=6,6 Hz); 9,32 (s, 1H). IV (microscópio) 1155 (s); 1336 (m); 1335 (m); 1390 (s); 1477 (s); 1517 (s); 1700 (s); 2597 (lg.); 3401 (lg.) cm⁻¹. EM (DCI/NH₃) m/e 561 (M+H)⁺ (base livre). Anál. calc. para C₂₉H₃₀N₆O₃FSCl·1,75H₂O: C 55,41; H 5,37; N 13,37; encontrada: C 55,51; H 5,41; N 13,19.

Exemplo 15

Preparação de *t*-butiléster do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]sulfonil}indolo-1-carboxílico

A uma suspensão de 1H-1-(piperidin-4-ilmetil)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amina 2) (69 mg; 0,30 mmol) em THF (1 ml) e dioxano (1 ml), adicionou-se trietilamina (0,60 ml; 0,43 mmol) e uma solução de cloreto de 1-*t*-butoxicarbonil-6-(4-fluorofenil)-indolo-3-sulfonilo (indolo 5) (110 mg; 0,27 mmol) em THF (1,6 ml) e agitou-se a mistura reaccional durante a noite à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura reaccional com CH₂Cl₂, concentrou-se *in vacuo*, e produziu-se o azeótropo com CH₂Cl₂. A cromatografia em sílica gel (80:1, depois 40:1, depois 20:1 de CHCl₃-metanol) originou uma espuma cor de pêssego que se cortou e secou sob vácuo para originar *t*-butiléster do ácido 6-(4-fluorofenil)-



3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]sulfonil}indolo-1-carboxílico na forma de pó, cor de pêssego (100 mg; 62%).

^1H RMN (DMSO- d_6 ; 300 MHz) δ 1,32-1,57 (c, 4H); 1,66 (s, 9H); 1,77-1,91 (c, 1H); 2,31 (t, 2H, $J=11$ Hz); 2,51 (s, 3H); 3,75 (d, 2H, $J=12$ Hz); 4,08 (d, 2H, $J=7,4$ Hz); 7,33 (t, 2H; J ($F\text{-}H_{\text{orto}}$, $H_{\text{orto}}\text{-}H_{\text{meta}}$)=8,8 Hz); 7,54 (d, 1H, $J=5,5$ Hz); 7,65 (dd, 1H, $J=1,5$; 8,5 Hz); 7,72 (dd; 2H; J ($F\text{-}H_{\text{meta}}$, $H_{\text{orto}}\text{-}H_{\text{meta}}$)=5,5; 8,8 Hz); 7,88 (d, 1H, $J=8,1$ Hz); 8,06 (s, 1H); 8,22 (d, 1H, $J=5,5$ Hz); 8,34 (d, 1H, $J=1,5$ Hz); 8,76 (s, 1H). IV (microscópio) 819 (m); 1068 (m), 1146 (s); 1232 (s); 1286 (m); 1343 (s); 1367 (s); 1475 (m); 1518 (m); 1747 (s); 2935 (w); 2980 (w) cm^{-1} . EM(DCI/ NH_3) m/e 604 ($M+H$) $^+$. An. calc. p/ $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_4\text{FS}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}\cdot 0,2\text{Et}_2\text{O}$: C 61,42; H 5,67; N 11,12; encontrada: C 61,43; H 5,32; N 11,00.

Exemplo 16

Preparação de 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]sulfonil}indolo

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 13, exceptuando o facto de se substituir o 1-*N,N*-dimetilcarbamoil-6-(4-fluorofenil)-3-{4-[(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-4-il]sulfonil}indolo por *t*-butiléster do ácido 6-(4-fluoro-fenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]sulfonil}indolo-1-carboxílico (91 mg; 0,15 mmol), preparado segundo o Exemplo 15. Obteve-se 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-4-il]sulfonil}indolo puro (51 mg; 67%) por cromatografia em sílica gel (40:1, depois 20:1, depois 10:1 de CHCl_3 -metanol).

^1H RMN (DMSO- d_6 ; 300 MHz) δ 1,32-1,55 (c, 4H); 1,71-1,86 (c, 1H); 2,14 (t, 2H, $J=11,8$ Hz); 2,51 (s; 3H); 3,70 (d, 2H, $J=11,8$ Hz); 4,06 (d, 2H, $J=7,0$ Hz); 7,29 (t; 2H; J ($F\text{-}H_{\text{orto}}$, $H_{\text{orto}}\text{-}H_{\text{meta}}$)=8,8 Hz); 7,44 (dd, 1H, $J=1,8$; 8,5 Hz); 7,54 (dd; 1H; $J=0,7$; 5,5 Hz); 7,68 (d, 1H, $J=1,1$ Hz); 7,70 (dd, 2H, J ($F\text{-}H_{\text{meta}}$, $H_{\text{orto}}\text{-}H_{\text{meta}}$)=5,5; 8,8 Hz); 7,82 (d, 1H, $J=8,5$ Hz); 7,94 (s, 1H); 8,22 (d, 1H, $J=5,5$ Hz); 8,76 (s, 1H); 12,20 (d, 1H, $J=2,9$ Hz). IV (microscópio) 736 (m), 811 (s); 1142 (s); 1156 (s); 1329 (s); 1399 (m); 1508 (m); 2855 (m); 2939 (m); 3090 cm^{-1} . EM(DCI/ NH_3) m/e 503 ($M+H$) $^+$. An. calc. p. $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2\text{FS}\cdot \text{H}_2\text{O}$: C 62,17; H 5,41; N 13,43; encontrada: C 62,15; H 5,07; N 13,23.

Exemplo 17

Preparação de dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]sulfonil}indolo-1-carboxílico

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 14, exceptuando o facto de se substituir o 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-



piperidin-4-il}sulfonil}indolo por 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il}sulfonil}indolo (41 mg; 0,81 mmol), preparado segundo o Exemplo 16. A cromatografia em sílica gel (40:1, depois 20:1, de CHCl₃-metanol) originou dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il}sulfonil}indolo-1-carboxílico na forma de uma espuma branca, que se cortou e secou sob vácuo para originar a base livre (34 mg; 74%) na forma de um pó branco.

¹H RMN (DMSO-d₆; 300 MHz) δ 1,33-1,57 (c, 4H); 1,76-1,92 (c, 1H); 2,27 (t, 2H, J=11,8 Hz); 2,51 (s, 3H); 3,04 (s, 6H); 3,74 (d, 2H, J=11,4 Hz); 4,06 (d, 2H, J=7,4 Hz); 7,30 (t, 2H; J (F-H_{orto}, H_{orto}-H_{meta})=9,0 Hz); 7,54 (d, 1H, J=5,5 Hz); 7,58 (dd; 1H; J=1,6; 8,2 Hz); 7,72 (dd, 2H; J(F-H_{meta}, H_{orto}-H_{meta})=5,5; 8,8 Hz); 7,82 (d, 1H, J=1,1 Hz); 7,88 (d, 1H, J=8,5 Hz); 8,18 (s, 1H); 8,22 (d, 1H, J= 5,5 Hz); 8,75 (s, 1H). IV (microscópio) 821(m); 1159(s); 1338(m); 1353(m); 1392(s); 1476 cm⁻¹. EM (DCI/NH₃) m/e 575 (M+H)⁺. An. calc. p/ C₃₀H₃₁N₆O₃FS·0,6H₂O·0,3Et₂O: C 61,66; H 5,84; N 13,83; enc: C 61,72; H 5,52; N 13,65.

Exemplo 18

Preparação de dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-[(2-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)etil]piperazin-1-il}sulfonil}indolo-1-carboxílico

Passo 1: t-Butiléster do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-[(2-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)etil]piperazin-1-il}sulfonil}indolo-1-carboxílico

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 15, exceptuando o facto de se ter substituído o 1H-1-(piperidin-4-ilmetil)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amina 2) por 1H-1-[2-(piperazin-1-il)etil]-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amina 3).

Passo 2: 6-(4-Fluorofenil)-3-{[4-[(2-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)etil]piperazin-1-il}sulfonil}indolo

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 16, exceptuando o facto de se substituir o 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il}sulfonil}indolo por t-butiléster do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-[(2-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)etil]piperazin-1-il}sulfonil}indolo-1-carboxílico, preparado segundo o passo 1.



Passo 3: Dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-[(2-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)etil]piperazin-1-il}sulfonil]indolo-1-carboxílico

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 17, exceptuando o facto de se ter substituído o 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-metilpiperidin-1-il}sulfonil}indolo por 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-[(2-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)etil]piperazin-1-il}sulfonil]indolo, preparado segundo o passo 2.

P. f. 95-105°C. ¹H RMN (DMSO-d₆; 300 MHz) δ 2,47 (s, 3H); 2,54 (lg., 4H); 2,62 (t, 2H, J=6,2 Hz); 2,93 (lg., 4H); 3,05 (s, 6H); 4,22 (t, 2H, J=6,2 Hz); 7,32 (t, 2H; J (F-H_{orto}, H_{orto}-H_{meta})=8,8 Hz); 7,44 (d, 1H, J=5,5 Hz); 7,62 (dd, 1H; J=1,4; 8,2 Hz); 7,76 (dd, 2H; J(F-H_{meta}, H_{orto}-H_{meta})=5,5; 8,5 Hz); 7,84 (s, 1H); 7,89 (d, 1H, J=8,5 Hz); 8,08 (d, 1H, J=5,2 Hz); 8,23 (s, 1H); 8,71 (s, 1H). IV (microscópio) 1161 (s); 1352 (m); 1391 (s); 1476 (m); 1516 (m); 1702 (s); 2852 (w lg.); 2934 (w lg.) cm⁻¹. EM (DCI/NH₃) m/e 590 (M+H)⁺. Anál. calc. p/ C₃₀H₃₂N₇O₃FS·0,65H₂O·0,3Et₂O: C 60,09; H 5,87; N 15,72; encontr: C 60,07; H 5,90; N 15,72.

Exemplo 19

Preparação de 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]acetil}indolo

A uma solução de 1-H-1-(piperidin-4-il)-2-metil[4.5-c]imidazopiridina (amina 1) (100 mg; 0,462 mmol) em DMF (1 ml), sob N₂, adicionou-se *N,N*-di-isopropiletilamina (0,16 ml; 0,92 mmol) e uma solução de 6-(4-fluorofenil)-3-cloroacetilindolo (indolo 6) (127 mg; 0,441 mmol) em THF (2 ml) e DMF (2 ml) durante 105 minutos. Agitou-se a mistura reaccional durante a noite à temperatura ambiente e depois diluiu-se com acetato de etilo e extractou-se duas vezes com NaOH aquoso 0,1 M. Secou-se a fase orgânica sobre Na₂SO₄, filtrou-se, e concentrou-se *in vacuo* para originar uma espuma laranja (0,18 g). A cromatografia em sílica gel (50:1 de CHCl₃-metanol + NH₄OH a 0,5%, depois 20:1 de CHCl₃-metanol + NH₄OH a 0,5%, depois 10:1 de CHCl₃-metanol + NH₄OH a 0,5%) gerou 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo (46 mg; 22%) na forma de um pó laranja claro.

¹H RMN (DMSO-d₆; 300 MHz) δ 1,84-1,94 (c, 2H); 2,32-2,48 (c, 4H); 2,63 (s, 3H); 3,11-3,20 (c, 2H); 3,74 (s, 2H); 4,30-4,43 (c, 1H); 7,29 (t, 2H; J (F-H_{orto}, H_{orto}-H_{meta})=9,0Hz); 7,49 (dd, 1H; J=1,5; 8,5 Hz); 7,64 (dd, 1H; J=0,7; 5,9 Hz); 7,70 (d, 1H, J=1,1 Hz); 7,73 (dd, 2H, J(F-H_{meta}, H_{orto}-H_{meta})=5,4; 9,0 Hz); 8,24 (d, 1H, J=6,6 Hz); 8,26 (d, 1H, J=8,5 Hz); 8,62 (d, 1H, J=2,9 Hz); 8,80 (s, 1H); 12,02 (s lg, 1H). EM (DCI/NH₃) m/e 468 (M+H)⁺. Anál. calc. para C₂₈H₂₆N₅O₃F·11/2H₂O: C 69,26; H 5,81; N 14,42; encont: C 69,18; H 5,60; N 14,31.

Exemplo 20

Preparação de dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo-1-carboxílico

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 14, exceptuando o facto de se ter substituído o 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]sulfonil}indolo por 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo, preparado segundo o Exemplo 19, e de se ter dissolvido o indolo em THF-DMF a 2:1.

^1H RMN (DMSO- d_6 ; 300 MHz) δ 1,85-1,94 (c, 2H); 2,32-2,48 (c, 4H); 2,63 (s, 3H); 3,10-3,19 (c, 2H); 3,14 (s, 6H); 3,79 (s, 2H); 4,31-4,45 (c, 1H); 7,31 (t, 2H; J (F- H_{orto} , $H_{\text{orto}}-H_{\text{meta}}$)=8,8 Hz); 7,62 (dd, 1H, J=1,6; 8,2 Hz); 7,63 (dd, 1H; J= 0,7; 4,8 Hz); 7,75 (dd, 2H, J (F- H_{meta} , $H_{\text{orto}}-H_{\text{meta}}$)=5,2; 8,8 Hz); 7,82 (d, 1H, J=1,1 Hz); 8,25 (d, 1H, J=5,5 Hz); 8,32 (d, 1H, J= 8,1 Hz); 8,80 (s, 1H); 8,89 (s, 1H). IV (microscópio) 812 (s); 1389 (s); 1481 (m); 1516 (m); 1606 (w); 1658 (w); 1699 (s); 2810 (lg); 2931 (lg) cm^{-1} . EM (DCI/ NH_3) m/e 539 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anál. calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2\text{F}\cdot 0,8\text{H}_2\text{O}\cdot 1,5\text{Et}_2\text{O}$: C 67,26; H 6,14; N 14,80; encontr: C 67,27; H 5,79; N 14,61.

Exemplo 21

Preparação de metiléster do ácido 3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo-4-carboxílico

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 19, exceptuando o facto de se substituir o 6-(4-fluorofenil)-3-cloroacetilindolo por 4-metoxicarbonil-3-cloroacetilindolo (indolo 7), e de se ter usado DMF em vez de THF-DMF a 2:1.

P. f. 186-187°C. ^1H RMN (DMSO- d_6 ; 300 MHz) δ 1,85 (d, 2H, J=12 Hz); 2,28 (q, 2H, J=12 Hz); 2,41 (t, 2H, J=11 Hz); 2,61 (s, 3H); 3,07 (d, 2H, J=11 Hz); 3,67 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 4,32 (m, 1H); 7,29 (t, 1H; J=7,6 Hz); 7,34 (dd, 1H, J=1,5; 7,4 Hz); 7,57 (dd, 1H; J=0,9; 5,7 Hz); 7,66 (dd, 1H; J=1,6; 7,6 Hz); 8,24 (d, 1H, J=5,5 Hz); 8,53 (d, 1H, J=2,6 Hz); 8,79 (s, 1H); 12,16 (s lg., 1H). IV (microscópio) 1113 (m); 1126 (m); 1294 (m); 1350 (m); 1421 (m); 1436 (m); 1510 (m); 1612 (m); 1653 (s); 1692 (s); 2950 (m); 3111 (m), 3364 (lg.) cm^{-1} . EM (DCI/ NH_3) m/e 432 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anál. calc. p/ $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\cdot \text{H}_2\text{O}$: C 64,13; H 6,05; N 15,58; encontr: C 64,06; H 6,00; N 15,44.



Exemplo 22

Preparação de 1-dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo-1,4-dicarboxílico

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 20, exceptuando o facto de se ter substituído o 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo por metiléster do ácido 3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo-4-carboxílico, preparado conforme o Exemplo 21.

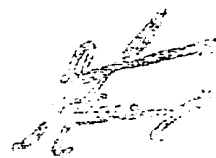
P.f. 93-100°C. ^1H RMN (DMSO- d_6 ; 300 MHz) δ 1,84 (d, 2H, J=12 Hz); 2,24 (q, 2H, J=12 Hz); 2,41 (t, 2H, J=11 Hz); 2,61 (s, 3H); 3,07 (d, 2H, J=12 Hz); 3,12 (s, 6H); 3,69 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 4,33 (m, 1H); 7,45 (t, 1H; J=7,8 Hz); 7,50 (dd, 1H, J=0,9; 5,7 Hz); 7,51 (dd, 1H; J=1,5; 7,4 Hz); 7,82 (dd, 1H; J=1,3; 7,9 Hz); 8,24 (d, 1H, J=5,9 Hz); 8,73 (s, 1H); 8,78 (d, 1H, J=0,7 Hz). IV (microscópio) 1111 (m); 1188 (m); 1286 (m); 1358 (m); 1390 (s); 1431 (m); 1606 (w); 1699 (s); 1724 (s); 2948 (w) cm^{-1} . EM (DCI/ NH_3) m/e 503 (M+H) $^+$. Anál. calc. p/ $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$: C 62,29; H 6,20; N 16,14; encont: C 62,44; H 5,90; N 16,04.

Exemplo 23

Preparação de metiléster do ácido 1-(2-etoxietil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo-4-carboxílico

Adicionou-se NaH (95%; 71 mg; 2,8 mmol) a uma suspensão, sob N_2 , de metiléster do ácido 3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo-4-carboxílico (1,00 g; 2,32 mmol), preparado conforme o Exemplo 21, em DMF. Depois de se ter agitado durante 20 minutos, adicionou-se N,N-di-isopropiletilamina (1,2 ml; 6,9 mmol), e adicionou-se gota a gota uma solução de éter 2-bromoetiletilico (0,44 ml; 3,5 mmol) em DMF (4 ml). Agitou-se a mistura reaccional durante 27 horas à temperatura ambiente e depois diluiu-se com acetato de etilo e lavou-se duas vezes com NaOH aquoso a 0,1 M. Levou-se a fase aquosa a pH 12 com NaOH aquoso 1 M e extractou-se com acetato de etilo. Repetiu-se o processo e secaram-se os extractos orgânicos combinados sobre Na_2SO_4 , filtrou-se, e concentrou-se *in vacuo* para originar um óleo laranja límpido (0,36 g). A cromatografia em sílica gel (40:1 de CHCl_3 -metanol + NH_4OH a 0,5%, depois 20:1 de CHCl_3 -metanol + NH_4OH a 0,5%) originou metiléster do ácido 1-(2-etoxietil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo-4-carboxílico (1,01 g; 86%) na forma de um pó amarelo pálido.

^1H RMN (DMSO- d_6 ; 300 MHz) δ 1,00 (t, 3H, J=7,0 Hz); 1,84 (d, 2H, J=11 Hz); 2,29 (q, 2H, J=11 Hz); 2,39 (t, 2H, J=11 Hz); 2,61 (s, 3H); 3,05 (d, 2H, J=10 Hz); 3,40 (q, 2H, J=7,0 Hz); 3,62 (s, 2H); 3,78 (t, 2H, J=5 Hz); 3,79 (s, 3H); 4,33 (m, 1H); 4,51 (t, 2H;



J=5,2 Hz); 7,31-7,40 (c, 2H); 7,58 (dd, 1H, J=0,8; 5,6 Hz); 7,82 (dd; 1H; J=2,1; 7,0 Hz); 8,24 (d, 1H, J=5,5 Hz); 8,60 (s, 1H); 8,79 (s, 1H). IV (microscópio) 1114 (s); 1198 (m); 1286 (s); 1360 (m); 1394 (s); 1435 (m); 1524 (s); 1607 (m); 1651 (m); 1723 (s); 2949 (m); 3394 (lg.) cm^{-1} . EM (DCI/NH_3) m/e 504 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anál. calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C 63,38; H 6,84; N 13,20; encontr: C 63,64; H 6,42; N 12,79.

Exemplo 24

Preparação de 4-cloro-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]-acetil}indolo

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 19, exceptuando o facto de se ter substituído o 6-(4-fluorofenil)-3-cloroacetilindolo por 4-cloro-3-cloroacetilindolo (indolo 8).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$; 300 MHz) δ 1,87 (d, 2H, J=12 Hz); 2,30 (q, 2H, J=13 Hz); 2,46 (t, 2H, J=12 Hz); 2,63 (s, 3H); 3,12 (d, 2H, J=12 Hz); 3,77 (s, 2H); 4,34 (m, 1H); 7,20 (d; 1H; J=2,9 Hz); 7,21 (d; 1H; J=5,9 Hz); 7,48 (dd, 1H, J=3,1; 6,0 Hz); 7,56 (dd; 1H; J=0,9; 5,7 Hz); 8,22 (d, 1H, J=5,5 Hz); 8,48 (s, 1H); 8,79 (d, 1H, J=0,7 Hz); 12,16 (s lg, 1H). IV (microscópio) 740 (m); 1109 (s); 1291 (m); 1308 (m); 1360 (m); 1388 (m); 1414 (s); 1434 (m); 1451 (m); 1468 (m); 1520 (m); 1610 (m); 1661 (s); 2813 (m); 2931 (m); 3154 (lg.) cm^{-1} . EM (DCI/NH_3) m/e 408, 410 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anál. calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{OCl} \cdot 1,75\text{H}_2\text{O}$: C 60,13; H 5,84; N 15,93; encontr: C 60,36; H 5,48; N 15,56.

Exemplo 25

Preparação de 1-(2-etoxietil)-4-cloro-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]acetil}indolo

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 23, exceptuando o facto de se ter substituído o metiléster do ácido 3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]acetil}indolo-4-carboxílico por 4-cloro-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo, preparado conforme o Exemplo 24.

P. f. 59-65°C. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$; 300 MHz) δ 1,01 (t, 3H, J=7,0 Hz); 1,86 (d, 2H, J=12 Hz); 2,30 (q, 2H, J=12 Hz); 2,44 (t, 2H, J=11 Hz); 2,62 (s, 3H); 3,10 (d, 2H, J=11 Hz); 3,40 (q, 2H, J=7,0 Hz); 3,74 (s, 2H); 3,76 (t, 2H, J=5,4 Hz); 4,34 (m, 1H); 4,46 (t; 2H; J=5,4 Hz); 7,24 (d, 1H, J=1,8 Hz); 7,26 (d; 1H; J=7,4 Hz); 7,54 (d, 1H, J=5,5 Hz); 7,62 (dd, 1H, J=2,0; 7,2 Hz); 8,22 (d, 1H, J=5,9 Hz); 8,50 (s, 1H); 8,79 (s, 1H). IV (microscópio) 1089 (m); 1115 (s); 1290 (m); 1359 (s); 1394 (s); 1435 (s); 1468 (m); 1523 (s); 1607 (m); 1659 (s); 2808 (w); 2866 (w); 2934 (w); 2972 (w); 3392 (lg.) cm^{-1} . EM (DCI/NH_3) m/e 480



(M+H)⁺. Anál. calc. para C₂₆H₃₀N₅O₂Cl·0,75H₂O: C 63,28; H 6,43; N 14,19; enc: C 63,32; H 6,61; N 14,18.

Exemplo 26

Preparação de dimetilamida do ácido 4-cloro-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo-1-carboxílico

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 20, exceptuando o facto de se substituir o 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo por 4-cloro-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo, preparado segundo o Exemplo 24.

P. f. 79-83°C. ¹H RMN (DMSO-d₆; 300 MHz) δ 1,86 (d, 2H, J=12 Hz); 2,26 (q, 2H, J=12 Hz); 2,45 (t, 2H, J=11 Hz); 2,61 (s, 3H); 3,09 (s, 6H); 3,11 (d, 2H, J=11 Hz); 3,80 (s, 2H); 4,34 (m, 1H); 7,35 (d; 1H; J=2,6 Hz); 7,36 (d; 1H; J=6,6 Hz); 7,47 (dd, 1H, J=1,1; 5,5 Hz); 7,62 (dd; 1H; J=2,8; 6,4 Hz); 8,22 (d, 1H, J=5,9 Hz); 8,63 (s, 1H); 8,78 (d, 1H, J=0,7 Hz). IV (microscópio) 1106 (m); 1184 (m); 1359 (m); 1390 (s); 1426 (m); 1468 (m); 1524 (w); 1607 (w); 1700 (s); 2935 (w); 3392 (lg.) cm⁻¹. EM (DCI/NH₃) m/e 479 (M+H)⁺. Anál. calc. para C₃₅H₂₇N₆O₂Cl·0,5H₂O: C 61,53; H 5,78; N 17,22; encont: C 61,32; H 5,79; N 16,87.

Exemplo 27

Preparação de 4-metil-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 19, exceptuando o facto de se ter substituído o 6-(4-fluorofenil)-3-cloroacetilindolo por 4-metil-3-cloroacetilindolo (indolo 9), e se ter adicionado a solução de indolo em DMF à mistura reaccional durante 5 minutos.

P. f. 118-128°C. ¹H RMN (DMSO-d₆; 300 MHz) δ 1,88 (d, 2H, J=11 Hz); 2,34 (q, 2H, J=12 Hz); 2,46 (t, 2H, J=11 Hz); 2,63 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 3,14 (d, 2H, J=11 Hz); 3,77 (s, 2H); 4,35 (m, 1H); 6,92 (d; 1H; J=7,0 Hz); 7,10 (t; 1H; J=7,8 Hz); 7,30 (d; 1H; J=8,1 Hz); 7,62 (dd, 1H, J=0,7; 5,5 Hz); 8,23 (d, 1H, J=5,5 Hz); 8,48 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 11,89 (s lg, 1H). IV (microscópio) 1113(m); 1362(m); 1402(s); 1436(m); 1520(m); 1610(m); 1651(s); 2808(lg); 2950(lg); 3271(lg) cm⁻¹. EM(DCI/NH₃) m/e 388 (M+H)⁺. Anál. calc. para C₂₃H₂₅N₅O·H₂O·0,2CH₂Cl₂: C 65,95; H 6,54; N 16,58; encontr: C 65,95; H 6,39; N 16,48.



Exemplo 28

Preparação de 1-(2-etoxietil)-4-metil-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]acetil}indolo

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 23, exceptuando o facto de se ter substituído o metiléster do ácido 3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]acetil}indolo-4-carboxílico por 4-metil-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo, preparado segundo o Exemplo 27.

^1H RMN (DMSO- d_6 ; 300 MHz) δ 1,04 (t, 3H, $J=7,0$ Hz); 1,89 (d, 2H, $J=11$ Hz); 2,36 (q, 2H, $J=11$ Hz); 2,45 (t, 2H, $J=11$ Hz); 2,63 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 3,14 (d, 2H, $J=10$ Hz); 3,42 (q, 2H, $J=7,0$ Hz); 3,74 (s, 2H); 3,77 (t, 2H, $J=5,5$ Hz); 4,36 (m, 1H); 4,43 (t, 2H, $J=5,3$ Hz); 6,97 (d, 1H; $J=7,0$ Hz); 7,15 (t, 1H; $J=7,8$ Hz); 7,42 (d, 1H; $J=8,1$ Hz); 7,63 (dd, 1H, $J=1,0$; 5,7 Hz); 8,23 (d, 1H, $J=5,5$ Hz); 8,53 (s, 1H); 8,79 (s, 1H). IV (microscópio) 1112 (s); 1288 (m); 1358 (s); 1390 (s); 1432 (m); 1465 (m); 1523 (s); 1606 (m); 1649 (s); 2807 (w); 2865 (w); 2929 (w) cm^{-1} . EM (FAB) m/e 460 ($M+1$) $^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C 69,20; H 7,31; N 14,94; encontr: C 69,39; H 7,10; N 14,82.

Exemplo 29

Preparação de dimetilamida do ácido 4-metil-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo-1-carboxílico

Preparou-se o composto desejado segundo o método do Exemplo 20, exceptuando o facto de se ter substituído o 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo por 4-metil-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo, preparado segundo o Exemplo 27, e se ter dissolvido o material de indolo inicial em THF/DMF.

^1H RMN (DMSO- d_6 ; 300 MHz) δ 1,88 (d, 2H, $J=12$ Hz); 2,32 (q, 2H, $J=12$ Hz); 2,46 (t, 2H, $J=11$ Hz); 2,63 (s, 3H); 2,66 (s, 3H); 3,09 (s, 6H); 3,14 (d, 2H, $J=11$ Hz); 3,81 (s, 2H); 4,36 (m, 1H); 7,06 (d, 1H; $J=7,4$ Hz); 7,24 (t, 1H; $J=7,8$ Hz); 7,44 (d, 1H; $J=8,1$ Hz); 7,58 (dd, 1H, $J=1,0$; 5,8 Hz); 8,23 (d, 1H, $J=5,8$ Hz); 8,69 (s, 1H); 8,79 (s, 1H). IV (microscópio) 721 (m); 1134 (s); 1186 (s); 1200 (s); 1433 (m); 1553 (s); 1616 (s); 1675 (s); 2760 (m); 2866 (m); 2988 (m) cm^{-1} . EM (FAB) m/e 459 ($M+H$) $^+$. Anál. calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 65,53; H 6,77; N 17,63; encontr: C 65,46; H 6,62; N 17,89.



Exemplo 30

Preparação de cloridrato de 1-dimetilamida-4-metiléster de ácido 3-[[*trans*-4-[(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilciclo-hex-1-il]carbonil]indolo-1,4-dicarboxílico

Passo 1: Ácido *trans*-4-(N-carbobenziloxi)aminometil-1-ciclo-hexanocarboxílico

Adicionou-se gota a gota cloroformato de benzilo (8,29 g; 0,049 mol) e NaOH aquoso a 10% (20 ml) a uma solução a 0°C de ácido *trans*-4-aminometil-1-ciclo-hexanocarboxílico (6,28 g; 0,04 mol) em NaOH aquoso a 10% (16 ml). Removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reaccional vigorosamente durante uma hora. Agitou-se a pasta branca e espessa com HCl aquoso 1 M (100 ml) e isolou-se o sólido branco por filtração, lavou-se com H₂O, e secou-se durante a noite *in vacuo* para originar ácido *trans*-4-(N-carbobenziloxi)aminometil-1-ciclo-hexanocarboxílico.

Passo 2: Cloreto de *trans*-4-(N-carbobenziloxi)aminometil-1-ciclo-hexanocarbonilo

Aqueceu-se uma mistura de ácido *trans*-4-(N-carbobenziloxi)aminometil-1-ciclo-hexanocarboxílico (5,02 g; 17,3 mmol), preparado segundo o passo 1, e cloreto de tionilo até 40°C durante 30 minutos. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e diluiu-se com pentano (50 ml). Isolou-se por filtração cloreto de *trans*-4-(N-carbobenziloxi)aminometil-1-ciclo-hexanocarbonilo (4,37 g) e secagem *in vacuo*.

Passo 3: Metiléster do ácido 3-[(*trans*-1-(N-carbobenziloxi)aminometilciclo-hex-4-il)carbonil]indolo-4-carboxílico

Adicionou-se brometo de etilmagnésio (3M em éter; 4,4 ml; 13,2 mmol) a uma solução de metiléster de ácido indolo-4-carboxílico (2,33 g; 13,3 mmol) em CH₂Cl₂ (25 ml). Agitou-se a mistura reaccional durante cinco minutos e adicionou-se ZnCl₂ (1M em éter; 40 ml; 40 mmol) e agitou-se a suspensão castanha, turva, durante 15 minutos. Adicionou-se uma solução de cloreto de *trans*-4-(N-carbobenziloxi)aminometil-1-ciclo-hexanocarbonilo (4,36 g; 14,1 mmol), preparado segundo o passo 2, em CH₂Cl₂ (20 ml) e agitou-se a mistura reaccional durante três horas. Deitou-se a mistura reaccional para um funil de separação contendo NH₄Cl aquoso saturado que deixou uma goma verde acastanhada. Quebrou-se a goma por trituração com HCl aquoso 1M e CH₂Cl₂/metanol e adicionou-se ao funil de separação. Separaram-se as camadas e lavou-se a fase orgânica com NaHCO₃ aquoso saturado, secou-se sobre MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. A cromatografia em sílica gel (metanol/CH₂Cl₂ a 1%, depois a 3%) originou metiléster do ácido

3-[(*trans*-4-(N-carbobenziloxi)aminometilciclo-hex-1-il)carbonil]indolo-4-carboxílico (2,83 g; 48%) na forma de uma espuma dourada.

Passo 4: 1-Dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-[(*trans*-1-(N-carbobenziloxi)amino-
metilciclo-hex-4-il)carbonil]indolo-1,4-dicarboxílico

Preparou-se o composto desejado por tratamento de uma solução em THF de metiléster do ácido 3-[(*trans*-4-(N-carbobenziloxi)aminometilciclo-hex-1-il)carbonil]indolo-4-carboxílico, preparado conforme o passo 3, com KOH e cloreto de dimetilcarbamilo conforme o descrito no Exemplo 14.

Passo 5: 1-Dimetilamida-4-metiléster de ácido 3-[(*trans*-1-aminometilciclo-hex-4-il)-
carbonil]indolo-1,4-dicarboxílico

Preparou-se o composto desejado por hidrogenação catalítica (Pd/C a 10%; 4 atm H₂, etanol, 17 horas) de 1-dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-[(*trans*-1-(N-carbobenziloxi)-aminometilciclo-hex-4-il)carbonil]indolo-1,4-dicarboxílico.

Passo 6: 1-Dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-[(*trans*-1-(N-3-nitropirid-3-il)-
aminometilciclo-hex-4-il)carbonil]indolo-1,4-dicarboxílico

Aqueceu-se, ao refluxo, uma mistura de 1-dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-[(*trans*-1-aminometilciclo-hex-4-il)carbonil]indolo-1,4-dicarboxílico (1,04 g; 2,70 mmol), preparado segundo o passo 5, e 4-etoxi-3-nitropiridina (0,485 g; 2,89 mmol) em CH₃CN (10 ml), durante 40 horas, depois a 100°C durante um período de tempo suficiente para separar o solvente por destilação. Arrefeceu-se o resíduo até à temperatura ambiente e secou-se sob vácuo para originar uma espuma amarela (1,44 g) que foi utilizada sem outra purificação.

Passo 7: 1-Dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-[(*trans*-1-(N-3-aminopirid-4-il)-
aminometilciclo-hex-4-il)carbonil]indolo-1,4-dicarboxílico

Adicionou-se SnCl₂ (1,9 g; 10 mmol) a uma solução de 1-dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-[(*trans*-1-(N-3-nitropirid-3-il)aminometilciclo-hex-4-il)carbonil]indolo-1,4-dicarboxílico (0,93 g), preparada segundo o passo 6, em metanol (15 ml). Adicionou-se cloreto de metileno (5 ml) para originar uma solução homogênea e agitou-se a mistura reaccional durante quatro horas à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional com tampão de pH 7 e CH₂Cl₂. Quebrou-se a emulsão resultante por filtração e secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄, filtrou-se, e concentrou-se *in vacuo* para originar uma espuma



amarela que não continha nada do produto desejado. Fez-se a suspensão dos sólidos da filtração em metanol/ CH_2Cl_2 a 5% e agitou-se durante 20 minutos, e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* para originar 1-dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-[(*trans*-1-(3-aminopirid-4-il)aminometilciclo-hex-4-il)carbonil]indolo-1,4-dicarboxílico (109 mg) na forma de uma espuma amarelo pálido.

Passo 8: Cloridrato de 1-dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-[(*trans*-4-[(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilciclo-hex-1-il)carbonil]}indolo-1,4-dicarboxílico

Aqueceu-se a 125°C, durante 20 horas, uma mistura de 1-dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-[(*trans*-1-(3-aminopirid-4-il)aminometilciclo-hex-4-il)carbonil]indolo-1,4-dicarboxílico (105 mg), preparado segundo o passo 7, anidrido acético (2 ml) e ácido acético (4 ml). Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e extinguiu-se com metanol. Removeram-se os solventes *in vacuo* e submeteu-se o resíduo a partição por CH_2Cl_2 e por NaHCO_3 aquoso saturado. Secou-se a fase orgânica sobre MgSO_4 , filtrou-se, e concentrou-se *in vacuo* para originar um óleo castanho (68 mg). Dissolveu-se o óleo em THF (3 ml) e adicionou-se HCl/dioxano a 4 N (50 µl). Filtrou-se, lavou-se com éter, e secou-se *in vacuo*, o precipitado quase branco resultante para originar cloridrato de 1-dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-[(*trans*-4-[(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilciclo-hex-1-il)carbonil]}indolo-1,4-dicarboxílico (12 mg).

^1H RMN (D_3COD ; 300 MHz) δ 9,19 (s, 1H); 8,57 (d, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,26 (m, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,43 (m, 2H); 4,35 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,01 (s, 6H); 2,82 (s, 3H); 2,81 (m, 1H); 2,02 (m, 2H); 1,77 (m, 1H); 1,48 (m, 4H); 1,24 (m, 2H). EM (DCI/NH_3) m/e 502 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 244.

Exemplo 31

Preparação de ácido 4-(fur-2-il)-3-{[4-[(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil]}indolo-1-carboxílico

Passo 1: Dimetilamida do ácido 4-bromo-3-{[4-[(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil]}indolo-1-carboxílico

Preparou-se o composto desejado em conformidade com o método do Exemplo 6, exceptuando o facto de se ter substituído o 6-(4-fluorofenil)indolo por ácido 4-bromoindolo-3-carboxílico (indolo 10).



Passo 2: Dimetilamida do ácido 4-(fur-2-il)-3-{[4-[(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico

Preparou-se o composto desejado aquecendo uma solução em dioxano de dimetilamida do ácido 4-bromo-3-{[4-[(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico, preparada segundo o passo 1, tri(*n*-butil)-(fur-2-il)estanano e tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) catalítico num tubo vedado, durante um período de tempo suficiente para se consumir substancialmente todo o material inicial, seguido de arrefecimento até à temperatura ambiente, filtração, e cromatografia em sílica gel.

Exemplo 32

Preparação de ácido 4-(tien-2-il)-3-{[4-[(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico

Preparou-se o composto desejado em conformidade com o método do Exemplo 31, exceptuando o facto de se ter substituído o tri(*n*-butil)-(fur-2-il)estanano por tri(*n*-butil)-(tien-2-il)estanano.

Exemplo 33

Preparação de ácido 4-etinil-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico

Passo 1: Ácido 4-(trimetilsililetinil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico

Preparou-se o composto desejado em conformidade com o método do Exemplo 31, exceptuando o facto de se ter substituído o tri(*n*-butil)-(fur-2-il)estanano por trimetil-(trimetilsililetinil)estanano e o dioxano por tolueno.

Passo 2: Ácido 4-etinil-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico

Preparou-se o composto desejado tratando uma solução em THF/CH₃CN de ácido 4-(trimetilsililetinil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}-indolo-1-carboxílico, preparado segundo o Exemplo 33, com CsF à temperatura ambiente.



Exemplo 34

Preparação de dimetilamida do ácido 4-metoxi-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]-pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico

Preparou-se o composto desejado em conformidade com o método do Exemplo 6, exceptuando o facto de se ter substituído o 6-(4-fluorofenil)indolo por ácido 4-metoxi-indolo-3-carboxílico (indolo 11).

Exemplo 35

Preparação de dimetilamida do ácido 4-hidroxi-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]-pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico

Preparou-se o composto desejado por reacção de uma solução em CH₂Cl₂ de dimetilamida do ácido 4-metoxi-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico, preparada conforme o Exemplo 34, com BBr₃.

Exemplo 36

Preparação de dimetilamida do ácido 4-(N,N-dimetilaminocarboniloxi)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico

Preparou-se o composto desejado por reacção de dimetilamida do ácido 4-hidroxi-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico, preparada conforme o Exemplo 35, com NaH e cloreto de dimetilcarbamil.

Exemplo 37

Preparação de dimetilamida do ácido 4-(N,N-dimetilaminocarbonilamino)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico

Passo 1: 4-(N,N-dimetilaminocarbonilamino)indolo

Preparou-se o composto desejado adicionando a uma solução a -78°C em THF de 4-aminoindolo de hexametildisilazida de lítio e cloreto de dimetilcarbamil, seguido de aquecimento até à temperatura ambiente, síntese aquosa, e cromatografia em sílica gel.

Passo 2: Dimetilamina do ácido 4-(N,N-dimetilaminocarbonilamino)indolo-3-carboxílico

Prepara-se o composto desejado em conformidade com o método de Indolo 1, exceptuando o facto de se substituir o 6-(4-fluorofenil)indolo por 4-(N,N-dimetilaminocarbonilamino)indolo, preparado segundo o passo 1.

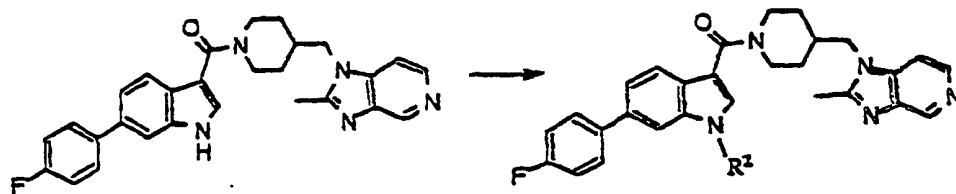
Passo 3: Dimetilamina do ácido 4-(N,N-dimetilaminocarbonilamino)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico

Prepara-se o composto desejado em conformidade com o método do Exemplo 6, exceptuando o facto de se substituir a dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)indolo-3-carboxílico por dimetilamida do ácido 4-(N,N-dimetilaminocarbonilamino)indolo-3-carboxílico, preparada segundo o passo 2.

Os compostos representados no Quadro 3 são preparados a partir de 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo, através dos métodos descritos no Exemplos 8 e em WO 93/01813.

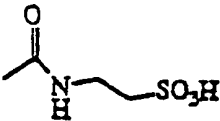
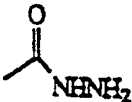
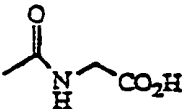


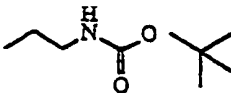
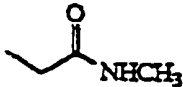
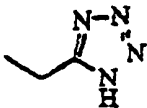
Quadro 3



Exemplo	R ²
38	-CH ₃
39	
40	
41	
42	
43	
44	



45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	-SO ₂ CH ₃
61	-SO ₂ CH ₂ CH ₃
62	-SO ₂ N(CH ₃) ₂

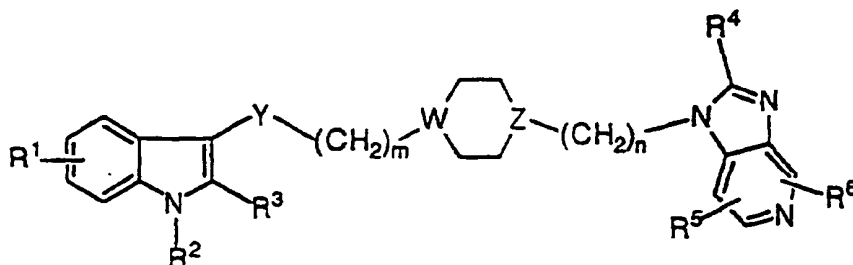
Lisboa, 20. DEZ. 2001

Por ABBOTT LABORATORIES
- O AGENTE OFICIAL -
O ADJUNTO


Eng.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74-4
1000-105 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

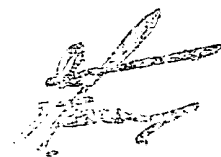
1. Composto de fórmula



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

R^1 é um ou mais grupos independentemente seleccionados do grupo que consiste em:

- (a) hidrogénio,
- (b) halogéneo,
- (c) hidroxí,
- (d) ciano,
- (e) alquilo de um a seis átomos de carbono,
- (f) alcenilo de dois a seis átomos de carbono,
- (g) alcínilo de dois a seis átomos de carbono,
- (h) alcoxi de um a seis átomos de carbono,
- (i) alcanoílo de um a sete átomos de carbono,
- (j) $-\text{COOR}^7$, onde R^7 é
 - hidrogénio,
 - alquilo de um a dez átomos de carbono, ou
 - fenilalquilo onde a porção alquilo é de um a quatro átomos de carbono,
- (k) fenilo não substituído,
- (l) fenilo, substituído com
 - alquilo de um a seis átomos de carbono,
 - alcoxi de um a seis átomos de carbono,
 - halogéneo,
 - $-\text{NR}^8\text{R}^9$, onde R^8 e R^9 são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio e alquilo de um a seis átomos de carbono, ou R^8 e R^9 juntos com o átomo de azoto ao qual estes se ligam formam um anel de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, ou morfolinilo,
 - $-\text{COOR}^7$,
 - $-\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$, ou
 - $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$,



- (m) $-C(O)NR^8R^9$,
- (n) $-OC(O)NR^8R^9$,
- (o) $-NHC(O)NR^8R^9$,
- (p) 2- ou 3-furilo,
- (q) 2- ou 3-tienilo
- (r) 2-, 4-, ou 5-tiazolilo,
- (s) 2-, 3-, ou 4-piridinilo,
- (t) 2-, ou 4-pirimidilo,
- (u) fenilalquilo no qual a porção alquilo é de um a seis átomos de carbono,
- (v) fenilalquilo, no qual a porção alquilo é de um a seis átomos de carbono e a porção fenilo está substituída com
 - halogéneo,
 - alquilo de um a seis átomos de carbono, ou
 - alcoxi de um a seis átomos de carbono,
- (w) benzoílo não substituído,
- (x) benzoílo substituído com
 - halogéneo,
 - alquilo de um a seis átomos de carbono, ou
 - alcoxi de um a seis átomos de carbono,
- (y) fenoxi não substituído,
- (z) fenoxi substituído com
 - halogéneo,
 - alquilo de um a seis átomos de carbono, ou
 - alcoxi de um a seis átomos de carbono,
- (aa) fenilalquiloxi não substituído, no qual a porção alquilo é de um a seis de carbono,
- (bb) fenilalquiloxi no qual a porção alquilo é de um a seis átomos de carbono e a porção fenilo está substituída com
 - halogéneo,
 - alquilo de um a seis átomos de carbono, ou
 - alcoxi de um a seis átomos de carbono,
- (cc) fenilalcanoílo não substituído, no qual a porção alcanoílo é de um a sete átomos de carbono e
- (dd) fenilalcanoílo, no qual a porção alcanoílo é de um a sete átomos de carbono e a porção fenilo está substituída com
 - halogéneo,
 - alquilo de um a seis átomos de carbono, ou
 - alcoxi de um a seis átomos de carbono;



R^2 é seleccionado do grupo que consiste em

- (a) hidrogénio,
- (b) alquilo de um a seis átomos de carbono;
- (c) $-(CH_2)_pCOOR^7$, onde p é 0, 1, 2, 3, ou 4,
- (d) $-(CH_2)_qNR^8R^9$, onde q é 2, 3, ou 4,
- (e) $-(CH_2)_pCOR^7$,
- (f) $-(CH_2)_qOR^7$,
- (g) $-(CH_2)_pSO_2R^7$,
- (h) $-(CH_2)_pSO_2NR^8R^9$,
- (i) $-(CH_2)_pCONR^{10}R^{11}$, onde R^{10} e R^{11} são independentemente escolhidos do

grupo que consiste em

hidrogénio,
alquilo de um a seis átomos de carbono,
 $-(CH_2)_rCOOR^7$, onde r é 1, 2, 3, ou 4,
 $-(CH_2)_rNR^8R^9$,
 $-(CH_2)_rOH$,
 $-(CH_2)_rSO_2R^7$, e
 $-(CH_2)_rSO_2NR^8R^9$,
ou R^{10} e R^{11} juntos definem um anel pirrolidina, morfolina ou tiomorfolino,

- (j) $-(CH_2)_pCN$,
- (k) $-(CH_2)_p-1H-tetrazol-5-ilo$,
- (l) $-CONHNH_2$,
- (m) fenilalquilo não substituído onde a porção alquilo é de um a quatro átomos de carbono, e
- (n) fenilalquilo onde a porção alquilo é de um a quatro átomos de carbono e a porção fenilo está substituída com
 - halogéneo,
 - alquilo de um a seis átomos de carbono, ou
 - alcoxi de um a seis átomos de carbono;

R^3 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio e alquilo de um a seis átomos de carbono;

Y é seleccionado do grupo que consiste em

- $>C=O$, e
- $>S(O)_t$, onde t é 1 ou 2;



W é CH ou N;

Z é CH ou N;

R⁴ é seleccionado do grupo que consiste em

- (a) alquilo de um a seis átomos de carbono,
- (b) alcenilo de dois a seis átomos de carbono,
- (c) alcinilo de dois a seis átomos de carbono,
- (d) alcoxi de um a seis átomos de carbono,
- (e) alquiltio de um a seis átomos de carbono,
- (f) alcoxialquilo no qual as porções alcoxi e alquilo são independentemente de um a seis átomos de carbono,
- (g) alquiltioalquilo no qual as porções alquilo são independentemente cada uma de um a seis átomos de carbono,
- (h) haloalquilo de um a seis átomos de carbono,
- (i) fenilalquilo não substituído onde a porção alquilo é de um a seis átomos de carbono,
- (j) fenilalquilo onde a porção alquilo é de um a seis átomos de carbono e o fenilo está substituído com
 - alquilo de um a seis átomos de carbono,
 - haloalquilo de um a seis átomos de carbono,
 - alcoxi de um a seis átomos de carbono,
 - hidroxi, ou
 - halogéneo,
- (k) cicloalquilo de três a oito átomos de carbono,
- (l) tiofenilo não substituído, e
- (m) tiofenilo substituído com
 - alquilo de um a seis átomos de carbono,
 - haloalquilo de um a seis átomos de carbono,
 - alcoxi de um a seis átomos de carbono,
 - hidroxi, ou
 - halogéneo;

R⁵ e R⁶ são independentemente seleccionados do grupo que consiste em

- hidrogénio,
- alquilo de um a seis átomos de carbono,
- halogéneo,



haloalquilo, e
alcoxi de um a seis átomos de carbono,

m é 0 ou 1, e

n é 0, 1 ou 2, desde que quando Z for azoto, n não possa ser zero ou um.

2. Composto ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, conforme definido pela reivindicação 1, em que:

R^1 é um ou mais grupos independentemente seleccionados do grupo que consiste em:

- (a) hidrogénio,
- (b) halogéneo,
- (c) hidroxí,
- (d) alquilo de um a seis átomos de carbono,
- (e) alcinilo de dois a seis átomos de carbono,
- (f) alcoxi de um a seis átomos de carbono,
- (g) $-\text{COOR}^7$, onde R^7 é
 - hidrogénio,
 - alquilo de um a dez átomos de carbono, ou
 - fenilalquilo onde a porção alquilo é de um a quatro átomos de carbono,
- (h) fenilo, substituído com
 - alquilo de um a seis átomos de carbono,
 - alcoxi de um a seis átomos de carbono,
 - halogéneo,
 - $-\text{NR}^8\text{R}^9$, onde R^8 e R^9 são independentemente seleccionados a partir de hidrogénio e alquilo de um a seis átomos de carbono, ou R^8 e R^9 juntos com o átomo de azoto ao qual estes se ligam formam um anel de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, ou morfolinilo,
 - $-\text{COOR}^7$,
 - $-\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$, ou
 - $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$,
- (i) $-\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$,
- (j) $-\text{NHC(O)NR}^8\text{R}^9$,
- (k) 2- ou 3-furilo, e
- (l) 2- ou 3-tienilo;



R² é seleccionado do grupo que consiste em

- (a) hidrogénio,
- (b) alquilo de um a seis átomos de carbono;
- (c) $-(CH_2)_pCOOR^7$, onde p é 0, 1, 2, 3, ou 4,
- (d) $-(CH_2)_qNR^8R^9$, onde q é 2, 3, ou 4,
- (e) $-(CH_2)_qCOR^7$,
- (f) $-(CH_2)_pSO_2R^7$,
- (g) $-(CH_2)_pSO_2NR^8R^9$,
- (h) $-(CH_2)_pCONR^{10}R^{11}$, onde R¹⁰ e R¹¹ são independentemente escolhidos do grupo que consiste em

hidrogénio,

alquilo de um a seis átomos de carbono,

$-(CH_2)_rCOOR^7$, onde r é 1, 2, 3, ou 4,

$-(CH_2)_rNR^8R^9$,

$-(CH_2)_rOH$,

$-(CH_2)_rSO_2R^7$, e

$-(CH_2)_rSO_2NR^8R^9$, ou

R¹⁰ e R¹¹ juntos definem um anel pirrolidina, morfolina ou tiomorfolino,

- (i) $-(CH_2)_pCN$,
- (j) $-(CH_2)_p-1H-tetrazol-5-il$, e
- (k) $-CONHNH_2$,

R³, R⁵ e R₆ são cada um hidrogénio; e

R⁴ é alquilo de um a seis átomos de carbono.

3. Composto ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, conforme definido pela reivindicação 1, em que:

R¹ é um ou mais grupos independentemente seleccionados do grupo que consiste em:

hidrogénio,

halogéneo,

alquilo de um a seis átomos de carbono,

alcinilo de dois a quatro átomos de carbono,

alcoxi de um a seis átomos de carbono,

$-COOR^7$, onde R⁷ é

hidrogénio,



alquilo de um a dez átomos de carbono, ou
fenilalquilo onde a porção alquilo é de um a quatro átomos de carbono,
fenilo não substituído,
fenilo, substituído com
alquilo de um a seis átomos de carbono,
alcoxi de um a seis átomos de carbono ou halogéneo,
 $-C(O)NR^8R^9$,
 $-OC(O)NR^8R^9$,
2- ou 3-furilo, e
2- ou 3-tienilo;

R^3 , R^5 e R_6 são hidrogénio;

Y é $>C=O$ ou $>S(O)_2$; e

R^4 é alquilo de um a seis átomos de carbono.

4. Composto ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, conforme definido pela reivindicação 3, em que:

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em

$-CONR^{10}R^{11}$, onde R^{10} e R^{11} são independentemente seleccionados do grupo que consiste em hidrogénio, e alquilo de um a seis átomos de carbono; e
 $-(CH_2)_qOR^7$, onde q é 2, 3, ou 4, e R^7 é alquilo de um a quatro átomos de carbono.

5. Composto ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, conforme definido pela reivindicação 4, onde W é N .

6. Composto ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, conforme definido pela reivindicação 5, onde

Z é CH ;

m é 0 ou 1; e

n é 0 ou 1, desde que m e n não sejam ambos 0 ou 1.

7. Composto ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, conforme definido pela reivindicação 4, onde



W e Z são CH;

m é 0 ou 1; e

n é 0 ou 1, desde que m e n não sejam ambos 0 ou 1.

8. Composto ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, conforme definido pela reivindicação 1, seleccionado a partir do grupo que consiste em:

Dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico,

6-(4-Fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-indolo,

3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]carbonil}indolo,

1-Dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]carbonil}indolo-1,4-dicarboxílico,

1-Dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1,4-dicarboxílico,

Dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico,

Dimetilamida do ácido 4-cloro-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo-1-carboxílico,

1-(2-Etoxietil)-6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo,

1-(2-Etoxietil)-4-cloro-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-metilpiperidin-1-il]carbonil}indolo,

1-Dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-{[4-[(2-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-etil]piperidin-1-il}carbonil}indolo-1,4-dicarboxílico,

Dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-[(2-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)etil]piperidin-1-il}carbonil}indolo-1-carboxílico,

t-Butiléster do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperazin-1-il]sulfonil}indolo-1-carboxílico,

6-(4-Fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]sulfonil}-indolo,

Dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]sulfonil}indolo-1-carboxílico,

t-Butiléster do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-metilpiperidin-1-il]sulfonil}indolo-1-carboxílico,

6-(4-Fluorofenil)-3-{{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilpiperidin-1-il]-sulfonil}indolo,

Dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-metilpiperidin-1-il]sulfonil}indolo-1-carboxílico,

Dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{{[4-{{(2-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)etil]piperazin-1-il}sulfonil}indolo-1-carboxílico,

6-(4-Fluorofenil)-3-{{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}-indolo,

Dimetilamida do ácido 6-(4-fluorofenil)-3-{{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]acetil}indolo-1-carboxílico,

Metiléster do ácido 3-{{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}-indolo-4-carboxílico,

1-Dimetilamida-4-metiléster do ácido 3-{{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]acetil}indolo-1,4-dicarboxílico,

Metiléster do ácido 1-(2-etoxietil)-3-{{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)-piperidin-1-il]acetil}indolo-4-carboxílico,

4-Cloro-3-{{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo,

1-(2-Etoxietil)-4-cloro-3-{{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]-acetil}indolo,

Dimetilamida do ácido 4-cloro-3-{{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo-1-carboxílico,

4-Metil-3-{{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo,

1-(2-Etoxietil)-4-metil-3-{{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]-acetil}indolo,

Dimetilamida do ácido 4-metil-3-{{[4-(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)piperidin-1-il]acetil}indolo-1-carboxílico, e

1-Dimetilamida do ácido 3-{{[trans-4-{{(1H-2-metilimidazo[4.5-c]pirid-1-il)metilciclo-hex-1-il}carbonil}indolo-1,4-dicarboxílico,

9. Composição farmacêutica útil para inibir o PAF num mamífero a necessitar desse tratamento, que compreende uma quantidade eficaz inibidora de PAF de um composto ou seu sal farmaceuticamente aceitável conforme definido pela reivindicação 1, em combinação com um transportador farmaceuticamente aceitável.

10. Utilização de um composto ou seu sal farmaceuticamente aceitável, conforme definido pela reivindicação 1, para o fabrico de um medicamento para tratar afecções

86 586
EP 0 821 685/PT

10/10

mediadas por PAF, através da administração a um mamífero a necessitar desse tratamento de uma sua quantidade terapêuticamente eficaz.

11. Composto ou seu sal farmacêuticamente eficaz, conforme definido pela reivindicação 1, para utilização como agente terapêutico.

Lisboa, 24. III 1974

Por ABBOTT LABORATORIES
- O AGENTE OFICIAL -



Eng.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200-195 LISBOA