



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

(21) PI 0720388-8 A2



* B R P I 0 7 2 0 3 8 8 A 2 *

(22) Data de Depósito: 14/12/2007

(43) Data da Publicação: 14/01/2014

(RPI 2245)

(51) Int.Cl.:

C07D 403/14

C07D 405/14

C07D 471/04

C07D 487/04

A61K 31/404

A61P 29/00

A61P 37/00

(54) Título: DERIVADOS DE INDOLILMALEIMIDA

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 19/12/2006 EP 06 126534.4

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Jürgen Wagner, Maurice Van Eis, Peter Von Matt

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

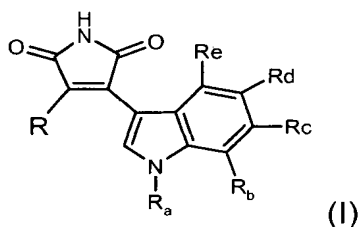
(86) Pedido Internacional: PCT EP2007064010 de 14/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/074752de 26/06/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE INDOLILMALEIMIDA**".

A presente invenção refere-se aos novos derivados de indolilmaleimida, aos processos para a sua produção e às composições farmacêuticas que os contêm.

Mais particularmente, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I)



em que

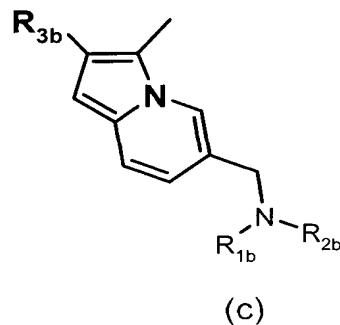
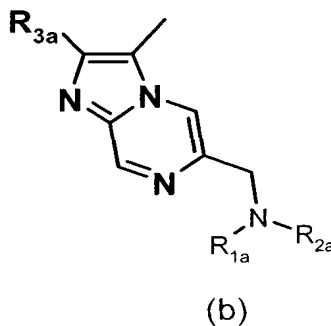
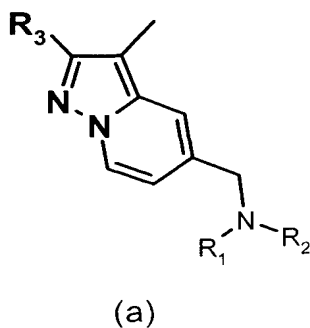
R_a é hidrogênio ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída;

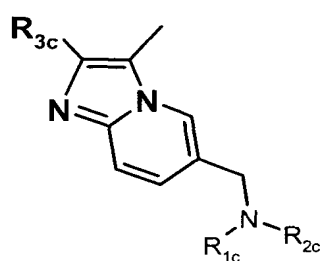
R_b é hidrogênio; halogênio; CN; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída, por exemplo, por OH, C_{1-6} alcóxi, NH_2 , NHC_{1-6} alquila, ou $N(C_{1-6}alquila)_2$; halo C_{1-6} alquila; C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído; ou cadeia de C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituída;

R_c é hidrogênio; halogênio; CN; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída; C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído;

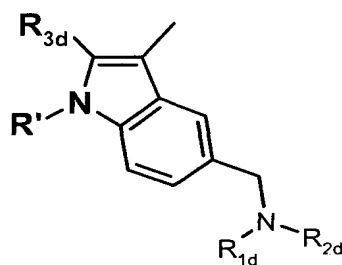
cada um de R_d e R_e , independentemente, é hidrogênio; halogênio; CN; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída;

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

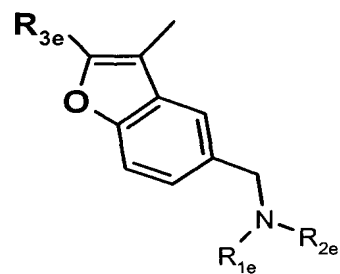




(d)



(e)



(f)

em que

5 cada um de R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , R_{1e} , R_2 , R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} , R_{2d} , e R_{2e} , independentemente, é hidrogênio; C_{1-6} alquila opcionalmente interrompida por um átomo de oxigênio e/ou opcionalmente substituída por OH, C_{1-6} alcóxi, NH_2 , NHC_{1-4} alquila, $N(C_{1-4}alquila)_2$, C_{3-8} cicloalquila ou resíduo heterocíclico; C_{3-8} cicloalquila; ou halo C_{1-6} alquila;

10 ou R_1 e R_2 , R_{1a} e R_{2a} , R_{1b} e R_{2b} , R_{1c} e R_{2c} , R_{1d} e R_{2d} , ou R_{1e} e R_{2e} , respectivamente, formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um resíduo heterocíclico;

cada um de R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_{3c} , R_{3d} , e R_{3e} , independentemente, é hidrogênio; halogênio; CN; NO_2 ; C_{1-6} alquila; halo C_{1-6} alquila;

15 R' é hidrogênio; C_{1-6} alquila; halo- C_{1-6} alquila; CH_2-C_{1-5} alquila, a C_{1-5} alquila sendo opcionalmente substituída por OH, C_{1-6} alcóxi, NH_2 , NHC_{1-6} alquila, ou $N(C_{1-6}alquila)_2$;

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

20 O halogênio pode ser F, Cl, Br ou I, preferivelmente F, Cl ou Br, ainda mais preferivelmente F.

A alquila ou o alcóxi, como um grupo ou presente em um grupo, pode ser reto ou ramificado.

25 Os substituintes possíveis da alquila ou do alcóxi (como tal ou presente em uma cadeia de alcóxi) incluem, porém não estão limitados a, por exemplo, OH, halogênio, NH_2 , NHC_{1-6} alquila, $N(C_{1-6}alquila)_2$, C_{1-6} alcóxi, C_{3-8} cicloalquila e resíduo heterocíclico.

Quando uma alquila ou alcóxi for substituído, por exemplo, por

OH, NH₂, NHC₁₋₃alquila, N(C₁₋₃alquila)₂, C₃₋₈cicloalquila ou um resíduo heterocíclico, o substituinte está preferivelmente na posição terminal da cadeia de alquila ou alcóxi.

Por haloC₁₋₆alquila, por exemplo, como R_b, R₁, R₂, R_{1a}, R_{2a}, R_{1b},
 5 R_{2b}, R_{1d}, R_{2d}, R₃, ou R', ou haloC₁₋₆alcóxi pretende-se C₁₋₆alquila ou C₁₋₆alcóxi, substituído por 1 a 5 halogênios, por exemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CHF₂-CH₂-O- ou -CF₃-CH₂-O-, preferivelmente -CF₃.

Por C₁₋₆alquila interrompida por um átomo de oxigênio, por exemplo, como R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, R₂, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}, R_{2d}, ou R_{2e},
 10 pretende-se C_aalquila-O-C_balquila, em que a soma de "a" mais "b" está compreendida entre 1 e 6, e a sendo diferente de 0. Os ditos índices a e b são selecionados a partir de um número inteiro.

Por alcóxi pretende-se -O-alquila. De preferência, o alcóxi é -O-CH₃. Por cadeia de alcóxi pretende-se -O-alquila, em que a alquila é
 15 opcionalmente interrompida por um ou dois átomos de O. Os exemplos de cadeia de alcóxi incluem, porém não estão limitados a OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, ou OCH₂CH₂OCH₃. De preferência, a cadeia de alcóxi é terminada por -O-CH₃. O alcóxi ou a cadeia de alcóxi, por exemplo, como R_b, pode ser não-substituída ou substituída, por exemplo, por
 20 halogênio, OH, NH₂, NHC₁₋₆alquila, ou N(C₁₋₆alquila)₂. Por C₃₋₈cicloalquila, por exemplo, como R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, R₂, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}, R_{2d}, ou R_{2e}, pretende-se um anel não aromático de três a oito, preferivelmente cinco a sete, elementos.

Por resíduo heterocíclico, por exemplo, como um substituinte da
 25 alquila ou formado por R₁ e R₂, R_{1a} e R_{2a}, R_{1b} e R_{2b}, R_{1c} e R_{2c}, R_{1d} e R_{2d}, ou R_{1e} e R_{2e}, juntamente com o N ao qual eles estão ligados, respectivamente, pretende-se um anel heterocíclico saturado de cinco a oito, preferivelmente cinco a seis, elementos, compreendendo 1 ou 2 heteroátomos, preferivelmente selecionados a partir de N e O. Se o resíduo heterocíclico for
 30 um substituinte de uma cadeia de alquila, então a cadeia de alquila compreende pelo menos 2 átomos de carbono e o resíduo heterocíclico não está ligado ao primeiro átomo de carbono da cadeia de alquila. Se o resíduo

heterocíclico for um substituinte de uma cadeia de alquila, ele pode estar ligado à cadeia de alquila através de um/do heteroátomo, por exemplo, N, ou através de um átomo de carbono do anel. De acordo com a invenção, o resíduo heterocíclico é opcionalmente substituído, sobre um ou mais átomos

5 de carbono do anel e/ou, por exemplo, se o resíduo heterocíclico formado por R_1 e R_2 , R_{1a} e R_{2a} , R_{1b} e R_{2b} , R_{1c} e R_{2c} , R_{1d} e R_{2d} , ou R_{1e} e R_{2e} e o átomo de N ao qual eles estão ligados, sobre um heteroátomo do anel, quando presente.

Os exemplos de resíduos heterocíclicos podem ser derivados de

10 uma piperidina, pirrolidina, morfolina, ou uma piperazina.

Os exemplos de um substituinte sobre um átomo de carbono do anel incluem, por exemplo, a C_{1-6} alquila, por exemplo, CH_3 .

O resíduo heterocíclico preferido é a piperazinila, opcionalmente substituída, por exemplo, por um resíduo de C_{1-6} alquila, por exemplo, sobre

15 o heteroátomo.

De acordo com a invenção, os seguintes significados são preferidos individualmente ou em qualquer subcombinação:

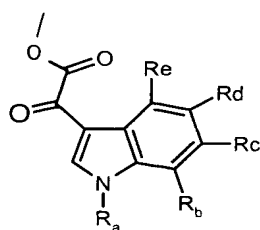
1. R_a é hidrogênio ou C_{1-6} alquila, por exemplo, CH_3 ;
2. R_b é hidrogênio; C_{1-6} alquila (por exemplo, CH_3); halo- C_{1-6} alquila; C_{1-6} alcóxi não-substituído ou substituído por halogênio; cadeia de C_{1-6} alcóxi não-substituída ou substituída por halogênio;
3. R_c é hidrogênio ou C_{1-6} alquila;
4. R_d é hidrogênio ou C_{1-6} alquila;
5. R_e é hidrogênio;
- 25 6. R é um radical de fórmula (a);
7. R é um radical de fórmula (d);
8. R é um radical de fórmula (e);
9. R é um radical selecionado a partir das fórmulas (a), (b), (c), (d), e (f);
10. cada um de R_1 e R_2 , independentemente, é hidrogênio; C_{1-6} alquila
- 30 opcionalmente interrompida por um oxigênio O (por exemplo, $CH_2CH_2OCH_3$) e opcionalmente substituída por C_{1-6} alcóxi; ou halo C_{1-6} alquila (por exemplo, CH_2F);

11. cada um de R_{1a} e R_{2a} , independentemente, é hidrogênio, ou C_{1-6} alquila ou halo C_{1-6} alquila (por exemplo, CF_3);
12. cada um de R_{1c} e R_{2c} é hidrogênio;
13. cada um de R_{1d} e R_{2d} , independentemente, é hidrogênio, C_{1-6} alquila (opcionalmente substituída por C_{1-6} alcóxi ou C_{3-8} cicloalquila), halo C_{1-6} alquila, ou C_{3-8} cicloalquila;
14. cada um de R_{1e} e R_{2e} , independentemente, é hidrogênio ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por C_{3-8} cicloalquila;
15. R_1 e R_2 formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um resíduo heterocíclico, por exemplo, uma piperazina;
16. R_3 é hidrogênio, C_{1-6} alquila, ou halo C_{1-6} alquila (por exemplo, CF_3);
17. R' é hidrogênio, halo- C_{1-6} alquila (por exemplo, CF_3) ou C_{1-6} alquila;
18. R é um radical de fórmula (a); R_a é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; R_b é hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído por halogênio ou cadeia de C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituída por halogênio; cada um de R_c , R_d e R_e é hidrogênio; cada um de R_1 e R_2 , independentemente, é hidrogênio, C_{1-6} alquila opcionalmente interrompida por um átomo de O, ou halo C_{1-6} alquila; R_3 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila;
19. R é um radical de fórmula (b); cada um de R_a e R_b , independentemente, é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; cada um de R_c , R_d e R_e é hidrogênio; cada um de R_1 , R_2 , e R_3 , independentemente, é hidrogênio ou C_{1-6} alquila;
20. R é um radical de fórmula (c); cada um de R_a , R_c , R_d e R_e é hidrogênio; R_b é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; cada um de R_1 , R_2 , e R_3 , independentemente, é hidrogênio ou C_{1-6} alquila;
21. R é um radical de fórmula (d); cada um de R_a e R_b , independentemente, é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; cada um de R_c , R_d e R_e é hidrogênio; cada um de R_1 , R_2 , e R_3 , independentemente, é hidrogênio ou C_{1-6} alquila;
22. R é um radical de fórmula (e); cada um de R_a , R_b , e R_c , independentemente, é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; cada um de R_d e R_e é hidrogênio; cada um de R_1 e R_2 , independentemente, é hidrogênio, C_{1-6} alquila ou halo C_{1-6} alquila (por exemplo, CF_3);

₆alquila (opcionalmente substituída por cicloC₃₋₈alquila), cicloC₃₋₈alquila ou haloC₁₋₆alquila (por exemplo, CH₂H₂F); R₃ é hidrogênio, C₁₋₆alquila, ou haloC₁₋₆alquila (por exemplo, CF₃); R' é hidrogênio, ou C₁₋₆alquila opcionalmente substituída por OH;

- 5 23. R é um radical de fórmula (f); cada um de R_a, R_b, e R_c, independentemente, é hidrogênio ou C₁₋₆alquila; cada um de R_d e R_e é hidrogênio; cada um de R₁ e R₂, independentemente, é hidrogênio, C₁₋₆alquila ou cicloC₃₋₈alquila; R₃ é hidrogênio ou C₁₋₆alquila.

10 A presente invenção também inclui um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), processo este que compreende reagir um composto de fórmula (I')

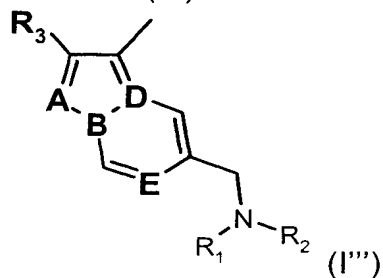


(I')

em que as variáveis são como definidas acima,
com um composto de fórmula (I'')

- 15 $R-CH_2-CO-NH_2$ (I'');

em que R é um resíduo de fórmula (I''')



em que

R₁, R₂, e R₃ são como descritos acima,

A e **B** são átomos de Nitrogênio e **D** e **E** são átomos de

20 Carbono;

ou **A** e **D** são átomos de Nitrogênio, **B** é átomo de Carbono e **E** é átomo de Carbono ou átomo de Nitrogênio;

ou **A**, **B** e **E** são todos átomos de Carbono e **D** é átomo de Nitrogênio;

ou **A** é átomo de Nitrogênio opcionalmente substituído por C₁₋₆alquila ou por hidroxil-C₁₋₆alquila ou átomo de Oxigênio e **B**, **D** e **E** são todos átomos de Carbono;

ou **A** é átomo de Nitrogênio opcionalmente substituído por C₁₋₆alquila ou hidroxil-C₁₋₆alquila e **B**, **D** e **E** são todos átomos de Carbono

e, em que requerido, converter o composto de fórmula (I) resultante, obtido na forma livre, em uma forma de sal, ou vice-versa, conforme apropriado. Em um composto de fórmula (I'), o grupo éster metílico pode ser tipicamente substituível por um grupo éster C₂ a C₈-alquílico ou um grupo de éster benzílico.

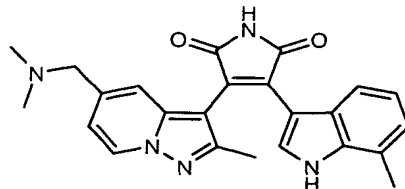
Os processos podem convenientemente ser efetuados na presença de uma base forte, por exemplo, t-BuOK, por exemplo, conforme descrito em WO02/38561, WO2005/068454 e WO2005/068455, os seus conteúdos sendo incorporados neste documento por referência, e conforme ilustrado nos Exemplos.

Os compostos de fórmula (I') podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, como descrito em WO02/38561, WO 03/08259, WO2005/068454, WO2005/068455 e PCT/EP2006/006732, os seus conteúdos sendo incorporados neste documento por referência, e conforme ilustrado nos Exemplos.

Os exemplos a seguir são ilustrativos da invenção, sem nenhuma limitação.

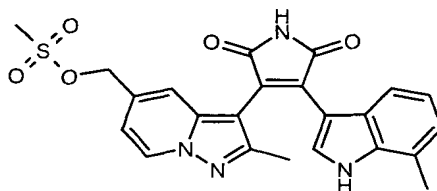
25	AIBN	=	azobisisobutironitrila
	DBU	=	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DMF	=	dimetilformamida
	EtOAc	=	acetato de etila
	FCC	=	cromatografia de coluna instantânea
30	TA	=	temperatura ambiente
	THF	=	tetra-hidrofurano
	TLC	=	cromatografia em camada fina

Exemplo 1: 3-(5-Dimetilaminometil-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



A dimetilamina (solução aproximada. a 50% em DMF, 0,04 ml, 0,27 mmol, 2,0 equiv) é adicionada, na temperatura ambiente, sob uma atmosfera de argônio, a uma solução de éster 2-metil-3-[4-(7-metil-1H-indol-3-il)-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il]-pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilmetílico do ácido metanossulfônico (80 mg, 0,17 mmol). A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente por 20 minutos. Após diluição com água, a mistura é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. A purificação através de cromatografia instantânea (CH₂Cl₂ / MeOH 95 : 5) proporciona o composto do título (44 mg, 62%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 11,77 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,79 (br s, 1H), 6,74 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 7,1 / 1,7 Hz, 1H), 6,45 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). MS (ES⁺): 414 (M+H)⁺.

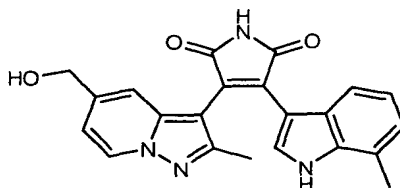
Éster 2-metil-3-[4-(7-metil-1H-indol-3-il)-2,5-dioxo-2,5-di-hidro-1H-pirrol-3-il]-pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilmetílico do ácido metanossulfônico



O anidrido metanossulfônico (815 mg, 4,49 mmols, 4,3 equiv) é adicionado, na temperatura ambiente, sob uma atmosfera de argônio, a uma solução de 3-(5-hidroximetil-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (400 mg, 1,04 mmol) e de trietilamina (0,314 ml, 2,25 mmols, 2,2 equiv) em THF anidro (10 ml). A mistura de reação é agitada por 1 hora na temperatura ambiente. A água é adicionada, e a

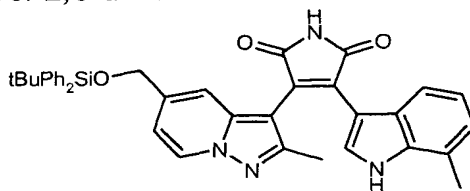
mistura é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas *in vacuo*. O resíduo (450 mg, 94%) é usado diretamente na transformação seguinte.

5 *3-(5-Hidroximetil-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona*



O TBAF (1,0 M em THF, 1,4 ml, 1,4 mmol, 1,1 equiv) é adicionado a uma solução de 3-[5-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona em THF (10 ml). A mistura de reação é agitada por 1 hora, na temperatura ambiente. O
10 solvente é removido *in vacuo*, e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 até 20 : 80) para proporcionar o composto do título (400 mg, 84%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 11,85 (br s, 1H), 10,99 (br s, 1H), 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,35 – 7,34 (m, 1H), 6,82 – 6,79 (m, 2 H), 6,51 (t, J = 8,1
15 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,79 (s, 3H). MS (ES⁺): 387 (M+H)⁺.

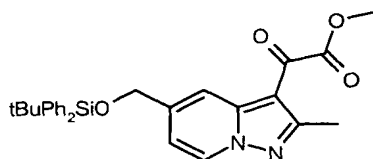
3-[5-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



O terc-butoxido de potássio (1,0 M em THF, 6,4 ml, 6,4 mmols,
20 3,0 equiv) é adicionado, gota a gota, na temperatura ambiente, sob uma atmosfera de argônio, a uma solução de 2-(7-metil-1H-indol-3-il)-acetamida (400 mg, 2,13 mmols, 1,0 equiv) e de éster metílico do ácido [5-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-oxo-acético (1,04 g, 2,13 mmols, 1,0 equiv) em tetra-hidrofurano anidro (10 ml, secado sobre
25 peneiras moleculares). A mistura de reação é agitada por 15 minutos, na

temperatura ambiente. Ela é então diluída com EtOAc e vertida em uma solução aquosa saturada de NH_4Cl . Após três extrações com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo é dissolvido em N,N-dimetilformamida (20 ml), tratado com DBU (3,2 ml, 21,3 mmols, 10 equiv) e agitado sob uma atmosfera de argônio por 10 minutos, a 100 °C. Após esfriamento, a mistura de reação é diluída com água e extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas *in vacuo*. A purificação do resíduo através de cromatografia instantânea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 até 50 : 50) proporciona o composto do título (750 mg, 56%). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11,83 (br s, 1H), 11,02 (br s, 1H), 8,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,61 – 7,59 (m, 4H), 7,48 – 7,39 (m, 6H), 7,34 (s, 1H), 6,82 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,1 / 1,7 Hz, 1H), 6,52 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,01 (s, 9H). MS (ES^+): 625 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

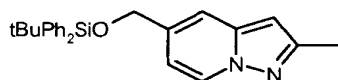
Éster metílico do ácido [5-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-oxo-acético



Em um tubo de reação, o éster metílico do ácido cloro-oxo-acético (2,47 ml, 26,0 mmols, 4,0 equiv) é adicionado a uma solução de 5-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridina (2,6 g, 6,49 mmols) em THF (20 ml), sob uma atmosfera de argônio. O tubo é vedado sob argônio, e a mistura de reação é aquecida sob irradiação de micro-ondas por 15 minutos, a 120 °C. Após esfriamento, a mistura de reação é cuidadosamente vertida em uma solução aquosa de carbonato de sódio. Após três extrações com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas *in vacuo*. A purificação através de cromatografia instantânea (hexano / EtOAc 4 : 1) proporciona o composto do título (2,9 g, 92%). RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 8,76 (d, J

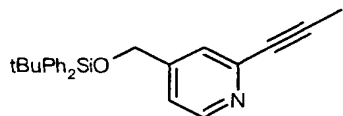
= 7,8 Hz, 1H), 8,11 (br s, 1H), 7,61 – 7,59 (m, 4 H), 7,44 – 7,35 (m, 6H), 7,10 (dd, J = 7,1 / 1,9 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,03 (s, 9H). MS (ES⁺): 487 (M+H)⁺.

5-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridina



5 Uma solução de O-mesitilenossulfonilhidroxilamina (18,6 g, 77,8 mmols, 5,0 equiv) em clorofórmio (50 ml) é adicionada, a 0 a 10 °C, a uma solução de 4-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2-prop-1-inil-piridina em clorofórmio (50 ml). A mistura resultante é agitada na temperatura ambiente, durante a noite. O solvente é removido *in vacuo*, e a N,N-dimetilformamida
10 (50 ml) é adicionada ao resíduo. O carbonato de potássio (4,30 g, 31,1 mmols, 2,0 equiv) é adicionado, e a mistura é agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação é diluída com água e extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. A
15 purificação através de cromatografia instantânea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 a 30 : 70) proporciona o composto do título (2,6 g, 42%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 8,42 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,60 – 7,58 (m, 4H), 7,43 – 7,35 (m, 7H), 6,64 (dd, J = 7,3 / 1,9 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,99 (s, 9H). MS (ES⁺): 401 (M+H)⁺.

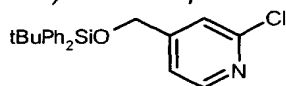
20 *4-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-prop-1-inil-piridina*



Um tubo de reação é carregado, sob uma atmosfera de argônio, com a 4-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2-cloro-piridina (9,47 g, 24,79 mmols), o dicloreto de paládio(II)-bis(trifenilfosfina) (1,78 g, 2,49 mmols, 0,1 equiv), o iodeto de cobre(I) (477 mg, 2,49 mmols, 0,1 equiv), e a
25 trifenilfosfina (3,94 g, 14,9 mmols, 0,6 equiv). O tubo é desgaseificado alternando três vezes entre vácuo e argônio. A dietilamina (39 ml) e a N,N-dimetilformamida (2,0 ml), e o propino (50% em THF, 10,1 g, 247 mmols, 10 equiv) são adicionados, sob uma atmosfera de argônio. O tubo é vedado, e a

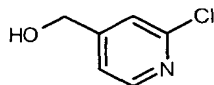
mistura de reação é aquecida sob irradiação de micro-ondas por 20 minutos, a 120 °C. Após esfriamento, a mistura de reação é vertida em uma solução aquosa semiconcentrada de NaHCO₃. Após três extrações com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. A purificação através de cromatografia instantânea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 até 50 : 50) proporciona o composto do título (6,0 g, 63%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 8,41 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,57 – 7,55 (m, 4H), 7,43 – 7,32 (m, 11H), 7,27 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 1,99 (s, 3H), 0,98 (s, 9H). MS (ES⁺): 386 (M+H)⁺.

4-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-cloro-piridina



O imidazol (2,32 g, 33,7 mmols, 1,1 equiv) e o cloreto de terc-butyl-difenilsilila (8,0 ml, 33,7 mmols, 1,1 equiv) são adicionados sequencialmente, na temperatura ambiente, a uma solução de (2-cloropiridin-4-il)-metanol (4,4 g, 30,6 mmols) em N,N-dimetilformamida (20 ml). A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A análise por TLC indica consumo completo do material de partida. O solvente é removido *in vacuo*, e o resíduo é purificado através de cromatografia instantânea (hexano / EtOAc 90 : 10) para produzir o composto do título (10,7 g, 91%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,69 – 7,67 (m, 4H), 7,48 – 7,35 (m, 11H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 1,14 (s, 9H). MS (ES⁺): 383 (M+H)⁺.

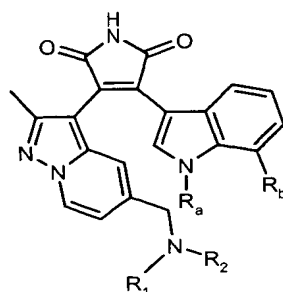
(2-Cloro-piridin-4-il)-metanol



O carbonildi-imidazol (CDI, 7,88 g, 46,2 mmols, 1,5 equiv) é adicionado, na temperatura ambiente, a uma solução de ácido 2-cloroisonicotínico (5,0 g, 30,8 mmols) em THF (70 ml). A mistura de reação é agitada na t.a. durante a noite, e então adicionada, gota a gota, a uma solução gelada (0 °C) de NaBH₄ (6,07 g, 154 mmols, 5,0 eq) em água (175

ml). Após agitar por 10 minutos a 0 °C, o HCl (solução aquosa a 2 M) é cuidadosamente adicionado. Os voláteis são removidos através de evaporação rotativa, e o resíduo é dissolvido em uma solução aquosa a 10% de NaHCO₃. Após cinco extrações com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. A análise por RMN-¹H do resíduo indicou pureza adequada para uso direto do produto (4,40 g, 99%) na etapa seguinte. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,37 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H). MS (ES⁺): 144 (M+H)⁺.

Segundo os procedimentos do Exemplo 1, podem ser obtidos os compostos de fórmula A, em que R_a, R_b, R₁ e R₂ são como indicados na Tabela 1 abaixo.



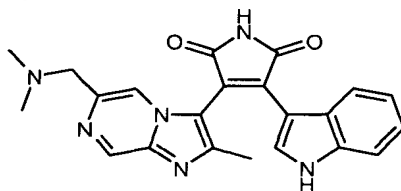
A

Tabela 1

	R ₁	R ₂	R _a	R _b	MS
2.	H	CH ₃	H	H	MH ⁺ 386
3.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 431
4.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	H	MH ⁺ 419
5.	H	CH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 401
6.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 415
7.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 445
8.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	CH ₃	MH ⁺ 433
9.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 415
10.	H	CH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 401
11.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 445
12.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	MH ⁺ 519
13.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	MH ⁺ 475

	R ₁	R ₂	R _a	R _b	MS
14.	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	MH ⁺ 461
15.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	MH ⁺ 431
16.	H	CH ₃	H	OCH ₃	MH ⁺ 417
17.	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	MH ⁺ 505
18.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	MH ⁺ 463
19.	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	MH ⁺ 449

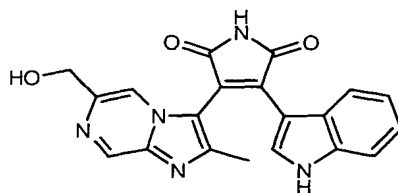
Exemplo 20: 3-(6-Dimetilaminometil-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



O anidrido metanossulfônico (30 mg, 0,20 mmol, 4,0 equiv) é adicionado na temperatura ambiente, sob uma atmosfera de argônio, a uma solução de 3-(6-hidroximetil-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (20 mg, 0,05 mmol) e de trietilamina (0,014 ml, 0,10 mmol, 2,0 equiv) em THF anidro (5,0 ml). A mistura de reação é agitada por 1 hora na temperatura ambiente. Os voláteis são removidos *in vacuo*, e o resíduo é dissolvido em uma solução de dimetilamina em EtOH (33%, 5,0 ml). A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente por 10 minutos. Após adição de água, a mistura é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas *in vacuo*. A purificação por HPLC preparativa produz o composto do título como seu sal de trifluoracetato (11 mg, 54%).

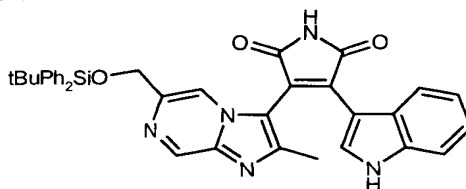
RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 11,32 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,23 – 4,19 (m, 2H), 2,61 (s, 3H). MS (ES⁺): 401 (M+H)⁺.

3-(6-Hidroximetil-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



O ácido clorídrico (1,0 ml de uma solução a 4,0 M em dioxana) é adicionado a 3-[6-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (60 mg, 0,098 mmol). A mistura de reação é aquecida para 50 °C por 16 horas, sob uma atmosfera de argônio. Após esfriamento, os voláteis são removidos *in vacuo*, e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (gradiente de CH₂Cl₂ / MeOH 100 : 0 até 90 : 10) para proporcionar o composto do título (25 mg, 68%). MS (ES⁺): 374 (M+H)⁺.

3-[6-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona

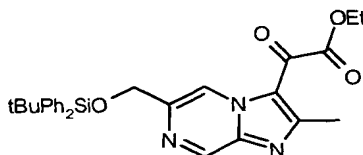


O terc-butóxido de potássio (1,0 M em THF, 0,86 ml, 0,86 mmol, 3,0 equiv) é adicionado, gota a gota, na temperatura ambiente, sob uma atmosfera de argônio, a uma solução de 2-(1H-indol-3-il)-acetamida (50 mg, 0,29 mmol, 1,0 equiv) e de éster etílico do ácido [6-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-oxo-acético (158 mg, 0,32 mmol, 1,0 equiv) em tetra-hidrofurano anidro (1,0 ml, secado sobre peneiras moleculares). A mistura de reação é agitada por 15 minutos na temperatura ambiente. Ela é então diluída com EtOAc e vertida em uma solução aquosa saturada de NH₄Cl. Após três extrações com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo é dissolvido em N,N-dimetilformamida (1,0 ml), tratado com DBU (0,43 ml, 2,9 mmols, 10 equiv) e agitado sob uma atmosfera de argônio por 5 minutos, a 110 °C. Após esfriamento, a mistura de reação é diluída com água e extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas

in vacuo.

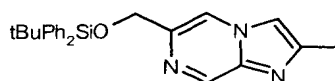
A purificação do resíduo através de cromatografia instantânea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 até 50 : 50) proporciona o composto do título (60 mg, 34%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 12,05 (br s, 1H), 11,25 (br s, 1H), 8,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 4H), 7,41 – 7,30 (m, 6H); 6,95 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,47 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,59 – 4,47 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 0,92 (s, 9H). MS (ES⁺): 612 (M+H)⁺.

Éster etílico do ácido [6-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-oxo-acético



Em um tubo de reação, o éster etílico do ácido cloro-oxo-acético (0,51 ml, 4,5 mmols, 7,2 equiv) é adicionado a uma solução de 6-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina (250 mg, 0,62 mmol) em THF anidro (5 ml), sob uma atmosfera de argônio. O tubo é vedado sob argônio, e a mistura de reação é aquecida sob irradiação de micro-ondas por 30 minutos, a 120 °C. Após esfriamento, a mistura de reação é cuidadosamente vertida em uma solução aquosa de carbonato de sódio. Após três extrações com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. A purificação através de cromatografia instantânea (hexano / EtOAc 4 : 1) proporciona o composto do título (200 mg, 64%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 9,49 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 9,25 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,70 – 7,67 (m, 4H), 7,48 – 7,42 (m, 6H), 4,95 (s, 2H), 4,47 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,11 (s, 9H). MS (ES⁺): 502 (M+H)⁺.

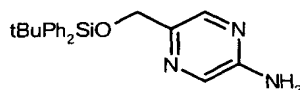
6-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina



A bromoacetona (4,3 g, 31,4 mmols, 2,9 equiv) é adicionada a uma solução de 5-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-pirazin-2-ilamina (4,0 g,

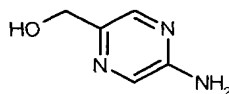
10,7 mmols) em 1,2-dimetoxietano (20 ml) e sulfolano (20 ml). A mistura de reação é agitada durante a noite, a 50 °C. Então, uma solução aquosa a 10% de NaHCO₃ (30 ml) é adicionada, e a mistura é aquecida até o refluxo por 1 hora. Após esfriamento, a mistura é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. A purificação por cromatografia instantânea (hexano / EtOAc 3 : 1) proporciona o composto do título (1,7 g, 40%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 8,78 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,63 – 7,61 (m, 4H); 7,41 – 7,35 (m, 6H), 4,72 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,00 (s, 9H). MS (ES⁺): 402 (M+H)⁺.

5-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-pirazin-2-ilamina



O imidazol (1,88 g, 27,3 mmols, 1,1 equiv) e o cloreto de terc-butyl-difenilsilila (6,5 ml, 27,3 mmols, 1,1 equiv) são adicionados sequencialmente, na temperatura ambiente, a uma solução de (5-amino-pirazin-2-il)-metanol (3,0 g, 24,0 mmols) em N,N-dimetilformamida (5 ml). A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente por 3 horas, diluída com água, e extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo é purificado através de cromatografia instantânea (gradiente de hexano / EtOAc 3 : 1 até 1 : 1) para produzir o composto do título (6,0 g, 67%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 7,84 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 4H), 7,43 – 7,34 (m, 6H), 6,30 (br s, 2H), 4,56 (s, 2H), 0,94 (s, 9H). MS (ES⁺): 364 (M+H)⁺.

(5-Amino-pirazin-2-il)-metanol



A uma solução de ácido 5-oxo-4,5-di-hidro-pirazina-2-carboxílico (10,0 g, 71,4 mmols) em SOCl₂ (50 ml) são adicionadas algumas gotas de N,N-dimetilformamida. A solução clara é aquecida até o refluxo por 4 horas. Após esfriamento, o solvente é removido *in vacuo*. O resíduo é dissolvido em

dioxana anidra (25 ml). Esta solução é então adicionada, gota a gota, a 0 °C, a uma solução de boroidreto de sódio (8,44 g, 214 mmols, 3,0 equiv) em água (120 ml). A mistura de reação é agitada por 2 horas, a 0 °C, saturada com NaCl e tornada alcalina (pH = 9) pela adição de solução aquosa saturada de KOH. Após três extrações com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo é dissolvido em THF (10 ml) e solução aquosa concentrada de NH₃ (25 ml). Esta mistura é aquecida até 170 °C em uma autoclave de aço inoxidável, por 48 horas. Após esfriamento, o solvente é removido *in vacuo* para produzir o composto do título (2,9 g, 28%) de pureza suficiente para uso direto na reação seguinte. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 7,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,26 (br s, 2H), 5,12 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 5,4 Hz, 2H). MS (ES⁺): 126 (M+H)⁺.

Seguindo os procedimentos do Exemplo 20, podem ser obtidos os compostos de fórmula B, em que R_a, R_b, R₁ e R₂ são como indicados na Tabela 2 abaixo.

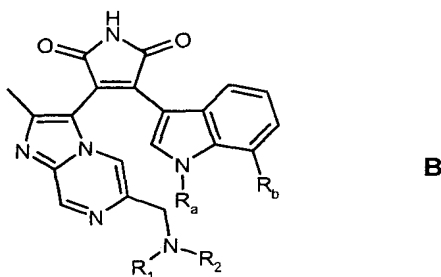
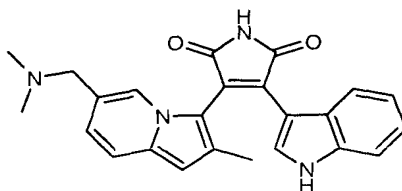


Tabela 2

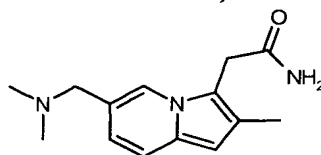
	R ₁	R ₂	R _a	R _b	MS
21.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 416
22.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 416
23.	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 401

Exemplo 24: 3-(6-Dimetilaminometil-2-metil-indolizina-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



O terc-butoxido de potássio (1,0 M em THF, 0,24 ml, 0,24 mmol, 3,0 equiv) é adicionado, gota a gota, na temperatura ambiente, sob uma atmosfera de argônio, a uma solução de éster metílico do ácido (1H-indol-3-il)-oxo-acético (19,2 mg, 0,090 mmol, 1,1 equiv) e de 2-(6-dimetilaminometil-2-metil-indolizin-3-il)-acetamida (20 mg, 0,08 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (1,0 ml, secado sobre peneiras moleculares). A mistura de reação é agitada por 30 minutos, na temperatura ambiente. Ela é então diluída com EtOAc e vertida em uma solução aquosa saturada de NH₄Cl. Após três extrações com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. A purificação do resíduo através de HPLC preparativa proporciona o composto do título (2 mg, 6%) como seu sal de trifluoracetato. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 11,78 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,95 (dt, J = 8,0 / 1,2 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 9,3 / 1,3 Hz, 1H), 6,52 (dt, J = 8,1 / 1,0 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 1,93 (s, 3H). MS (ES⁺): 399 (M+H)⁺.

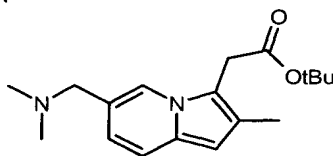
2-(6-Dimetilaminometil-2-metil-indolizin-3-il)-acetamida



O éster terc-butílico do ácido (6-dimetilaminometil-2-metil-indolizin-3-il)-acético (122 mg, 0,40 mmol) é dissolvido em CH₂Cl₂ (10 ml) contendo 5% de ácido trifluoracético. A mistura é agitada por 14 horas, na temperatura ambiente, e então concentrada *in vacuo*. O resíduo forma azeótropo duas vezes com tolueno, é dissolvido em N,N-dimetilformamida (2,0 ml) e tratado com carbonil diimidazol (76 mg, 0,44 mmol, 1,1 equiv). Após 1 hora na temperatura ambiente, os voláteis são removidos *in vacuo*, e o ácido ativado é absorvido em amônia aquosa concentrada (10 ml). A mistura é agitada por 30 minutos, na temperatura ambiente, e então concentrada *in vacuo*. O resíduo é purificado via cromatografia instantânea (CH₂Cl₂ / MeOH 7 : 1) para proporcionar o composto do título (90 mg, 91%).

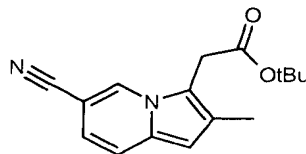
RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7,31 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,61 (dd, J = 9,3 / 1,5 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,66 (s, 6H), 2,13 (s, 3H). MS (ES^+): 246 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Éster terc-butílico do ácido (6-dimetilaminometil-2-metil-indolizin-3-il)-acético



- 5 O éster terc-butílico do ácido (6-ciano-2-metil-indolizin-3-il)-acético (500 mg, 1,76 mmol) é dissolvido em uma mistura de água (5,0 ml), piridina (10 ml) e ácido acético glacial (5,0 ml). O mono-hidrato de hipofosfito de sódio (1,51 g, 14,1 mmols, 8 equiv) e o níquel Raney (aprox. 210 mg) são adicionados na temperatura ambiente. A mistura de reação é aquecida para
- 10 75 °C por 1 h, esfriada para a temperatura ambiente, filtrada através de Celite e concentrada *in vacuo*. O resíduo é absorvido em THF (5,0 ml) e tratado com dimetilamina (solução a 5,3 M em EtOH, 1,66 ml, 8,8 mmols, 5,0 equiv). A mistura é agitada na temperatura ambiente por 18 horas. Uma solução de cianoboroidreto de sódio (128 mg, 1,94 mmol, 1,1 equiv) em
- 15 MeOH (0,5 ml) e o ácido acético glacial (5,0 ml) são adicionados, e a solução é agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação é diluída com água e ajustada para pH 8 - 9 pela adição de solução aquosa concentrada de NaHCO_3 . A extração com EtOAc, a lavagem com salmoura, a secagem sobre Na_2SO_4 e a remoção do solvente proporcionam o produto
- 20 de reação bruto. A purificação através de cromatografia instantânea (EtOAc / hexano 4:1, + 0,2% de NEt_3) produz o composto do título (122 mg, 23%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,62 (s, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,56 (dd, J = 9,3 / 1,5 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,35 (s, 9H). MS (ES^+): 303 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

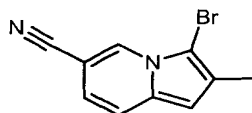
- 25 *Éster terc-butílico do ácido (6-ciano-2-metil-indolizin-3-il)-acético*



Sob uma atmosfera de argônio, a 3-bromo-2-metil-indolizina-6-

carbonitrila (500 mg, 2,12 mmols), o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19,5 mg, 21,2 μmols , 0,01 equiv), o 1,2,3,4,5-pentafenil-1-(di-terc-butilfosfino)ferroceno (15,1 mg, 21,2 μmols , 0,01 equiv) e o reagente de Reformatsky recristalizado, isolado, preparado a partir do bromoacetato de terc-butila (609 mg, 2,33 mmols, 1,1 equiv), são colocados em um frasco de fundo redondo de 50 ml. Após três ciclos cuidadosos de degaseificação, o THF anidro (8 ml) é adicionado, e a mistura de reação é agitada na temperatura ambiente. Após 1 hora na temperatura ambiente, a análise por TLC indicou a conversão incompleta. Consequentemente, porções adicionais do sal de paládio, do aglutinante de fosfino e do reagente de Reformatsky são adicionadas (mesmas quantidades que acima). Após 1 hora adicional, os reagentes são adicionados novamente, para obter a conversão completa após um tempo de reação total de 4 horas na temperatura ambiente. A mistura de reação é diluída com água, e extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas *in vacuo*. A purificação do resíduo através de cromatografia instantânea (hexano / EtOAc 6 : 1) proporciona o composto do título (390 mg, 68%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,22 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,67 (dd, J = 9,3 / 1,5 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). MS (ES^+): 271 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

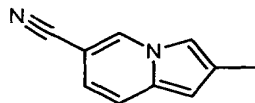
3-Bromo-2-metil-indolizina-6-carbonitrila



Uma solução de bromo (0,33 ml, 6,40 mmols, 1,0 equiv) em 10 ml de N,N-dimetilformamida é adicionada, sob uma atmosfera de argônio, a 0 °C, a uma solução de 2-metil-indolizina-6-carbonitrila (1,0 g, 6,40 mmols) em 5 ml de N,N-dimetilformamida. A mistura de reação é aquecida em um micro-ondas por 3 minutos, a 80 °C. Após esfriamento, a mistura de reação é diluída com EtOAc e solução aquosa concentrada de NaHCO_3 . A fase aquosa é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas *in vacuo*. A purificação do resíduo através de cromatografia

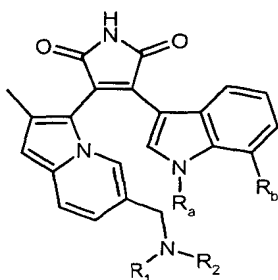
instantânea (hexano / EtOAc 4 : 1, + 0,2% de NEt₃) proporciona o composto do título (1,0 g, 53%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 8,97 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,3 / 1,5 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 1,0 Hz, 3H). MS (ES⁺): 236 (M+H)⁺.

5 **2-Metil-indolizina-6-carbonitrila**



A 1-bromo-propan-2-ona (2,26 ml) é adicionada, sob uma atmosfera de argônio, a uma solução de 5-ciano-2-metilpiridina (5,0 g, 41,9 mmols) em sulfolano (30 ml). A mistura de reação é agitada por 48 horas, a 45 °C, então diluída com EtOAc. O sal precipitado é filtrado e dissolvido em
 10 água (50 ml). A solução aquosa é lavada com EtOAc, então uma solução aquosa a 10% de NaHCO₃ (30 ml) é adicionada, e a mistura é aquecida até o refluxo por 1 hora. Após esfriamento, a mistura de reação é filtrada, e o filtrado é extraído três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas *in vacuo*. O resíduo é
 15 purificado através de cromatografia instantânea (hexano / EtOAc 8 : 1, + 0,2% de NEt₃) para proporcionar o composto do título (5,50 g, 84%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 9,10 – 9,09 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 9,3 / 1,7 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 2,39 (s, 3H). MS (ES⁺): 157 (M+H)⁺.

20 Seguindo os procedimentos do Exemplo 24, podem ser obtidos os compostos de fórmula C, onde R_a, R_b, R₁ e R₂ são como indicados na Tabela 3 abaixo.

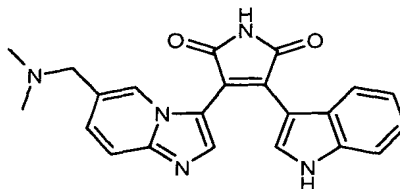


C

Tabela 3

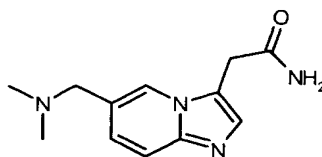
	R ₁	R ₂	R _a	R _b	MS
25	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 413

Exemplo 26: 3-(6-Dimetilaminometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



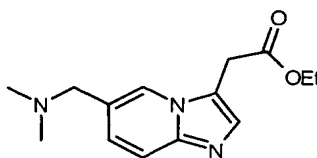
O terc-butoxido de potássio (1,0 M em THF, 0,55 ml, 0,55 mmol, 2,7 equiv) é adicionado, gota a gota, na temperatura ambiente, sob uma atmosfera de argônio, a uma solução de éster metílico do ácido (1H-indol-3-il)-oxo-acético (45 mg, 0,22 mmol, 1,1 equiv) e de 2-(6-dimetilaminometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acetamida (50 mg, 0,20 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (5,0 ml, secado sobre peneiras moleculares). A mistura de reação é agitada por 30 minutos, a 0 °C. Ela é então diluída com EtOAc e vertida em uma solução aquosa saturada de NH₄Cl. Após três extrações com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo é dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 ml), tratado com DBU (0,27 ml, 1,8 mmol, 8,9 equiv) e aquecido para 110 °C por 10 minutos. Após esfriamento, a mistura de reação é diluída com água e extraída três vezes com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. A purificação do resíduo através de HPLC preparativa proporciona o composto do título (34 mg, 43%) como seu sal de trifluoracetato. RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 12,11 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 9,47 (br s, 1H), 8,21 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,78 – 7,76 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,0 / 4,0 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,48 – 3,40 (m, 2H), 2,16 (s, 6H). MS (ES⁺): 386 (M+H)⁺.

25 2-(6-Dimetilaminometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acetamida



O hidróxido de lítio mono-hidrato (55 mg, 1,31 mmol, 1,5 equiv) é adicionado a uma solução de éster etílico do ácido (6-dimetilaminometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acético (240 mg, 0,87 mmol) em dioxana (10 ml) e água (10 ml). Após 1 hora na temperatura ambiente, a mistura de reação é concentrada *in vacuo*. O resíduo é absorvido em N,N-dimetilformamida (10 ml) e tratado com ácido trifluoracético (0,34 ml, 4,5 mmols, 4,5 equiv). O carbonildiimidazol (167 mg, 0,98 mmol, 1,0 equiv) é adicionado, e a mistura é agitada na temperatura ambiente por 1 hora. Após a remoção do solvente, a amônia aquosa concentrada (10 ml) é adicionada ao ácido ativado. A mistura é agitada na temperatura ambiente por 30 minutos. Os voláteis são removidos *in vacuo*, e a purificação do resíduo através de cromatografia instantânea (CH₂Cl₂ / MeOH 7 : 3) proporciona o composto do título (186 mg, 76%). RMN ¹H (400 MHz, d₄-MeOH): δ = 8,31 (s, 1H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 9,0 / 1,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,42 (s, 6H). MS (ES⁺): 233 (M+H)⁺.

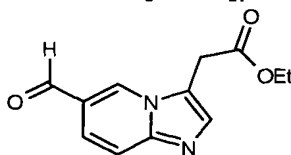
Éster etílico do ácido (6-dimetilaminometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acético



O éster etílico do ácido (6-formil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acético (770 mg, 3,15 mmols) é dissolvido em THF (10 ml) e tratado com um excesso de dimetilamina. A mistura de reação é agitada por 16 horas na temperatura ambiente, em uma autoclave de aço inoxidável. Uma solução de cianoboroidreto de sódio (229 mg, 3,46 mmols, 1,1 equiv) em MeOH (1,0 ml) e o ácido acético glacial (1,1 ml) são adicionados, e a solução é agitada por 1 hora a 60 °C. A mistura de reação é diluída com água e ajustada para pH 8 a 9 pela adição de solução aquosa concentrada de NaHCO₃. A extração com EtOAc, a lavagem com salmoura, a secagem sobre Na₂SO₄ e a remoção do solvente proporcionam o produto de reação bruto. A

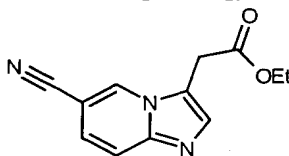
purificação através de cromatografia instantânea (EtOAc / ciclo-hexano 4:1, + 0,2% de NEt₃) produz o composto do título (242 mg, 29%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,76 – 7,74 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 9,3 / 1,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 9,1 / 1,7 Hz, 1H), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 262 (M+H)⁺.

Éster etílico do ácido (6-formil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acético



O éster etílico do ácido (6-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acético (1,80 g, 7,46 mmols) é dissolvido em uma mistura de água (5,0 ml), piridina (10 ml) e ácido acético glacial (5,0 ml). O hipofosfito de sódio mono-hidrato (6,03 g, 56,4 mmols, 8 equiv) e o níquel Raney (aprox. 1,2 g) são adicionados na temperatura ambiente. A mistura de reação é aquecida para 75 °C por 1 h, esfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de Celite. O filtrado é extraído três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. A purificação do resíduo através de cromatografia instantânea (ciclo-hexano / EtOAc 1 : 1, +0,1% de NEt₃) proporciona o composto do título (770 mg, 42%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 10,01 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 1,30 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ES⁺): 233 (M+H)⁺.

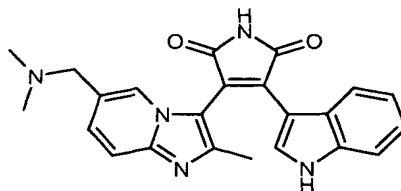
Éster etílico do ácido (6-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acético



A 2-amino-5-cianopiridina (5,0 g, 39,9 mmols) e o (E)-4-oxobutenoato de etila (5,92 g, 43,9 mmols, 1,1 equiv) são dissolvidos em acetonitrila (25 ml). A solução é aquecida por 14 horas a 90 °C. Após esfriamento, os voláteis são removidos *in vacuo*, e o resíduo é purificado por cromatografia instantânea (gradiente hexano / EtOAc 100 : 0 até 50 : 50) para proporcionar o composto do título (2,77 g, 29%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-

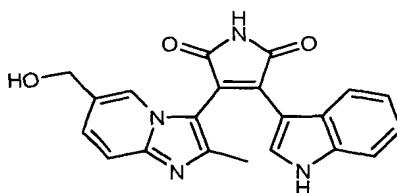
DMSO): δ = 9,17 – 9,15 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 9,3 / 1,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 9,3 / 1,7 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,99 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 230 (M+H)⁺.

Exemplo 27: 3-(6-Dimetilaminometil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



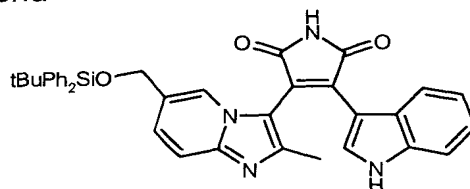
O anidrido metanossulfônico (45 mg, 0,31 mmol, 4,0 equiv) é adicionado, na temperatura ambiente, sob uma atmosfera de argônio, a uma solução de 3-(6-hidroximetil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (30 mg, 0,08 mmol) e de piridina (0,011 ml, 0,15 mmol, 2,0 equiv) em THF anidro (5,0 ml). A mistura de reação é agitada por 2 horas, na temperatura ambiente. Após adição de ácido clorídrico aquoso a 1 M, a fase aquosa é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. O mesilato é dissolvido em uma solução de dimetilamina em EtOH (33%, 5,0 ml), e a mistura de reação é agitada na temperatura ambiente por 10 minutos. A água é adicionada, e a mistura é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas *in vacuo*. A purificação por HPLC preparativa produz o composto do título como o seu sal de trifluoracetato (24 mg, 77%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 12,12 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,18 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,3 / 1,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (dt, J = 7,1 / 1,0 Hz, 1H), 6,50 (dt, J = 7,6 / 1,0 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,48 (br s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,00 (br s, 3H). (ES⁺): 400 (M+H)⁺.

3-(6-Hidroximetil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



Uma solução aquosa a 4 M de ácido clorídrico (5,0 ml) é adicionada a 3-[6-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (180 mg, 0,29 mmol). A mistura de reação é agitada por 24 horas, a 45 °C. Após a remoção dos voláteis *in vacuo*, a purificação via cromatografia instantânea (CH₂Cl₂ / MeOH 95 : 5) proporciona o composto do título (90 mg, 82%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 11,94 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,0 / 1,8 Hz, 1H), 6,92 (dt, J = 7,8 / 1,0 Hz, 1H), 6,46 (dt, J = 7,6 / 1,0 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,14 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,25 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 1,84 (s, 3H). (ES⁺): 373 (M+H)⁺.

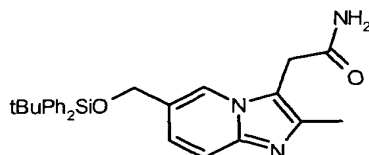
3-[6-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



O terc-butóxido de potássio (1,0 M em THF, 1,90 ml, 1,90 mmol, 3,0 equiv) é adicionado, gota a gota, na temperatura ambiente, sob uma atmosfera de argônio, a uma solução de éster metílico do ácido (1H--indol-3-il)-oxo-acético (192 mg, 0,93 mmol, 1,5 equiv) e de 2-[6-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-acetamida (300 mg, 0,62 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (5,0 ml, secado sobre peneiras moleculares). A mistura de reação é agitada por 30 minutos a 0 °C, 30 minutos na temperatura ambiente e 1 hora a 45 °C. Ela é então diluída com EtOAc e vertida em uma solução aquosa saturada de NH₄Cl. Após três extrações com EtOAc, as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. A purificação do resíduo através de cromatografia instantânea (gradiente de hexano / EtOAc 50 : 50

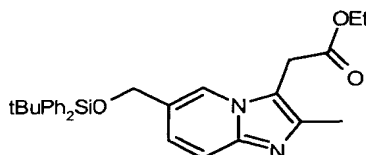
até 20 : 80) proporciona o composto do título (180 mg, 45%). MS (ES⁺): 611 (M+H)⁺.

2-[6-(*terc*-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]-acetamida



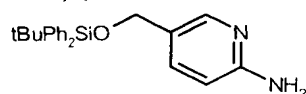
5 A -78 °C, a amônia (25 ml) é adicionada ao éster etílico do ácido [6-(*terc*-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]-acético (950 mg, 1,85 mmol) em uma autoclave de vidro. A mistura de reação é agitada na temperatura ambiente por 48 horas. Após a remoção dos voláteis, o resíduo é recristalizado a partir de éter dietílico para proporcionar o composto do título (800 mg, 90%). MS (ES⁺): 458 (M+H)⁺.

10 *Éster etílico do ácido [6-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il]-acético*



15 O éster etílico do ácido 3-bromo-4-oxo-pentanoico (1,77 g, 7,86 mmols, 2,0 equiv) e a trietilamina (1,10 ml, 7,86 mmols, 2,0 equiv) são adicionados a uma solução de 5-(*terc*-butil-difenil-silaniloximetil)-piridin-2-ilamina em iso-propanol (10 ml). A mistura de reação é aquecida até o refluxo por 5 horas. Após esfriamento, os voláteis são removidos *in vacuo*. O resíduo é absorvido com água e EtOAc. A fase aquosa é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, 20 secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. A purificação através de cromatografia instantânea (hexano / AcOEt 1 : 1 até 1 : 4) proporciona o composto do título (1,10 g, 55%). MS (ES⁺): 487 (M+H)⁺.

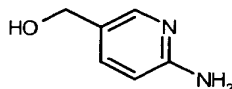
5-(*terc*-Butil-difenil-silaniloximetil)-piridin-2-ilamina



A etil-diisopropil-amina (1,47 ml, 8,4 mmols, 1,1 equiv) e o

cloreto de terc-butil-difenilsilila (2,22 ml, 8,4 mmols, 1,1 equiv) são adicionados a uma solução de (6-amino-piridin-3-il)-metanol (1,0 g, 7,65 mmols) em N,N-dimetilformamida (10 ml). A mistura de reação é agitada por 2 horas na temperatura ambiente, antes dela ser diluída com água e extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo é purificado através de cromatografia instantânea (EtOAc / hexano 1 : 1) para proporcionar o composto do título (2,10 g, 72%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 7,78 (s, 1H), 7,65 – 7,62 (m, 4H), 7,49 – 7,41 (m, 6H), 7,30 (dd, J = 8,4 / 2,4 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,87 (br s, 2H), 4,56 (s, 2H), 1,00 (s, 9H). MS (ES⁺): 363 (M+H)⁺.

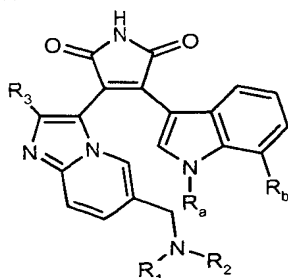
(6-Amino-piridin-3-il)-metanol



O ácido sulfúrico concentrado (0,95 ml, 17,2 mmols, 0,5 equiv) é adicionado a uma solução de ácido 6-aminonicotínico (5,0 g, 34,4 mmols) em etanol (50 ml). Após aquecimento até o refluxo por 16 horas, a mistura de reação é cuidadosamente vertida em uma solução aquosa concentrada de Na₂CO₃. A fase aquosa é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo é dissolvido em THF anidro (25 ml). A -60 °C, o hidreto de lítio alumínio (2,68 g, 68,6 mmols, 3,0 equiv) é cuidadosamente adicionado. A mistura é aquecida para 0 °C, e então refluxada por 1 hora. Após esfriamento, a água (1,5 ml) e a solução aquosa a 5 N de NaOH (1,5 ml) são adicionadas. O precipitado é filtrado, e o filtrado é concentrado *in vacuo*. O resíduo é purificado através de cromatografia instantânea (EtOAc / MeOH 95 : 5) para proporcionar o composto do título (2,15 g, 72%). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 7,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,3 / 2,5 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 9,3 / 1,0 Hz, 1H), 5,77 (br s, 2H), 4,88 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 5,5 Hz, 2H). MS (ES⁺): 125 (M+H)⁺.

Seguindo os procedimentos dos Exemplos 26 e 27, podem ser obtidos os compostos de fórmula D, onde R_a, R_b, R₁, R₂ e R₃ são como indi-

cados na Tabela 4 abaixo.

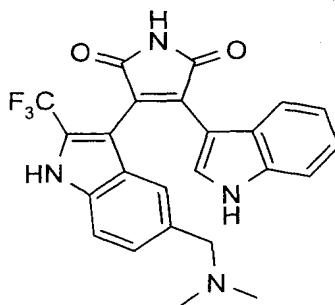


D

Tabela 4

	R ₃	R ₁	R ₂	R _a	R _b	MS
28.	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 400
29.	H	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 386
30.	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 400
31.	CH ₃	H	CH ₃	H	H	MH ⁺ 386
32.	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 400
33.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 414
34.	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 400
35.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 414
36.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 400

Exemplo 37: 3-(5-Dimetilaminometil-2-trifluormetil-1H-indol-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



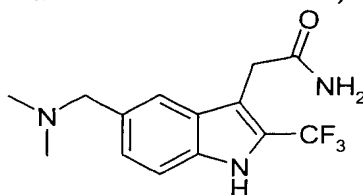
5

A uma solução de 2-(5-dimetilaminometil-2-trifluormetil-1H-indol-3-il)-acetamida (59,2 mg, 0,198 mmol) e éster metílico do ácido (1H-indol-3-il)-oxo-acético (60,3 mg, 0,297 mmol) em THF anidro (4,0 mL) é adicionada, gota a gota, uma solução a 1 M de *t*-BuOK em THF (0,898 mL), sob uma atmosfera de argônio, a 0 °C, seguida pela adição de DMF (1,0 mL). A

10 mistura de reação vermelho-escura resultante é agitada por 1 h na

temperatura ambiente, diluída com EtOAc, lavada com uma solução aquosa saturada de NH_4Cl e lavada com salmoura. A camada aquosa é extraída com EtOAc e as fases orgânicas combinadas são secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em pressão reduzida para proporcionar um sólido vermelho. O produto bruto é dissolvido em DMF (1,0 mL), o DBU (300 μL) é adicionado, e a solução assim obtida é aquecida por 5 min. a 100 °C. Após esfriamento, a mistura de reação é diluída com EtOAc e lavada com salmoura. A camada aquosa é extraída com EtOAc e as fases orgânicas combinadas são secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em pressão reduzida para proporcionar um sólido vermelho. A purificação por cromatografia em coluna instantânea (sílica-gel, EtOAc / ácido acético / água 8 : 1 : 1) proporciona o composto do título como um sólido laranja (11 mg, 0,024 mmol, 12 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , 298 K): δ = 12,54 (bs, 1H), 11,78 (bs, 1H), 11,06 (bs, 1H), 7,95 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,51 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,10 (sistema AB: δA = 3,24 (d, J_{AB} = -12,4 Hz, 1H), δB = 2,97 (d, J_{AB} = -12,4 Hz, 1H), 1,70 (s, 6H). MS (ES^+): 453 ($\text{M}(\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2)+\text{H})^+$.

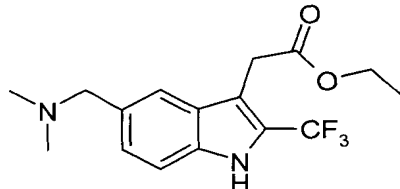
2-(5-Dimetilaminometil-2-trifluormetil-1H-indol-3-il)-acetamida



Uma solução de éster etílico do ácido (5-dimetilaminometil-2-trifluormetil-1H-indol-3-il)-acético (200 mg, 0,609 mmol) em uma mistura de metanol (5 mL) e amônia líquida (30 mL) é agitada por 6 dias, em uma autoclave, a 80 °C. Após evaporação cuidadosa da amônia, o solvente restante é evaporado *in vacuo* para proporcionar o composto do título como um sólido vermelho (182 mg, 0,609 mmol, 100 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , 298 K): δ = 12,18 (bs, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (bs, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (bs, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,62 (s, 6H). MS (ES^+): 248 ($\text{M}(\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3)+\text{H})^+$. MS (ES^+): 300

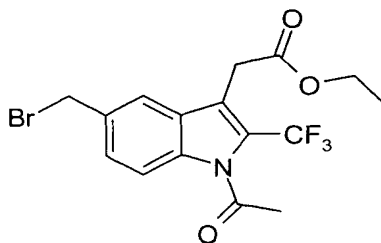
$(M(C_{14}H_{16}F_3N_3O)+H)^+$.

Éster etílico do ácido (5-dimetilaminometil-2-trifluormetil-1H-indol-3-il)-acético



A uma solução de éster etílico do ácido (1-acetil-5-bromometil-2-trifluormetil-1H-indol-3-il)-acético (378 mg, 0,93 mmol) em THF (16,0 mL) é
 5 adicionada uma solução a 33 % de dimetilamina em etanol (8,0 mL). A mistura de reação resultante é agitada por 15 h na temperatura ambiente, seguida por remoção dos voláteis *in vacuo*. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna instantânea (sílica-gel, CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1) para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo (303 mg, 0,92
 10 mmol, 99 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 12,31 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,64 (s, 6H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 329 (M(C₁₆H₁₉F₃N₂O₂)+H)⁺.

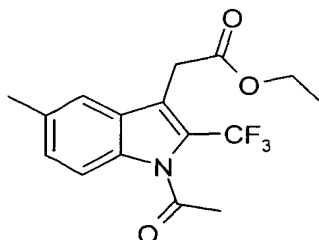
Éster etílico do ácido (1-acetil-5-bromometil-2-trifluormetil-1H-indol-3-il)-acético
 15 *acético*



Uma mistura de éster etílico do ácido (1-acetil-5-metil-2-trifluormetil-1H-indol-3-il)-acético (3,25 g, 9,94 mmols), AIBN (408 mg, 2,49 mmols) e *N*-bromossuccinimida (1,77 g, 9,94 mmols) em tetraclorometano (50 mL) é aquecida para 80 °C por 2 h. Após esfriamento até a temperatura
 20 ambiente, a mistura de reação é filtrada e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto é purificado por cromatografia em coluna instantânea (sílica-gel, ciclo-hexano / EtOAc 9 : 1) para proporcionar o composto do título como um sólido amarelo (2,44 g, 6,02 mmols, 61 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7,88 (s, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H),

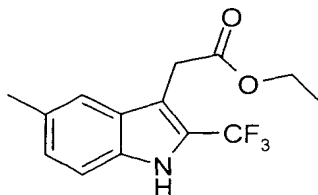
4,62 (s, 2H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (ES⁺): 423 (M(C₁₆H₁₅⁷⁹BrF₃NO₃)+H₂O)⁺.

Éster etílico do ácido (1-acetil-5-metil-2-trifluormetil-1H-indol-3-il)-acético



A uma solução de éster etílico do ácido (5-metil-2-trifluormetil-1H-indol-3-il)-acético (4,90 g, 17,2 mmols) em DMF (25 mL) é adicionada uma suspensão de NaH a 60 % em óleo mineral (824 mg, 20,6 mmols). A mistura de reação é agitada por 1 h na temperatura ambiente. Após esfriamento para 0 °C, o cloreto de acetila (1,84 mL, 25,8 mmols) é adicionado, gota a gota. A mistura de reação resultante é agitada por 1 h na temperatura ambiente, finalizada com uma solução saturada aquosa de NH₄Cl e dividida entre a água e o EtOAc. As camadas são separadas e a fase aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em pressão reduzida para proporcionar um óleo marrom. A purificação por cromatografia em coluna instantânea (sílica-gel, ciclo-hexano / EtOAc 95 : 5) proporciona o composto do título como um sólido amarelo (2,89 g, 8,83 mmols, 51 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K): $\delta = 7,75$ (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,91 (q, $J = 2,2$ Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (ES⁺): 345 (M(C₁₆H₁₆F₃NO₃)+H₂O)⁺.

Éster etílico do ácido (5-metil-2-trifluormetil-1H-indol-3-il)-acético



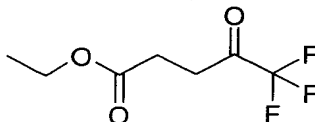
Uma mistura de éster etílico do ácido 5,5,5-trifluor-4-oxo-pentanóico (6,00 g, 30,3 mmols) e cloridrato de p-tolilidrazina (4,80 g, 30,3 mmols) em etanol (25 mL) é esfriada para 0 °C. A solução é saturada com

gás HCl e aquecida ao refluxo por 18 h, sob uma atmosfera de argônio. Após esfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação é concentrada por evaporação rotativa. O resíduo é dividido entre uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e o EtOAc. As camadas são separadas e a

5 fase aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em pressão reduzida para proporcionar um óleo marrom. A purificação por cromatografia em coluna instantânea (sílica-gel, gradiente de ciclo-hexano / EtOAc 10 : 0 a 9 : 1) proporciona o composto do título como

10 cristais laranjas (5,14 g, 18,0 mmols, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 12,17 (bs, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,25 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 286 (M(C₁₄H₁₄F₃NO₂)+H)⁺.

Éster etílico do ácido 5,5,5-trifluór-4-oxo-pentanóico

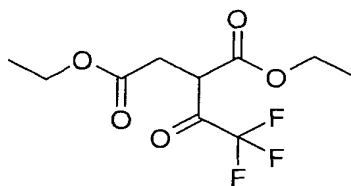


15 Em um frasco de fundo redondo, com um gargalo, equipado com um topo de destilação e resfriador, uma mistura de éster dietílico do ácido 2-(2,2,2-trifluór-acetil)-succínico (54,6 g, 202 mmols) e ácido borônico (12,5 g, 202 mmols) é aquecida para 170 °C. O aquecimento é continuado por 4 h, durante cujo tempo o etanol é gradualmente destilado à medida que ele é

20 formado. Após esfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação é vertida sobre gelo e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas em pressão reduzida para proporcionar um óleo marrom. O produto bruto é purificado por destilação (60 °C, 1 x 10⁶ mPa (10 mbar)) para

25 proporcionar o composto do título como um líquido incolor (17,3 g, 87,3 mmols, 43 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,45 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 199 (M(C₇H₉F₃O₃)+H)⁺.

Éster dietílico do ácido 2-(2,2,2-trifluór-acetil)-succínico



Sob uma atmosfera de argônio, o éster etílico do ácido trifluoracético (107 mL, 899 mmols) é adicionado, gota a gota, durante 30 min., a uma suspensão a 60 % de NaH em óleo mineral (22,6 g, 940 mmols). A suspensão branca resultante é aquecida para 60 °C e o éster etílico do ácido succínico (62,0 mL, 370 mmols) é adicionado, gota a gota, durante 5 h. A mistura de reação é aquecida por 18 h a 65 °C, esfriada até a temperatura ambiente e cuidadosamente adicionada a uma mistura de gelo (130 mg) e uma solução aquosa a 6 M de H₂SO₄ (200 mL). A solução marrom-escura é extraída duas vezes com TBME e as fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas em pressão reduzida para proporcionar um óleo marrom. O produto bruto é purificado por destilação bulbo a bulbo (100-120 °C, 1 x 10⁵ mPa (1 mbar)) para proporcionar o composto do título como um líquido amarelo-claro (77,9 g, 288 mmols, 78 %). MS (ES⁺): 271 (M(C₁₀H₁₃F₃O₅)+H)⁺.

Seguindo os procedimentos do Exemplo 37, podem ser obtidos os compostos de fórmula E, em que R_a, R_b, R_c, R₁, R₂, R₃ e R₄ são como indicados na Tabela 5 abaixo.

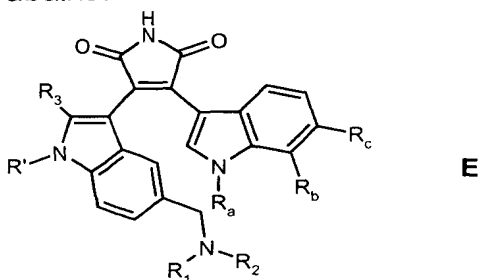
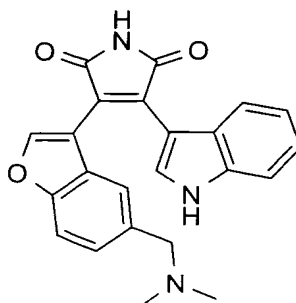


Tabela 5

	R ₃	R'	R ₁	R ₂	R _a	R _b	R _c	MS
38.	H	H	H	H	CH ₃	H	H	MH ⁺ 371
39.	H	H	H	H	H	H	H	MH ⁺ 357
40.	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 385
41.	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 399

	R ₃	R'	R ₁	R ₂	R _a	R _b	R _c	MS
42.	CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	MH ⁺ 467
43.	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 413
44.	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	MH ⁺ 413
45.	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	MH ⁺ 413
46.	CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 467
47.	CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	MH ⁺ 467
48.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H	H	MH ⁺ 431
49.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ F	H	CH ₃	H	MH ⁺ 431
50.	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	MH ⁺ 399
51.	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 399
52.	CF ₃	H	H	-CHCH ₂ CH ₂ -	H	H	CH ₃	MH ⁺ 479
53.	CF ₃	H	H	-CHCH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	H	MH ⁺ 479
54.	CF ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	MH ⁺ 453
55.	CF ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 453
56.	CF ₃	H	H	CH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	MH ⁺ 493
57.	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	MH ⁺ 471
58.	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 457
59.	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 471
60.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 427
61.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	MH ⁺ 427

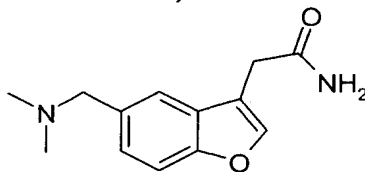
Exemplo 62: 3-(5-Dimetilaminometil-benzofuran-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



A uma solução de 2-(5-dimetilaminometil-benzofuran-3-il)-acetamida (91 mg, 0,39 mmol) e éster metílico do ácido (1H-indol-3-il)-oxo-
 5 acético (119 mg, 0,59 mmol) em THF anidro (5,0 mL) é adicionada, gota a

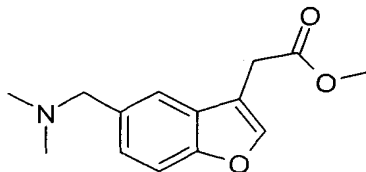
gota, uma solução a 1 M de *t*-BuOK em THF (1,6 ml), sob uma atmosfera de argônio, a 0 °C. A mistura de reação vermelho-escuro resultante é agitada por 5 min. a 0 °C e 30 min. em temperatura ambiente, seguida por divisão entre salmoura e EtOAc. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em pressão reduzida para proporcionar um sólido laranja. A purificação por cromatografia em coluna instantânea (sílica-gel, EtOAc / ácido acético / água 7 : 1 : 1) proporciona o composto do título como um sólido laranja (91,4 mg, 0,237 mmol, 63 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ = 11,90 (bs, 1H), 11,06 (bs, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 2,98 (s, 2H), 1,69 (s, 6H). MS (ES⁺): 386 (M(C₂₃H₁₉N₃O₃)+H)⁺.

15 *2-(5-Dimetilaminometil-benzofuran-3-il)-acetamida*



Uma solução de éster metílico do ácido (5-dimetilaminometil-benzofuran-3-il)-acético (170 mg, 0,69 mmol) em uma mistura de metanol (15 mL) e amônia líquida (15 mL) é agitada por 2 dias, em uma autoclave, a 60 °C. Após evaporação cuidadosa da amônia, o solvente restante é evaporado *in vacuo* para proporcionar o composto do título como um óleo amarelo (160 mg, 0,69 mmol, 100 %). MS (ES⁺): 233 (M(C₁₃H₁₆N₂O₂)+H)⁺.

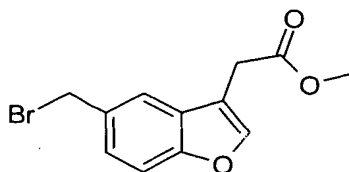
Éster metílico do ácido (5-dimetilaminometil-benzofuran-3-il)-acético



A uma solução de éster metílico do ácido (5-bromometil-benzofuran-3-il)-acético (198 mg, 0,70 mmol) em THF (4,0 mL) é adicionada uma solução a 5,6 M de dimetilamina em etanol (1,0 mL). A mistura de rea-

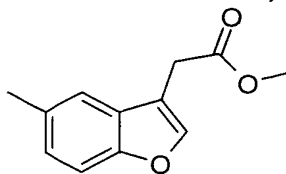
ção resultante é agitada por 2 h na temperatura ambiente, filtrada através de um microfiltro (25 μm) e o filtrado concentrado em pressão reduzida para proporcionar o composto do título como um óleo amarelo (170 mg, 0,69 mmol, 98 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,24 (s, 3H). MS (ES^+): 248 ($\text{M}(\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3)+\text{H})^+$.

Éster metílico do ácido (5-bromometil-benzofuran-3-il)-acético



A uma solução de éster metílico do ácido (5-metil-benzofuran-3-il)-acético (3,1 g, 15,0 mmols) em tetraclorometano (200 mL) é adicionada a *N*-bromossuccinimida (2,80 g, 15,0 mmols). A mistura de reação é aquecida para 45 °C por 1,5 h, sob irradiação simultânea por uma lâmpada de UV de 300 W. A mistura de reação é filtrada e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto é purificado por cromatografia em coluna instantânea (sílica-gel, ciclo-hexano / EtOAc 98 : 2) para proporcionar o composto do título como cristais amarelos (0,67 g, 2,37 mmols, 16 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 7,68 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 2H).

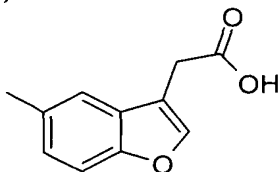
Éster metílico do ácido (5-metil-benzofuran-3-il)-acético



O ácido (5-metil-benzofuran-3-il)-acético (8,9 g, 47,0 mmols) é suspenso em uma solução a 1,25 M de HCl em metanol (200 mL) e a mistura de reação resultante é aquecida por 2 h no refluxo. Após evaporação dos voláteis através da evaporação rotativa, o resíduo é purificado por cromatografia em coluna instantânea (sílica-gel, ciclo-hexano / EtOAc 98 : 2) para proporcionar o composto do título como um óleo incolor (8,80 g, 41,3 mmols, 92 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 7,61 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,3

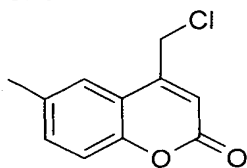
Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

Ácido (5-metil-benzofuran-3-il)-acético



A 4-clorometil-6-metil-cromen-2-ona (10,4 g, 50,0 mmols) é suspensa em uma solução aquosa a 1,0 M de NaOH (400 mL). A mistura de reação é aquecida sob refluxo por 30 min., até que uma solução clara seja obtida. A mistura de reação é esfriada em um banho de gelo e cuidadosamente neutralizada com uma solução aquosa a 2 M de HCl (200 mL). Adiciona-se mais de uma solução aquosa a 2 M de HCl até que um precipitado branco se formasse (pH < 5). O precipitado é coletado através de filtração por sucção, lavado com uma pequena quantidade de uma solução aquosa a 1 M de HCl e secado *in vacuo* a 50 °C para proporcionar o composto do título como um pó branco (9,94 g, 47 mmols, 94 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): $\delta = 7,63$ (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

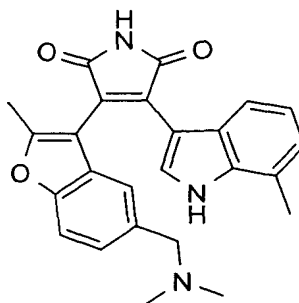
4-Clorometil-6-metil-cromen-2-ona



A uma mistura de 4-metilfenol (21,6 g, 200 mmols) e éster etílico do ácido 4-cloro-3-oxo-butírico (32,9 g, 200 mmols) é adicionada, gota a gota, durante 30 min, a 0 °C, uma mistura de ácido sulfúrico concentrado (180 mL) e água (60 mL). A solução clara resultante é agitada por 18 h em temperatura ambiente, durante cujo tempo forma-se um precipitado branco. A mistura de reação é vertida sobre gelo moído (1 kg) e o precipitado formado é coletado, lavado com água e secado *in vacuo* a 50 °C para produzir o composto do título como um pó branco (35,8 g, 172 mmols, 86 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): $\delta = 7,45$ (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J =$

8,6 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 2,46 (s, 3H).

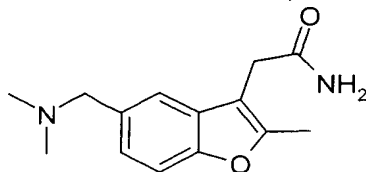
Exemplo 63: 3-(5-Dimetilaminometil-2-metil-benzofuran-3-il)-4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



A uma solução de 2-(5-dimetilaminometil-2-metil-benzofuran-3-il)-acetamida (111 mg, 0,406 mmol) e éster metílico do ácido (7-metil-1H-indol-3-il)-oxo-acético (132 mg, 0,608 mmol) em THF anidro (4,0 mL) é adicionada, gota a gota, uma solução a 1 M de *t*-BuOK em THF (2,0 ml), a 0 °C, sob uma atmosfera de argônio. A mistura de reação vermelho-escura resultante é agitada por 1 h, a 0 °C, diluída com EtOAc, lavada com solução aquosa saturada de NH₄Cl e lavada com salmoura. As fases aquosas combinadas são extraídas com EtOAc e as fases orgânicas combinadas são secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em pressão reduzida para proporcionar um sólido laranja. A purificação por cromatografia em coluna instantânea (sílica-gel, EtOAc / ácido acético / água 7 : 1 : 1) proporciona o composto do título como um sólido laranja (122 mg, 0,295 mmol, 73 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ = 11,88 (bs, 1H), 11,07 (bs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,50 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,40-3,16 (m, 2H), 2,40 (s, 2H), 2,12 (s, 2H), 1,84 (s, 6H). MS (ES⁺): 414 (M(C₂₅H₂₃N₃O₃)+H)⁺.

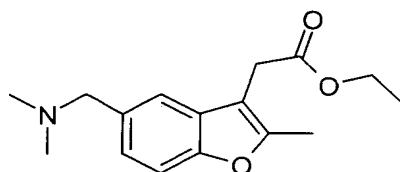
2-(5-Dimetilaminometil-2-metil-benzofuran-3-il)-acetamida



Uma solução de éster etílico do ácido (5-dimetilaminometil-2-metil-benzofuran-3-il)-acético (744 mg, 2,70 mmols) em uma mistura de me-

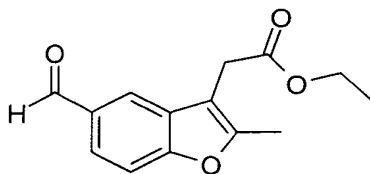
tanol (5 mL) e amônia líquida (40 mL) é agitada por 3 dias, em uma autoclave, a 70 °C. Após evaporação cuidadosa da amônia, o solvente restante é evaporado *in vacuo* para proporcionar o composto do título como um sólido bege (662 mg, 2,42 mmols, 90 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ = 7,48 (bs, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,93 (bs, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,15 (s, 6H). MS (ES⁺): 247 (M(C₁₆H₁₄O₄)+H)⁺.

Éster etílico do ácido (5-dimetilaminometil-2-metil-benzofuran-3-il)-acético



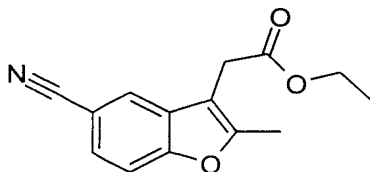
A uma solução de éster etílico do ácido (5-formil-2-metil-benzofuran-3-il)-acético (1,00 g, 4,06 mmols) em etanol anidro (25 mL) é adicionada uma solução a 5 M de dimetilamina em etanol (4,1 mL). A mistura de reação resultante é agitada por 18 h, em temperatura ambiente. O ácido acético (1,4 mL) e o NaBH₃CN (279 mg, 4,22 mmols) são adicionados e a mistura de reação resultante é aquecida a 50 °C por 4 h. Após esfriamento até a temperatura ambiente, os solventes são removidos por evaporação rotativa. O resíduo é absorvido em água, basificado (pH = 8) com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraído duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas *in vacuo*. O produto bruto é purificado por cromatografia em coluna instantânea (sílica-gel, gradiente de diclorometano / metanol 10 : 0 até 9 : 1) para proporcionar o composto do título como um óleo incolor (744 mg, 2,70 mmols, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7,39 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,14 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 276 (M(C₁₆H₂₁NO₃)+H)⁺.

Éster etílico do ácido (5-formil-2-metil-benzofuran-3-il)-acético



Uma mistura de éster etílico do ácido (5-ciano-2-metil-benzofuran-3-il)-acético (4,31 g, 17,7 mmols), NaPH₂O₂·H₂O (14,99 g, 141 mmols) e níquel Raney (3,06 g, 35,4 mmols) em uma mistura de água (50 mL), ácido acético (50 mL) e piridina (100 mL), é aquecida por 2 h a 100 °C, sob uma atmosfera de argônio. Após esfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação é filtrada sobre HyFlo e o filtrado concentrado por evaporação rotativa. O resíduo é dividido entre a água e o TBME, as camadas são separadas e a fase aquosa é extraída com TBME. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com uma solução aquosa a 1 M de HCl, uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura. Após secagem sobre Na₂SO₄ e evaporação do solvente *in vacuo*, o produto bruto é obtido como um óleo marrom. A purificação adicional por cromatografia em coluna instantânea (sílica-gel, gradiente de ciclo-hexano / EtOAc 100 : 0 até 6 : 1) proporciona o composto do título como cristais incolores (2,59 g, 10,5 mmols, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 10,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 247 (M(C₁₄H₁₄O₄)+H)⁺.

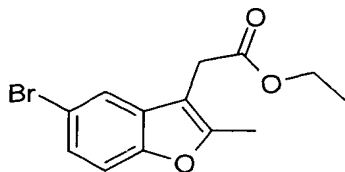
Éster etílico do ácido (5-ciano-2-metil-benzofuran-3-il)-acético



Uma mistura de éster etílico do ácido (5-bromo-2-metil-benzofuran-3-il)-acético (6,8 g, 22,9 mmols) e CuCN (3,1 g, 34,3 mmols) em DMF anidra (20 mL) é aquecida por 16 h ao refluxo (165 °C), sob uma atmosfera de argônio. Após esfriamento até a temperatura ambiente, uma solução de NaCN (5,8 g, 114 mmols) em água (30 mL) é adicionada. A mistura de reação é dividida entre a água e o tolueno, as camadas são separadas e a fase aquosa é extraída com tolueno. As camadas orgânicas combinadas

são lavadas com uma solução aquosa a 10 % de NaCN e salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas em pressão reduzida para proporcionar o composto do título como um sólido marrom (4,31 g, 17,7 mmols, 77 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7,82 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 244 (M(C₁₄H₁₃NO₃)+H)⁺.

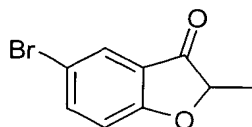
Éster etílico do ácido (5-bromo-2-metil-benzofuran-3-il)-acético



Uma mistura de 5-bromo-2-metil-benzofuran-3-ona (6,8 g, 29,9 mmols) e éster etílico do ácido (trifenil-fosfanilideno)-acético (17,4 g, 44,9 mmols) em tolueno anidro é aquecida por 40 h, a 120 °C, sob uma atmosfera de argônio. Após esfriamento até a temperatura ambiente, os voláteis são removidos por evaporação rotativa. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna instantânea (sílica-gel, gradiente de ciclo-hexano / EtOAc 100 : 0 até 90 : 10) para proporcionar uma mistura de dois produtos regioisoméricos.

A mistura de produtos (7,1 g, 31,3 mmols) é dissolvida em uma solução a 1,25 M de HCl em etanol e aquecida ao refluxo por 1 h. Após esfriamento até a temperatura ambiente, o solvente é removido por evaporação rotativa para produzir o composto do título como um óleo amarelo-claro (6,9 g, 23,2 mmols, 78 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31-7,22 (m, 2H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 297 (M(C₁₃H₁₃⁷⁹BrO₃)+H)⁺.

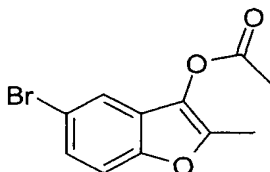
5-Bromo-2-metil-benzofuran-3-ona



Uma suspensão de éster 5-bromo-2-metil-benzofuran-3-ílico do ácido acético (18,9 g, 70,4 mmols) em metanol (232 mL) e uma solução aquosa a 1 M de HCl (44 mL) é aquecida sob refluxo (75 °C), por 7 h. Após esfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação é concentrada

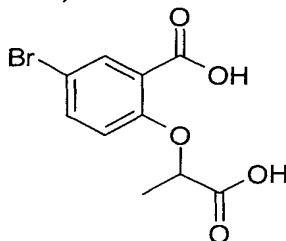
por evaporação rotativa. O resíduo é diluído com água e extraído três vezes com éter dietílico. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em pressão reduzida para proporcionar o composto do título como um óleo amarelo (14,7 g, 64,7 mmols, 92 %). MS (ES^+): 227 ($\text{M}(\text{C}_9\text{H}_7^{79}\text{BrO}_2)+\text{H})^+$.

Éster 5-bromo-2-metil-benzofuran-3-ílico do ácido acético



Uma mistura de ácido 5-bromo-2-(1-carbóxi-etóxi)-benzoico (31,2 g, 108 mmols), anidrido acético (216 mL) e acetato de sódio anidro (21,8 g, 266 mmols) é aquecida sob refluxo (150 °C), por 4 h. Após esfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação é cuidadosamente finalizada com água gelada (500 mL). Um precipitado branco é formado, o qual é coletado através de filtração por sucção, completamente lavado com água e secado *in vacuo* a 45 °C, para proporcionar o composto do título como um pó branco (19,0 g, 70,6 mmols, 65 %). MS (ES^+): 269 ($\text{M}(\text{C}_{11}\text{H}_9^{79}\text{BrO}_3)+\text{H})^+$.

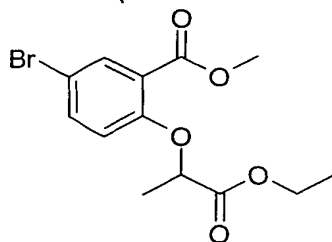
Ácido 5-bromo-2-(1-carbóxi-etóxi)-benzoico



Uma solução de éster metílico do ácido 5-bromo-2-(1-etoxycarbonil-etóxi)-benzoico (41,1 g, 124 mmols), em uma mistura de THF (250 mL), MeOH (250 mL) e uma solução aquosa a 5 M de NaOH (300 mL), é aquecida sob refluxo (85 °C) por 16 h. Após esfriamento até a temperatura ambiente, a suspensão resultante é concentrada por evaporação rotativa. O resíduo é dissolvido em água e acidificado com uma solução concentrada aquosa de HCl, sob esfriamento com gelo. A fase aquosa é extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com

salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas em pressão reduzida para proporcionar o composto do título como um sólido bege (31,5 g, 109 mmols, 88 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , 298 K): δ = 13,04 (bs, 2H), 7,72 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,90 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H). MS (ES^+): 289 ($\text{M}(\text{C}_{10}\text{H}_9^{79}\text{BrO}_5)+\text{H})^+$.

Éster metílico do ácido 5-bromo-2-(1-etoxicarbonil-etóxi)-benzóico



Uma mistura de éster metílico do ácido 5-bromo-2-hidróxi-benzóico (25,0 g, 103 mmols), éster etílico do ácido 2-bromo-propiónico (18,6 g, 103 mmols) e carbonato de potássio (50,2 g, 360 mmols), em acetona (500 mL), é aquecida sob refluxo, por 24 h. A mistura de reação é filtrada, e o filtrado concentrado por evaporação rotativa. O resíduo é dissolvido em diclorometano e lavado duas vezes com água. A camada orgânica é secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada em pressão reduzida para proporcionar o composto do título como um óleo incolor (34,1 g, 103 mmols, 100 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 7,91 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,71 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES^+): 331 ($\text{M}(\text{C}_{13}\text{H}_{15}^{79}\text{BrO}_5)+\text{H})^+$.

Seguindo os procedimentos dos Exemplos 62 e 63, podem ser obtidos os compostos de fórmula F, onde R_a , R_b , R_c , R_1 , R_2 , e R_3 são como indicados na Tabela 6 abaixo.

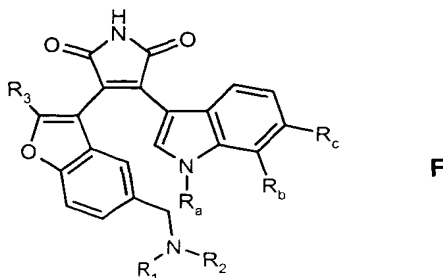


Tabela 6

	R ₃	R ₁	R ₂	R _a	R _b	R _c	MS
64.	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 386
65.	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	MH ⁺ 400
66.	H	H	-CHCH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	H	MH ⁺ 412
67.	H	H	-CHCH ₂ CH ₂ -	H	CH ₃	H	MH ⁺ 412
68.	H	H	-CHCH ₂ CH ₂ -	H	H	CH ₃	MH ⁺ 412
69.	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 386
70.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 414
71.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	MH ⁺ 414

Os compostos da invenção, isto é, de fórmula (I), na forma livre ou na forma de sal farmacologicamente aceitável, exibem propriedades farmacológicas valiosas, por exemplo, inibição da atividade da Cinase Protéica C (PKC), por exemplo, das isoformas da PKC como α , β , δ , ϵ , η ou θ , em particular as isoformas α e β .

Em uma outra modalidade da invenção, os compostos da invenção, isto é de fórmula (I), na forma livre ou na forma de sal farmacologicamente aceitável, inibem a ativação e a proliferação das células T, por exemplo, por inibição da produção por células T ou citocinas, por exemplo, a IL-2, por inibição da resposta proliferativa das células T às citocinas, por exemplo, a IL-2, por exemplo, como indicado nos testes in vitro e in vivo, e são, portanto, indicados para terapia.

A. In vitro

15 1. Ensaio com a Cinase Protéica C

Os compostos da invenção são testados quanto à sua atividade sobre diferentes isoformas da PKC de acordo com o seguinte método. O ensaio é efetuado em uma placa de microtítulo de 384 poços, branca com fundo claro, com superfície de não-ligação. A mistura de reação (25 μ l) contém 1,5 μ M de um substrato receptor de tridecapeptídeo que imita a pseudo sequência de substrato da PKC α com a substituição de Ala $\rightarrow$ Ser, 10 μ M de 33 P-ATP, 10 mM de Mg(NO₃)₂, 0,2 mM de CaCl₂, PKC em uma concentração de proteína variando de 25 a 400 ng/ml (dependendo do isótipo usa-

do), vesículas de lipídios (contendo 30 mol% de fosfatidilserina, 5 mol% de DAG e 65 mol% de fosfatidilcolina) em uma concentração final de lipídio de 0,5 mM, em 20 mM de tampão de Tris-HCl pH 7,4 + 0,1% de BSA. A incubação é efetuada por 60 min, na temperatura ambiente. A reação é interrompida por adição de 50 µl de mistura de interrupção (100 mM de EDTA, 200 µM de ATP, 0,1% de Triton X-100, 0,375 mg/poço de glóbulos de SPA revestidos com estreptavidina em solução salina tamponada com fosfato s/ Ca, Mg. Após 10 min de incubação em temperatura ambiente, a suspensão é girada por 10 min a 300g. A radioatividade incorporada é medida em um contador Trilux por 1 min. A medição de IC₅₀ é efetuada sobre uma base de rotina por incubação de uma diluição em série de inibidor em concentrações variando entre 1 a 1000 µM. Os valores de IC₅₀ são calculados a partir do gráfico por adaptação da curva com o software XL fit®.

2. Ensaio com a Cinase Protéica C θ

A PKCθ recombinante humana é usada sob as condições de ensaio como descritas acima. Neste ensaio, os compostos da invenção inibem a PKC θ com uma IC₅₀ ≤ 1 µM.

3. Ensaio com a Cinase Protéica Cα

A PKCα recombinante humana é obtida da Oxford Biomedical Research e é usada sob as condições de ensaio como descritas na Seção A.1 acima. Neste ensaio, os compostos da invenção inibem a PKCα com uma IC₅₀ ≤ 1 µM. Por exemplo, o composto do exemplo 6 inibe a PKCα com uma IC₅₀ de 1,4 nM; o composto do exemplo 51 com uma IC₅₀ de 0,3 nM.

4. Ensaio com a Cinase Protéica Cβ1

A PKCβ1 recombinante humana é obtida da Oxford Biomedical Research e é usada sob as condições de ensaio como descritas na Seção A.1 acima. Neste ensaio, os compostos da invenção inibem a PKCβ1 com uma IC₅₀ ≤ 1 µM. Por exemplo, o composto do exemplo 24 inibe a PKCβ1 com uma IC₅₀ de 18,2 nM; o composto do exemplo 47 com uma IC₅₀ de 0,9 nM.

5. Ensaio com a Cinase Protéica Cδ

A PKCδ recombinante humana é obtida da Oxford Biomedical

Research e é usada sob as condições de ensaio como descritas na Seção A.1 acima. Neste ensaio, os compostos da invenção inibem a PKC δ com uma IC₅₀ $\leq$ 1 μ M.

6. Ensaio com a Cinase Protéica C ϵ

- 5 A PKC ϵ recombinante humana é obtida da Oxford Biomedical Research e é usada sob as condições de ensaio como descritas na Seção A.1 acima. Neste ensaio, os compostos de fórmulas (I), (II) e (III) inibem a PKC ϵ com uma IC₅₀ $\leq$ 1 μ M.

7. Ensaio com a Cinase Protéica C η

- 10 A PKC η recombinante humana é obtida da PanVera e é usada sob as condições de ensaio como descritas na Seção A.1 acima. Neste ensaio, os compostos da invenção inibem a PKC η com uma IC₅₀ $\leq$ 1 μ M.

8. Ensaio de coestimulação da CD28

- 15 O ensaio é efetuado com as células Jurkat transfectadas com uma construção humana de gene promotor/relator de interleucina-2, conforme descrito por Baumann G e outros em Transplant Proc. 1992:24:43-8, o gene relator de β -galactosidase sendo substituído pelo gene de luciferase (de Wet J., e outros, Mol. Cell Biol. 1987, 7(2), 725-737). As células são estimuladas por anticorpos acoplados à fase sólida ou miristato acetato de phorbol (PMA) e o do ionóforo de Ca⁺⁺ ionomicina como se segue. Para o estímulo mediado pelo anticorpo, as placas de microtítulo Microlite TM1 (Dynatech) são revestidas com 3 μ g/ml de anticorpos anti-IgG Fc de camundongo em cabra (Jackson) em 55 μ l de solução salina tamponada com fosfato (PBS) por poço, por três horas, na TA. As placas são bloqueadas após a remoção dos anticorpos por incubação com 2% de soro albumina bovina (BSA) em PBS (300 μ l por poço), por 2 horas, na TA. Após lavar três vezes com 300 μ l de PBS por poço, 10 ng/ml de anticorpos antirreceptores de células T (WT31, Becton & Dickinson) e 300 ng/ml de anticorpos anti-CD28 (15E8) em 50 μ l de 2% de BSA/PBS são adicionados como anticorpos estimuladores e incubados durante a noite a 4°C. Finalmente, as placas são lavadas três vezes com 300 μ l de PBS por poço. Sete diluições em série de três vezes dos compostos de teste, em duplicatas, em meio de ensaio (RPMI

1640/10% de soro de bezerro fetal (FCS) contendo 50 μM de 2-mercaptoetanol, 100 unidades/ml de penicilina e 100 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomicina) são preparadas em placas separadas, misturadas com as células Jurkat transfectadas (clone K22 290_H23) e incubadas por 30 minutos a 37°C em 5% de CO_2 . 100 μl desta mistura contendo 1×10^5 células são então transferidos para as placas de ensaio revestidas com anticorpo. Em paralelo, 100 μl são incubados com 40 ng/ml de PMA e 2 μM de ionomicina. Após incubação por 5,5 horas a 37°C, em 5% de CO_2 , o nível de luciferase é determinado por medição de bioluminescência. As placas são centrifugadas por 10 min a 500 g e o sobrenadante é removido por batidas leves. O tampão de lise contendo 25 mM de Trisfosfato, pH 7,8, 2 mM de DTT, 2 mM de ácido 1,2-diaminociclo-hexano-N,N,N',N-tetraacético, 10 % (v/v) de glicerol e 1 % (v/v) de Triton X-100 é adicionado (20 μl por poço). As placas são incubadas na TA por 10 minutos, sob agitação constante. A atividade da luciferase é avaliada com uma leitora de bioluminescência (Labsystem, Helsinki, Finlândia) após adição automática de 50 μl por poço de tampão de reação de luciferase contendo 20 mM de Tricina, 1,07 mM de $(\text{MgCO}_3)_4\text{Mg}(\text{OH})_2 \times 5\text{H}_2\text{O}$, 2,67 mM de MgSO_4 , 0,1 mM de EDTA, 33,3 mM de DTT, 270 μM de coenzima A, 470 μM de luciferina (Chemie Brunschwig AG), 530 μM de ATP, pH 7,8. O tempo de retardo é 0,5 segundo, o tempo de medição total é 1 ou 2 segundos. Os valores de controles baixos são unidades de luz a partir das células estimuladas por antirreceptores de células T ou por PMA, os controles altos são a partir de células estimuladas por antirreceptores de células T/anti-CD28 ou por PMA/ionomicina sem nenhuma amostra de teste. Os controles baixos são subtraídos de todos os valores. A inibição obtida na presença de um composto de teste é calculada como a porcentagem de inibição do controle alto. A concentração de compostos de teste que resulta em inibição de 50% (IC_{50}) é determinada a partir das curvas de respostas às doses. Neste ensaio, os compostos da invenção inibem as células Jurkat estimuladas por antirreceptores de células T/anti-CD28 e por PMA/ionomicina com uma $\text{IC}_{50} \leq 1 \mu\text{M}$.

9. Reação de Linfócitos Mistos (MLR) Alogênicos

A MLR bidirecional é efetuada de acordo com procedimentos padrão (J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279 e Meo T. e outros, Immunological Methods, Nova York, Academic Press, 1979, 227-39). Resumidamente, as células do baço de camundongos CBA e BALB/c ($1,6 \times 10^5$ células a partir de cada cepa por poço em placas de microtítulo de cultura de tecido de fundo plano, $3,2 \times 10^5$ no total) são incubadas em meio RPMI contendo 10% de FCS, 100 U/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomicina (Gibco BRL, Basel, Suíça), 50 μ M de 2-mercaptoetanol (Fluka, Buchs, Suíça) e compostos diluídos em série. São efetuadas sete etapas de diluição de três vezes em duplicatas por composto de teste. Após quatro dias de incubação, 1 μ Ci de 3 H-timidina é adicionado. As células são coletadas após um período de incubação adicional de cinco horas, e a 3 H-timidina incorporada é determinada de acordo com procedimentos padrão. Os valores de base (controle baixo) da MLR são a proliferação das células de BALB/c sozinhas. Os controles baixos são subtraídos de todos os valores. Os controles altos sem nenhuma amostra são adotados como 100% de proliferação. A porcentagem de inibição pelas amostras é calculada, e as concentrações requeridas para 50% de inibição (valores de IC_{50}) são determinadas.

Resultados

Os compostos da invenção podem exibir tipicamente uma seletividade de aproximadamente 10 vezes, também tipicamente aproximadamente 20 vezes, e normalmente aproximadamente 100 vezes para as isoformas da PKC α e β , e opcionalmente θ , sobre uma ou mais das outras isoformas da PKC, por exemplo, sobre uma ou mais das isoformas da PKC selecionadas a partir de δ , ϵ , e η , tipicamente sobre a isoforma da PKC δ , também tipicamente sobre as isoformas da PKC ϵ e η e geralmente sobre as isoformas da PKC δ , ϵ e η .

A seletividade para as isoformas da PKC α , β ou θ sobre uma ou mais das outras isoformas da PKC pode ser determinada comparando-se a IC_{50} do composto para a PKC α , β ou θ com a IC_{50} do composto para as outras isoformas da PKC, por exemplo, θ , ϵ , η . A dita seletividade pode ser determinada calculando-se a razão de IC_{50} do composto para as isoformas da

PKC δ , ε ou η para a IC_{50} do composto para a PKC α , β ou θ . Os valores de IC_{50} podem ser obtidos, por exemplo, de acordo com o ensaio da PKC descrito abaixo.

Tipicamente, os compostos da invenção podem exibir um valor de IC_{50} para as PKCs α e β , e opcionalmente θ , de $\leq 1 \mu M$, preferivelmente ≤ 100 nM, mais preferivelmente ≤ 50 nM, ainda mais preferivelmente ≤ 25 nM no ensaio mencionado acima.

B. In vivo

Transplante de coração de rato

Combinação de cepas usada: Lewis Macho (haplótipo RT¹) e BN (haplótipo RT¹). Os animais são anestesiados usando isoflurano de inalação. Após a heparinização do rato doador através da veia cava inferior abdominal com exsanguinação simultânea via a aorta, o tórax é aberto e o coração rapidamente esfriado. A aorta é ligada e dividida distal até o primeiro ramo e o tronco braquiocéfálico é dividido na primeira bifurcação. A artéria pulmonar esquerda é ligada e dividida e o lado direito dividido, porém deixado aberto. Todos os outros vasos são dissecados livres, ligados e divididos e o coração do doador é removido para solução salina com gelo.

O receptor é preparado por dissecação e fixação cruzada com grampo da aorta abdominal infrarrenal e a veia cava. O enxerto é implantado com anastomoses terminais-laterais, usando sutura de monofilamentos 10/0, entre o tronco braquiocéfálico do doador e a aorta do receptor e a artéria pulmonar direita do doador à veia cava do receptor. Os grampos são removidos, o enxerto amarrado de modo retroabdominal, os conteúdos abdominais lavados com solução salina quente e o animal é fechado e deixado recuperar-se sob uma lâmpada de aquecimento. A sobrevivência do enxerto é monitorada por palpação diária do coração do doador que pulsa através da parede abdominal. A rejeição é considerada estar completa quando o batimento cardíaco interrompe. São obtidos aumentos na sobrevivência do enxerto nos animais tratados com um composto da invenção administrado oralmente em uma dose diária de 1 a 30 mg/kg bid.

Modelo de Enxerto v. Hospedeiro

As células do baço (2×10^7) dos ratos Wistar/F são injetadas subcutaneamente na pata posterior direita dos ratos híbridos (Wistar/F x Fischer 344)F. A pata esquerda é deixada não-tratada. Os animais são tratados com os compostos de teste em 4 dias consecutivos (0 a 3). Os linfonodos poplíteos são removidos no dia 7, e as diferenças de pesos entre dois linfonodos correspondentes são determinadas. Os resultados são expressos como a inibição do aumento de linfonodos (dada em por cento) comparando as diferenças de pesos dos linfonodos nos grupos experimentais com a diferença de peso entre os linfonodos correspondentes de um grupo de animais deixados não-tratados com um composto de teste.

Os compostos da invenção são, portanto, úteis no tratamento e/ou na prevenção de doenças ou distúrbios mediados por linfócitos T e/ou PKC, por exemplo, rejeição aguda ou crônica de alo- ou xenoenxertos de órgãos ou tecidos, doenças do enxerto versus hospedeiro, aterosclerose, oclusão vascular devida à lesão vascular, tais como angioplastia, reestenose, obesidade, síndrome X, tolerância prejudicada à glicose, síndrome do ovário policístico, hipertensão, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças do SNC, tais como doença de Alzheimer ou esclerose lateral amiotrófica, câncer, doenças infecciosas, tais como AIDS, choque séptico ou síndrome da angústia respiratória de adulto, isquemia/lesão por perfusão, por exemplo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, isquemia do intestino, insuficiência renal ou choque hemorrágico, ou choque traumático, por exemplo, lesão traumática do cérebro. Os compostos da invenção são também úteis no tratamento e/ou na prevenção de doenças ou distúrbios inflamatórios agudos ou crônicos ou doenças autoimunes mediadas por células T, por exemplo, artrite reumatoide, osteoartrite, lupo eritematoso sistêmico, tireoidite de Hashimoto, esclerose múltipla, miastenia grave, diabetes tipo I ou II e os distúrbios associados a ela, doenças respiratórias, tais como asma ou lesão inflamatória do pulmão, lesão inflamatória do fígado, lesão inflamatória glomerular, manifestações cutâneas de distúrbios ou doenças imunologicamente mediadas, doenças inflamatórias ou hiperproliferativas da pele (tais como psoríase, dermatite atópica, dermatite de contato

alérgica, dermatite de contato irritante e adicionalmente dermatites eczematosas, dermatite seborreica), doenças inflamatórias do olho, por exemplo, síndrome de Sjogren, ceratoconjuntivite ou uveíte, doença inflamatória do intestino, doença de Crohn ou colite ulcerativa. Para os usos acima mencionados, a dosagem requerida obviamente variará dependendo do modo de administração, da condição particular a ser tratada e do efeito desejado. Em geral, resultados satisfatórios são indicados serem obtidos sistemicamente em dosagens diárias de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg/kg de peso do corpo. Uma dosagem diária indicada no mamífero maior, por exemplo, os seres humanos, está na faixa de cerca de 0,5 mg a cerca de 2000 mg, convenientemente administrada, por exemplo, em doses divididas até quatro vezes ao dia ou na forma de retardo.

Os compostos da invenção são também úteis no tratamento e/ou na prevenção de doenças e distúrbios cardiovasculares, por exemplo, hipertensão, isquemia cardiovascular, ou para melhorar a função cardíaca após isquemia.

Os compostos da invenção são também úteis no tratamento e/ou na prevenção de doenças e distúrbios oculares, por exemplo, que envolvam inflamação e neovascularização.

Os compostos da invenção podem ser administrados por qualquer rota convencional, em particular de modo enteral, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsulas, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções ou suspensões injetáveis, topicamente, por exemplo, na forma de loções, géis, unguentos ou cremes, ou em uma forma nasal ou de um supositório. As composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção, na forma livre ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em associação com pelo menos um veículo ou diluente farmacêutico aceitável podem ser manufaturadas no modo convencional, por mistura com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. As formas de dosagens de unidades para a administração oral contêm, por exemplo, de cerca de 0,1 mg a cerca de 500 mg de substância ativa.

A administração tópica é, por exemplo, à pele. Uma forma adicional de administração tópica é ao olho.

Os compostos da invenção podem ser administrados na forma livre ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, conforme indicado acima. Tais sais podem ser preparados no modo convencional e exibem a mesma ordem de atividade que os compostos livres.

De acordo com o precedente, a presente invenção adicionalmente proporciona:

1.1 Um método para prevenir ou tratar distúrbios ou doenças mediadas por linfócitos T e/ou PKC, por exemplo, tais como indicadas acima, em um paciente que necessita de tal tratamento, método este que compreende administrar ao dito paciente uma quantidade efetiva de um composto da invenção, por exemplo, um inibidor seletivo das PKCs α e β , e opcionalmente θ , ou um sal farmaceuticamente aceitável dele.

1.2 Um método para prevenir ou tratar rejeição ao transplante aguda ou crônica ou doenças inflamatórias ou autoimunes mediadas por células T, por exemplo, como indicadas acima, em um paciente que necessita de tal tratamento, método este que compreende administrar ao dito paciente uma quantidade efetiva de um composto da invenção, por exemplo, um inibidor seletivo das PKCs α e β , e opcionalmente θ , ou um sal farmaceuticamente aceitável dele.

1.3 Um método para prevenir ou tratar doenças e distúrbios cardiovasculares, por exemplo, hipertensão, isquemia cardiovascular, ou para melhorar a função cardíaca após isquemia; em um paciente que necessita de tal tratamento, método este que compreende administrar ao dito paciente uma quantidade efetiva de um composto da invenção, por exemplo, um inibidor seletivo das PKCs α e β , e opcionalmente θ , ou um sal farmaceuticamente aceitável dele.

1.4 Um método para prevenir ou tratar doenças e distúrbios oculares, por exemplo, que envolvam inflamação e neovascularização, por exemplo, como indicados acima, em um paciente que necessita de tal tratamento, método este que compreende administrar ao dito paciente uma quan-

tidade efetiva de um composto da invenção, por exemplo, um inibidor seletivo das PKCs α e β , e opcionalmente θ , ou um sal farmaceuticamente aceitável dele.

2. Um composto da invenção, por exemplo, um inibidor seletivo das PKCs α e β , e opcionalmente θ , na forma livre ou em uma forma de sal farmaceuticamente aceitável, para uso como uma substância farmacêutica, por exemplo, em quaisquer dos métodos como indicados em 1.1 a 1.4 acima.

3. Uma composição farmacêutica, por exemplo, para uso em quaisquer dos métodos como em 1.1 a 1.4 acima mencionados, compreendendo um composto da invenção, por exemplo, um inibidor seletivo das PKCs α e β , e opcionalmente θ , na forma livre ou forma de sal farmaceuticamente aceitável, em associação a um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável para ele.

4. Um composto da invenção, por exemplo, um inibidor seletivo das PKCs α e β , e opcionalmente θ , ou um sal farmaceuticamente aceitável dele, para uso na preparação de uma composição farmacêutica para uso em quaisquer dos métodos como em 1.1 a 1.4 acima mencionados.

Os compostos da invenção podem ser administrados como o ingrediente ativo único ou junto com outros fármacos em regimes de imunomodulação ou outros agentes anti-inflamatórios, por exemplo, para o tratamento ou a prevenção de rejeição aguda ou crônica ao alo- ou ao xenoenxerto ou distúrbios inflamatórios ou autoimunes. Por exemplo, eles podem ser usados em combinação com ciclosporinas, ou ascomicinas ou seus análogos ou derivados imunossuppressores, por exemplo, ciclosporina A, ISA Tx247, FK-506, ABT-281, ASM 981; um inibidor de mTOR, por exemplo, rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, CCI779, ABT578, ou um rapálogo, por exemplo, AP23573, AP23464, AP23675, AP23841, TAFA-93, biolimus 7 ou biolimus 9 etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; um agonista de receptor de EDG tendo propriedades orientadoras de linfócitos de aceleração, por exemplo FTY 720 ou um análogo dele; leflunomida ou seus análogos; mizoribina; ácido micofenólico ou um sal dele, por exemplo,

sal sódico; micofenolato mofetil; 15-desoxispergualina ou seus análogos; anticorpos monoclonais imunossupressores, por exemplo, anticorpos monoclonais para receptores de leucócitos, por exemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD 11a/CD18, CD7, CD25, CD 27, B7, CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB ou seus ligantes, por exemplo CD154; ou outros compostos imunomoduladores, por exemplo, uma molécula ligante recombinante tendo pelo menos uma porção do domínio extracelular de CTLA4 ou um seu mutante, por exemplo, pelo menos uma porção extracelular de CTLA4 ou um seu mutante unido a uma sequência de proteína que não seja de CTLA4, por exemplo, CTLA4Ig (por exemplo, designada ATCC 68629) ou um seu mutante, por exemplo, LEA29Y, ou outros inibidores de moléculas de adesão, por exemplo, mAbs ou inibidores de baixo peso molecular incluindo os antagonistas de LFA-1, os antagonistas de Selectina e os antagonistas de VLA-4. Os compostos da invenção podem também ser administrados juntamente com um fármaco antiproliferativo, por exemplo, um fármaco quimioterapêutico, por exemplo, conforme usado no tratamento de câncer, incluindo, porém não limitado aos inibidores da aromatase, antiestrogênios, inibidores da topoisomerase I, inibidores da topoisomerase II, agentes ativos de microtúbulos, agentes alquilantes, inibidores da histona deacetilase, inibidores da farnesil transferase, inibidores da COX-2, inibidores da MMP, inibidores de mTOR, antimetabólitos neoplásticos, compostos de platina, compostos que diminuem a atividade da cinase protéica e adicionalmente compostos antiangiogênicos, agonistas de gonadorelina, antian-drogênios, bengamidas, bisfosfonatos, anticorpos antiproliferativos e temozolomida, ou com um fármaco antidiabético, um secretagogo de insulina ou intensificador da secreção de insulina, por exemplo, uma sulfonil ureia, por exemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetoexamida, 4-cloro-N-[(1-pirolidinilamino)carbonil]-benzensulfonamida (glicopiramida), glibenclamida (gliburida), gliclazida, 1-butil-3-metanililureia, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, gli-hexamida, glimidina, glipinamida, fembutamida ou tolliciclamida, um derivado de agente insulino-trópico oral, por exemplo, um intensificador de insulina de curta ação, por

exemplo, meglitinida, repaglinida, um derivado de ácido fenil acético, por exemplo, nateglinida, um inibidor da DPP IV, por exemplo, dicloridrato de 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino}acetil-(2S)-ciano-pirrolidina, LAF237, GLP-1 ou um análogo de agonista de GLP-1, ou um sensibilizador de insulina, por exemplo, um agonista de receptor ativado proliferador de peroxissoma γ (PPAR γ), por exemplo uma glitazona, um tipo que não seja glitazona, tal como um análogo de N-(2-benzoilfenil)-L-tirosina, por exemplo, GI-262570, ou uma oxolidinadiona, por exemplo, JTT501, um agonista duplo de PPAR γ /PPAR α , por exemplo, DRF-554158, NC-2100 ou NN-622, um agonista de receptor de retinoide X ou um rexinoide, por exemplo, ácido 2-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftil)-ciclopropil]-piridina-5-carboxílico, ácido 4-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftil)-2-carbonil]-benzóico, ácido 9-cis retinóico ou um análogo, derivado ou um sal farmaceuticamente aceitável dele, em terapia de diabetes.

De acordo com o precedente, a presente invenção proporciona em um aspecto ainda adicional:

5. Um método como definido acima compreendendo a coadministração, por exemplo, concomitantemente ou em sequência, de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um inibidor da PKC ou da ativação e da proliferação de células T, por exemplo, um composto da invenção, na forma livre ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável, e uma segunda substância de fármaco, a dita segunda substância de fármaco sendo um fármaco imunossupressor, imunomodulador, anti-inflamatório, antiproliferativo ou antidiabético, por exemplo, conforme indicado acima.

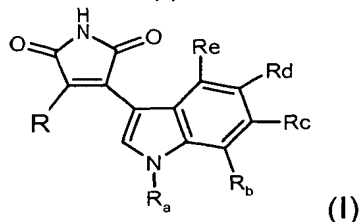
6. Uma combinação terapêutica, por exemplo, um kit, compreendendo a) um inibidor da PKC ou da ativação e da proliferação de células T, por exemplo, um composto da invenção, na forma livre ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável, e b) pelo menos um segundo agente selecionado a partir de um fármaco imunossupressor, imunomodulador, anti-inflamatório, antiproliferativo e antidiabético. O componente a) e o componente b) podem ser usados concomitantemente ou em sequência. O kit pode compreender instruções para a sua administração.

Onde um inibidor da PKC ou da ativação e da proliferação das células T, por exemplo, um composto da invenção, por exemplo, um inibidor seletivo das PKCs α e β , e opcionalmente θ , for administrado em conjunção com outra terapia imunossupressora/imunomoduladora, anti-inflamatória, antiproliferativa ou antidiabética, por exemplo, para prevenir ou tratar a rejeição aguda ou crônica ao enxerto ou os distúrbios inflamatórios ou autoimunes, como acima especificados, as dosagens do composto imunossupressor, imunomodulador, anti-inflamatório, antiproliferativo ou antidiabético coadministrado obviamente variarão dependendo do tipo de cofármaco empregado, por exemplo, se ele é um esteroide ou uma ciclosporina, do fármaco específico empregado, da condição que está sendo tratada e assim por diante.

Os compostos da invenção, isto é, de fórmula (I), têm um perfil farmacocinético interessante e atividades *in vitro* e *in vivo* interessantes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I)



em que

R_a é hidrogênio ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída;

5 R_b é hidrogênio; halogênio; CN; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por OH, halogênio, C_{1-6} alcóxi, NH_2 , NHC_{1-6} alquila, ou $N(C_{1-6}alquila)_2$; C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído; ou cadeia de C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituída; em que o dito substituinte opcional sobre o dito C_{1-6} alcóxi e/ou a dita cadeia de C_{1-6} alcóxi é selecionado a partir de OH, ha-

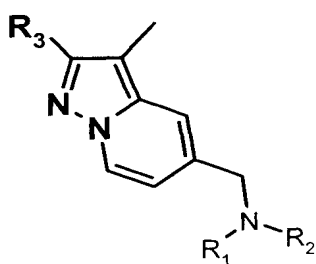
10 logênio, NH_2 , NHC_{1-6} alquila, $N(C_{1-6}alquila)_2$, C_{1-6} alcóxi, C_{3-8} cicloalquila e resíduo heterocíclico;

R_c é hidrogênio; halogênio; CN; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída; C_{1-6} alcóxi opcionalmente substituído; o dito substituinte opcional sendo selecionado a partir de OH, halogênio, NH_2 , NHC_{1-6} alquila, $N(C_{1-6}alquila)_2$, C_{1-6} alcóxi, C_{3-8} cicloalquila e resíduo heterocíclico;

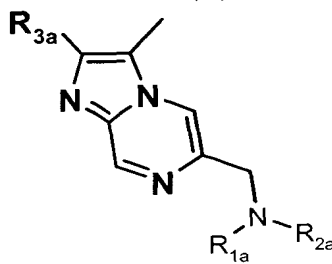
15

cada um de R_d e R_e , independentemente, é hidrogênio; halogênio; CN; C_{1-6} alquila opcionalmente substituída; o dito substituinte opcional sendo selecionado a partir de OH, halogênio, NH_2 , NHC_{1-6} alquila, $N(C_{1-6}alquila)_2$, C_{1-6} alcóxi, C_{3-8} cicloalquila e resíduo heterocíclico;

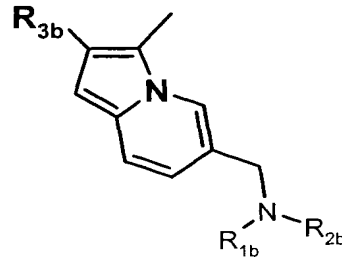
20 R é um radical de fórmula (a), (b), (c), (d), (e) ou (f);



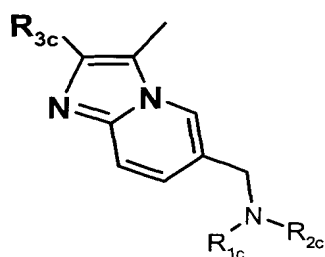
(a)



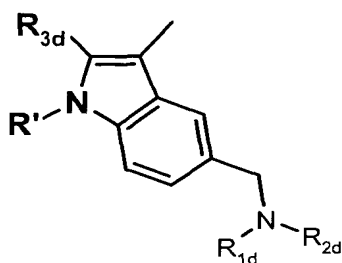
(b)



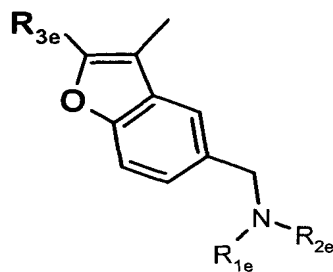
(c)



(d)



(e)



(f)

onde

5 cada um de R_1 , R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , R_{1e} , R_2 , R_{2a} , R_{2b} , R_{2c} , R_{2d} , e R_{2e} , independentemente, é hidrogênio; C_{1-6} alquila opcionalmente interrompida por um átomo de oxigênio e/ou opcionalmente substituída por OH, C_{1-6} alcóxi, NH_2 , NHC_{1-4} alquila, $N(C_{1-4}alquila)_2$, C_{3-8} cicloalquila ou resíduo heterocíclico; C_{3-8} cicloalquila; ou halo C_{1-6} alquila;

10 ou R_1 e R_2 , R_{1a} e R_{2a} , R_{1b} e R_{2b} , R_{1c} e R_{2c} , R_{1d} e R_{2d} , ou R_{1e} e R_{2e} , respectivamente, formam, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, um resíduo heterocíclico;

cada um de R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_{3c} , R_{3d} , e R_{3e} , independentemente, é hidrogênio; halogênio; CN; NO_2 ; C_{1-6} alquila; halo C_{1-6} alquila;

15 R' é hidrogênio; C_{1-6} alquila; halo- C_{1-6} alquila; CH_2-C_{1-5} alquila, a C_{1-5} alquila sendo opcionalmente substituída por OH, C_{1-6} alcóxi, NH_2 , NHC_{1-6} alquila, ou $N(C_{1-6}alquila)_2$;

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

20 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_a é hidrogênio ou C_{1-6} alquila, preferivelmente hidrogênio ou metila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_b é hidrogênio; C_{1-6} alquila; halo- C_{1-6} alquila; C_{1-6} alcóxi não-substituído ou substituído por halogênio; cadeia de C_{1-6} alcóxi não-substituída ou substituída por halogênio.

25 4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_b é hidrogênio ou metila.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_c é hi-

drogênio ou C₁₋₆alquila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_d é hidrogênio ou C₁₋₆alquila.

5 7. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_e é hidrogênio.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que R é um radical de fórmula (a); ou em que R é um radical de fórmula (d); ou em que R é um radical de fórmula (e).

10 9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que R é um radical de fórmula (a), (b), (c), (d), ou (f).

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, na prevenção ou no tratamento de distúrbios ou doenças mediadas por linfócitos T e/ou PKC.

15 11. Composto de acordo com a reivindicação anterior em que os ditos distúrbios ou doenças mediadas por linfócitos T e/ou PKC é a rejeição aguda ou crônica de alo- ou xenoenxertos de órgãos ou tecidos, as doenças do enxerto versus hospedeiro, a aterosclerose, a oclusão vascular devida à lesão vascular, tal como a angioplastia, a reestenose, a obesidade, a síndrome X, a tolerância prejudicada à glicose, a síndrome do ovário policístico, 20 a hipertensão, a insuficiência cardíaca, a doença pulmonar obstrutiva crônica, as doenças do SNC, tais como a doença de Alzheimer ou a esclerose lateral amiotrófica, o câncer, as doenças infecciosas, tais como a AIDS, o choque séptico ou a síndrome da angústia respiratória de adulto, a isquemia/lesão por reperfusão, por exemplo, o infarto do miocárdio, o acidente vascular cerebral, a isquemia do intestino, a insuficiência renal ou o choque hemorrágico, ou o choque traumático, por exemplo, a lesão traumática do cérebro. 25

12. Método para prevenir ou tratar rejeição aguda ou crônica ao transplante ou doenças inflamatórias ou autoimunes mediadas por células T 30 em um paciente que necessita de tal tratamento, método este que compreende administrar ao dito paciente uma quantidade efetiva de um composto como definido na reivindicação 1.

13. Composição farmacêutica compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações anteriores, na forma livre ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável, em associação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável para ele.

5 14. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações anteriores, na manufatura de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de uma doença mediada por linfócitos T e/ou PKC.

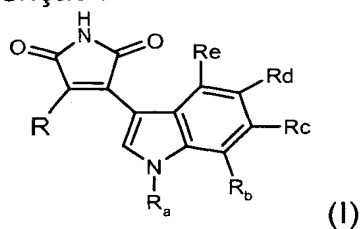
10 15. Combinação terapêutica, por exemplo, um kit, compreendendo a) um inibidor da PKC ou da ativação e da proliferação de células T, por exemplo, um composto como definido em qualquer uma das reivindicações anteriores, na forma livre ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável, e b) pelo menos um segundo agente selecionado a partir de um fármaco imunossupressor, imunomodulador, anti-inflamatório, antiproliferativo e anti-diabético.

15 16. Combinação terapêutica como definido na reivindicação 14, em que o componente a) e o componente b) podem ser usados concomitantemente ou em sequência.

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE INDOLILMALEIMIDA".

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



em que R significa um outro resíduo heterocíclico e em que **R_a**, **R_b**, **R_c**, **R_d** e

5 **R_e** são como definidos no relatório descritivo, processos para a sua produção, seus usos, em particular no transplante, e composições farmacêuticas que os contêm.