

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.01.30	(73) Titular(es): SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD. 35, HIGASHI SOTOBORI-CHO, HIGASHI-KU NAGOYA-SHI, AICHI 461-8631 JP
(30) Prioridade(s): 2003.01.31 JP 2003023077	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.11.16	
(45) Data e BPI da concessão: 2016.06.08 178/2016	(72) Inventor(es): TAKUJI KAKIGAMI JP MITSURU OKA JP NORIYASU KATOH JP MASAHIRO YOSHIDA JP MASAHIRO SHIRAI JP
	(74) Mandatário: FERNANDO ANTÓNIO FERREIRA MAGNO AV. 5 DE OUTUBRO, Nº 146, 7º ANDAR 1050-061 LISBOA PT

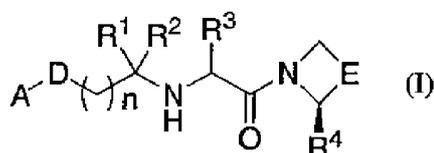
(54) Epígrafe: **CIANOPIRROLIDINAS ÚTEIS PARA O TRATAMENTO ENTRE OUTRAS DE SÍNDROME METABÓLICA**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO TEM POR OBJETIVO PROPORCIONAR UM INIBIDOR DE DIPEPTIDIL-PEPTIDASE IV QUE É SATISFATÓRIO NO QUE SE REFERE A ATIVIDADE, ESTABILIDADE E SEGURANÇA E POSSUI UMA EXCELENTE AÇÃO COMO AGENTE FARMACÊUTICO. A INVENÇÃO É DIRIGIDA A UM COMPOSTO REPRESENTADO PELA FÓRMULA GERAL SEGUINTE OU UM SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, ONDE R1 E R2 REPRESENTAM CADA UM HIDROGÉNIO, UM GRUPO ALQUILO C1-6 OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO, OU C_5COOR NO QUAL R5 REPRESENTA HIDROGÉNIO OU UM GRUPO ALQUILO C1-6 OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO, OU R1 E R2, EM CONJUNTO COM UM ÁTOMO DE CARBONO AO QUAL ESTÃO LIGADOS, REPRESENTAM UM GRUPO CICLOALQUILO DE 3 A 6 MEMBROS, R3 REPRESENTA HIDROGÉNIO OU UM GRUPO ARILO C6-10 OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO, R4 REPRESENTA UM HIDROGÉNIO OU UM GRUPO CIANO, D REPRESENTA C_6CONR -, -CO- OU C_6NR CO-, R6 REPRESENTA HIDROGÉNIO OU UM GRUPO ALQUILO C1-6 OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO, E REPRESENTA $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-}$ NO QUAL M É UM INTEIRO DE 1 A 3, $\text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{-}$ OU $\text{-SCH}_2\text{-}$, N É UM INTEIRO DE 0 A 3, E A REPRESENTA UM GRUPO HETEROCÍCLICO BICÍCLICO OU UM GRUPO HIDROCARBONETO BICÍCLICO OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDOS.

RESUMO**"Cianopirrolidinas úteis para o tratamento entre outras de síndrome metabólica"**

A invenção tem por objetivo proporcionar um inibidor de dipeptidil-peptidase IV que é satisfatório no que se refere a atividade, estabilidade e segurança e possui uma excelente ação como agente farmacêutico. A invenção é dirigida a um composto representado pela fórmula geral seguinte ou um seu sal farmacêuticamente aceitável:



onde R^1 e R^2 representam cada um hidrogénio, um grupo alquilo C1-6 opcionalmente substituído, ou $-COOR^5$ no qual R^5 representa hidrogénio ou um grupo alquilo C1-6 opcionalmente substituído, ou R^1 e R^2 , em conjunto com um átomo de carbono ao qual estão ligados, representam um grupo cicloalquilo de 3 a 6 membros, R^3 representa hidrogénio ou um grupo arilo C6-10 opcionalmente substituído, R^4 representa um hidrogénio ou um grupo ciano, D representa $-CONR^6-$, $-CO-$ ou $-NR^6CO-$, R^6 representa hidrogénio ou um grupo alquilo C1-6 opcionalmente substituído, E representa $-(CH_2)_m-$ no qual m é um inteiro de 1 a 3, $-CH_2OCH_2-$ ou $-SCH_2-$, n é um inteiro de 0 a 3, e A representa um grupo heterocíclico bicíclico ou um grupo hidrocarboneto bicíclico opcionalmente substituídos.

DESCRIÇÃO

"Cianopirrolidinas úteis para o tratamento entre outras de síndrome metabólica"

Campo técnico

A presente invenção refere-se a um composto que tem um efeito inibidor excelente de dipeptidil-peptidase IV (daqui em diante designada abreviadamente por DPP-IV) e é útil para tratamento e prevenção de diabetes de tipo 2, tratamento ou prevenção das suas complicações relacionadas, ou tratamento de outra condição patológica associada a DPP-IV, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Técnica anterior

A DPP-IV é um tipo de serina-protease que hidrolisa um dipéptido Xaa-Pro ou Xaa-Ala (Xaa pode ser qualquer aminoácido) especificamente a partir da extremidade N de uma cadeia de polipéptido. O papel de DPP-IV (também denominada CD26) *in vivo* e a relação desta enzima com doenças não estão completamente elucidados, mas existem muitos relatos sobre eles. Em particular, recentemente tem sido dada atenção ao papel de DPP-IV como uma enzima participante na inativação do péptido 1 semelhante ao glucagon (daqui em diante designado abreviadamente por GLP-1).

O GLP-1 é uma hormona de péptido que, sem induzir secreção de insulina por ele próprio, tem uma ação de aumento da secreção de insulina induzida por glucose. Por conseguinte, é de esperar a sua melhoria da secreção de insulina dependendo do nível de glucose no sangue com menor possibilidade de hipoglicémia. Adicionalmente, existe também um relato sugerindo que o GLP-1 tem uma ação de supressão do apetite. Contudo, o GLP-1 é clivado rapidamente por DPP-IV, pelo que o próprio GLP-1 dificilmente é aplicável como medicamento. Por conseguinte, têm sido examinados análogos de péptido de GLP-1, mas quaisquer destes análogos são injeções, e não preparações para administração oral.

Nestas circunstâncias, foi antecipada a inibição da enzima de clivagem DPP-IV de modo a prevenir a degradação de GLP-1 melhorando por isso a atividade de GLP-1. Isto envolve administrar oralmente um inibidor de DPP-IV mantendo desse modo intacta a concentração de GLP-1 *in vivo* para prevenir e tratar a diabetes, particularmente diabetes de tipo 2, pela ação de GLP-1. É também de esperar que este método de tratamento tenha um efeito de prevenção ou tratamento de outras doenças induzidas ou desenvolvidas por tolerância à glucose diminuída, por exemplo, hiperglicemia (hiperglicemia pós-prandial), hiperinsulinemia, complicações diabéticas (doenças renais, neuropatia), metabolismo anormal de lípidos, obesidade. Adicionalmente, é também de esperar o seu efeito na prevenção ou tratamento de doenças que se espera serem aliviadas por melhoria da inibição da ingestão de alimentos de GLP-1, por exemplo, bulimia, obesidade.

Por outro lado, a ação relatada de DPP-IV inclui adicionalmente clivagem de neuropéptidos, ativação de células T, adesão de células tumorais metastáticas ao endotélio e invasão de linfócitos pelo vírus VIH. Em relação à DPP-IV constatou-se e é conhecido que o caráter positivo de DPP-IV está aumentado em células T de sangue periférico de pacientes com reumatismo e que a atividade de DPP-IV está elevada na urina de pacientes com nefrite. Por conseguinte, é de esperar que uma substância inibindo DPP-IV tenha um efeito de prevenção ou tratamento de doenças autoimunes (por exemplo, artrite, artrite reumatoide), osteoporose, síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), rejeição de órgãos e tecidos transplantados.

Também já foram apresentados pedidos de patente referentes a inibidores de DPP-IV. Os pedidos WO02/51836, WO01/96295, US20020193390, US6011155 e a Publicação Nacional de Pedido de Patente Japonesa N.º 9-509921 divulgam derivados de 2-cianopirrolidina, e o pedido WO97/40832 divulga derivados de aminoacil-tiazolidida. O pedido WO 03/037327 divulga derivados de pirrolidina N-substituídos como inibidores de DPP-IV. Para além do grupo de compostos descrito acima, o Annual Report in Medicinal Chemistry, Vol. 36, págs. 191-200 (2001) relata derivados de péptido tais como derivados de aminoacil-pirrolidida, derivados de dipéptido-fosfonato, derivados de dipéptido-borato, derivados de tetra-hidroisoquinolina e

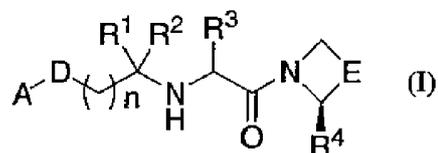
derivados de péptido cíclico, e derivados não péptido tais como derivados de N-fenilftalimida, derivados de N-fenil-homoftalimida e derivados de isoquinolina.

Divulgação da invenção

Até agora, têm sido reportados muitos inibidores de DPP-IV, mas não se pode dizer que quaisquer destes compostos sejam suficientes no que se refere a atividade inibidora, estabilidade e segurança, e não são satisfatórios como preparações farmacêuticas. Por conseguinte, existe procura para o desenvolvimento de compostos que tenham um efeito terapêutico ou profilático atribuível a uma ação inibidora de DPP-IV e sejam suficientemente satisfatórios como agentes farmacêuticos.

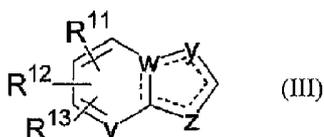
Face às circunstâncias descritas acima, os presentes inventores realizaram um estudo diligente com o propósito de desenvolverem novos inibidores de DPP-IV. Como resultado, os presentes inventores constataram que um composto representado pela fórmula geral abaixo possuindo um anel bicíclico adequadamente hidrofóbico, em particular um grupo heterocíclico bicíclico, na sua cadeia lateral tem uma potente atividade inibidora de DPP-IV, e desenvolveram o composto para aumentar adicionalmente a sua estabilidade, completando assim a presente invenção.

Isto é, a presente invenção proporciona um composto representado pela fórmula seguinte:



onde R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C1-6 opcionalmente substituído ou $-COOR^5$ no qual R^5 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C1-6 opcionalmente substituído, ou R^1 e R^2 , em conjunto com um átomo de carbono ao qual estão ligados, representam um grupo cicloalquilo de 3 a 6 membros, R^3 representa um átomo de hidrogénio, R^4 representa um átomo

de hidrogénio ou um grupo ciano, D representa $-\text{CONR}^6-\text{CO}-$ ou $-\text{NR}^6\text{CO}-$, R^6 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C1-6 opcionalmente substituído, E representa $-(\text{CH}_2)_m-$ no qual m é um inteiro de 1 a 3, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ou $-\text{SCH}_2-$, n é um inteiro de 0 a 3, e A representa um grupo heterocíclico bicíclico de sistema 6-5 representado pela fórmula geral (III)

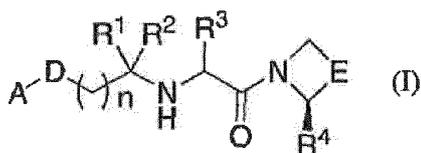


onde --- representa uma ligação simples ou dupla, (1) y representa um átomo de azoto e cada um de z, v e w representa um átomo de carbono ou (2) cada um de v, w e y representa um átomo de azoto e z representa um carbono, R^{11} , R^{12} e R^{13} podem estar substituídos em quaisquer átomos de hidrogénio no anel, são iguais ou diferentes e cada um representa 1) um átomo de hidrogénio, 2) um grupo hidroxil, 3) um grupo trifluorometil, 4) um grupo trifluoroacetil, 5) um grupo alquilo C1-6 opcionalmente substituído com grupo(s) substituinte(s) selecionado(s) de entre átomos de halogéneo, grupos oxo, grupos fenil, $-\text{OR}^{14}$ ou $-\text{OCOR}^{17}$, 6) um grupo alcoxi C1-6, ou 7) um grupo aril C6-10, R^{14} representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C1-6 ou um grupo benzil, e R^{17} representa um grupo alquilo C1-6; ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e neste fascículo um tal composto é aqui depois referido como "o composto da presente invenção".

A presente invenção proporciona também um inibidor de DPP-IV compreendendo o composto da presente invenção como ingrediente ativo. O inibidor de DPP-IV serve como agente profilático ou terapêutico para doenças cujo estado mórbido se espera aliviar por inibição da atividade de DPP-IV, por exemplo, diabetes (particularmente diabetes de tipo 2), complicações diabéticas e outras.

Melhor modo de realização da invenção

O inibidor de DPP-IV da presente invenção é descrito abaixo em maior detalhe. O composto da presente invenção é um composto representado pela fórmula seguinte:



onde R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C1-6 opcionalmente substituído ou $-\text{COOR}^5$ no qual R^5 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C1-6 opcionalmente substituído, ou R^1 e R^2 , em conjunto com um átomo de carbono ao qual estão ligados, representam um grupo cicloalquilo de 3 a 6 membros, R^3 representa um átomo de hidrogénio, R^4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo ciano, D representa $-\text{CONR}^6-$, $-\text{CO}-$ ou $-\text{NR}^6\text{CO}-$, R^6 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C1-6 opcionalmente substituído, E representa $-(\text{CH}_2)_m-$ no qual m é um inteiro de 1 a 3, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ou $-\text{SCH}_2-$, n é um inteiro de 0 a 3, ou um seu sal farmacologicamente aceitável. Cada símbolo utilizado neste fascículo é aqui depois descrito em mais detalhe.

O grupo alquilo C1-6 opcionalmente substituído significa que um átomo de hidrogénio arbitrário (ao longo deste fascículo, o termo "arbitrário" refere-se não apenas a um átomo ou grupo mas também a múltiplos átomos ou grupos) do grupo alquilo C1-6 pode estar substituído por um átomo de halogéneo (por exemplo, um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo), um grupo oxo, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo fenilo, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{OCOR}^{17}$, NHCOR^{18} , $-\text{NHS}(\text{O}_2)\text{R}^{19}$ ou $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ onde R^{14} , R^{17} , R^{18} e R^{19} cada um representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C1-6, um grupo fenilo ou um grupo benzilo, R^{15} , R^{16} , R^{20} e R^{21} são iguais ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C1-6 ou um grupo fenilo, ou R^{15} e R^{16} , ou R^{20} e R^{21} , podem estar combinados um com o outro para formar um anel alicíclico de 3 a 6 membros. Exemplos específicos do grupo alquilo C1-6 incluem grupos alquilo lineares, ramificados ou cíclicos tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, ciclobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, t-pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclo-hexilo e outros. Entre estes grupos, os grupos alquilo C1-3 são preferíveis.

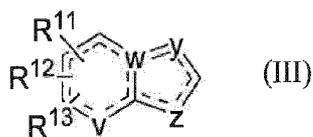
O grupo alcoxi C1-6 opcionalmente substituído significa que um átomo de hidrogénio arbitrário do grupo alcoxi C1-6 pode estar substituído por um átomo de halogéneo (por exemplo, um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo), um grupo oxo, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo fenilo, $-OR^{14}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-OCOR^{17}$, $NHCOR^{18}$, $-NHS(O_2)R^{19}$ ou $-S(O_2)NR^{20}R^{21}$ onde R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} e R^{21} têm o mesmo significado como definido acima. Exemplos específicos do grupo alcoxi C1-6 incluem grupos alcoxi lineares, ramificados ou cíclicos tais como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropoxi, butoxi, isobutoxi, s-butoxi, t-butoxi, ciclobutoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, t-pentiloxi, ciclopentiloxi, hexiloxi, ciclohexiloxi e outros. Entre estes grupos, os grupos alcoxi C1-3 são preferíveis.

Entre os compostos da presente invenção, compostos particularmente preferíveis são descritos abaixo em mais detalhe.

No que se refere à estabilidade, o composto é preferivelmente um composto onde R^1 e R^2 são preferivelmente grupos alquilo C1-6, mais preferivelmente grupos alquilo C1-3, particularmente grupos metilo. R^3 é preferivelmente um átomo de hidrogénio, e em relação à ação inibidora de DPP-IV, R^4 é preferivelmente um grupo ciano. Adicionalmente, A é preferivelmente um grupo heterocíclico bicíclico de sistema 6-5, 6-6 ou 6-7 opcionalmente substituído contendo pelo menos um heteroátomo entre os átomos de azoto, oxigénio e enxofre, em particular preferivelmente um grupo heterocíclico bicíclico de sistema 6-5 opcionalmente substituído contendo 1 a 3 átomos de azoto. Adicionalmente, D é preferivelmente $-CONH-$ ou $-CO-$, E é preferivelmente $-CH_2CH_2-$, e n é preferivelmente 1 ou 2.

Nos compostos preferíveis da fórmula geral (I), grupos bicíclicos particularmente apresentados por A conforme apresentado na reivindicação 1 são descritos abaixo em mais detalhe.

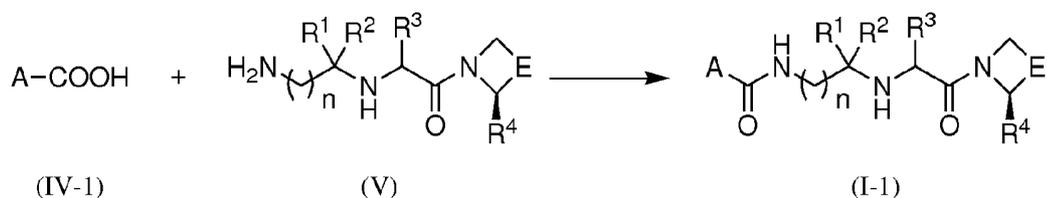
Outro grupo é o caso onde D na fórmula geral (I) é $-CONH-$, e A é um grupo heterocíclico bicíclico de sistema 6-5 representado pela fórmula seguinte:



onde --- representa uma ligação simples ou dupla, pelo menos um de y , z , v e w é um átomo de oxigénio, azoto ou enxofre, R^{11} , R^{12} e R^{13} podem estar substituídos em quaisquer átomos de hidrogénio no anel, são iguais ou diferentes e cada um representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxí, um grupo trifluorometilo, um grupo trifluoroacetilo, um grupo oxo, um grupo alquilo C1-6 opcionalmente substituído, um grupo alcoxi C1-6 opcionalmente substituído ou um grupo arilo C6-10 opcionalmente substituído. Particularmente preferível é o composto onde 1 a 3 grupos de y , z , v e w são átomos de azoto, e o restante é um átomo de carbono. Adicionalmente, o composto onde y é um átomo de azoto enquanto os restantes são átomos de carbono, ou v , w e y são átomos de azoto enquanto z é um átomo de carbono, isto é, indole ou pirazolopirimidina, é geralmente considerado mais preferível em termos de atividade, seletividade pela enzima, perfil ADME (absortividade, estabilidade metabólica, durabilidade do efeito e outros), segurança (mutagenicidade, indução de enzima metabólica, inibição de enzima metabólica, segurança para cada órgão, e outros), estabilidade do composto, e outros.

O processo para produzir o composto da presente invenção é descrito por referência aos esquemas reacionais seguintes (1 a 3).

(Esquema reacional 1)

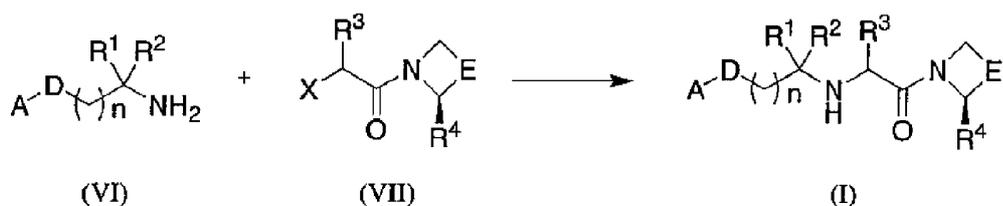


onde o composto representado pela fórmula geral (IV-1) é o composto onde um átomo de hidrogénio no anel A foi substituído por COOH, e os outros símbolos têm o mesmo significado como definido acima.

O esquema reacional 1 é um passo para obtenção de um composto representado pela fórmula geral (I-1) fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (IV-1) com um composto representado pela fórmula geral (V) ou um seu sal. Exemplos do sal do composto representado pela fórmula geral (V) incluem cloridrato, trifluoroacetato.

A reação do composto representado pela fórmula geral (IV-1) com o composto representado pela fórmula geral (V) ou um seu sal prossegue preferivelmente sob as condições de temperatura de -10 a 80°C, particularmente, de 0°C à temperatura ambiente durante 0,5 horas a 3 dias utilizando um reagente de condensação (por exemplo, diciclo-hexilcarbodi-imida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida ou o seu cloridrato, N,N'-carbonildi-imidazole ou outro) ativando o ácido carboxílico do composto representado pela fórmula geral (IV-1) sozinho ou em combinação com um aditivo (N-hidroxi-succinimida, hidroxibenzotriazole ou outro) na presença ou ausência de uma base (por exemplo, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina ou outra) num solvente adequado (por exemplo, tetra-hidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida ou outro).

(Esquema reacional 2)

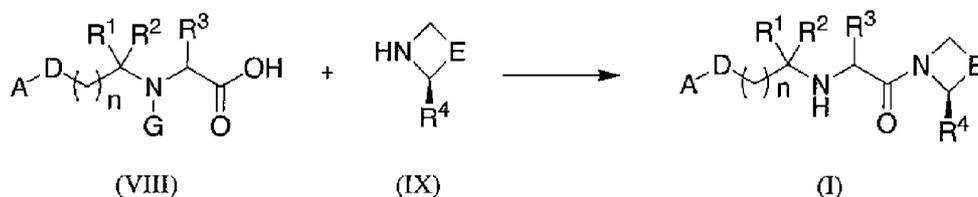


onde X representa um átomo de halogéneo, e os outros símbolos têm o mesmo significado como definido acima.

O esquema reacional 2 é um passo para obtenção de um composto representado pela fórmula geral (I) fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (VI) ou um seu sal com um composto representado pela fórmula geral (VII). Exemplos do sal do composto representado pela fórmula geral (VI) incluem cloridrato, trifluoroacetato.

A reação do composto representado pela fórmula geral (VI) ou um seu sal com o composto representado pela fórmula geral (VII) prossegue preferivelmente sob as condições de temperatura de -10 a 80°C, particularmente, de 0°C à temperatura ambiente durante 0,5 horas a 3 dias na presença ou ausência de uma base (por exemplo, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, carbonato de potássio ou outra) e de um aditivo (por exemplo, brometo de sódio, iodeto de sódio, iodeto de potássio) num solvente adequado (por exemplo, tetra-hidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, acetona ou outro).

(Esquema reacional 3)



onde G é um grupo protetor para aminoácido (por exemplo, t-butoxicarbonilo (Boc)), e os outros símbolos têm o mesmo significado como definido acima.

O esquema reacional 3 é um passo para obtenção de um composto representado pela fórmula geral (I) por desproteção de um composto obtido fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (VIII) com um composto representado pela fórmula geral (IX) ou um seu sal. Exemplos do sal do composto representado pela fórmula geral (IX) incluem cloridrato, trifluoroacetato.

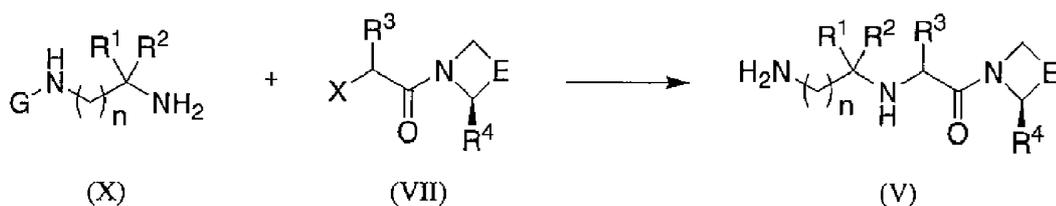
A reação de amidação prossegue preferivelmente sob as condições de temperatura de -10 a 80°C, particularmente, de 0°C à temperatura ambiente durante 0,5 horas a 3 dias utilizando um reagente de condensação (por exemplo, diciclohexilcarbodi-imida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida ou o seu cloridrato, N,N'-carbonildi-imidazole ou outro) ativando o ácido carboxílico do composto representado pela fórmula geral (VIII) sozinho ou em combinação com um aditivo (N-hidroxi-succinimida, hidroxibenzotriazole ou outro) na presença ou ausência de uma base (por exemplo, trietilamina,

4-dimetilaminopiridina ou outra) num solvente adequado (por exemplo, tetra-hidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida ou outro).

Quando o grupo protetor é por exemplo um grupo Boc, a reação de desproteção prossegue preferivelmente sob as condições de temperatura de -10 a 50°C, particularmente, de 0°C à temperatura ambiente durante 10 minutos a 24 horas utilizando um ácido tal como cloreto de hidrogénio ou ácido trifluoroacético num solvente adequado (por exemplo, 1,4-dioxano, tetra-hidrofurano ou outro).

Descrevem-se agora os processos para produção dos materiais de partida por referência aos esquemas reacionais seguintes (4 a 7).

(Esquema reacional 4)



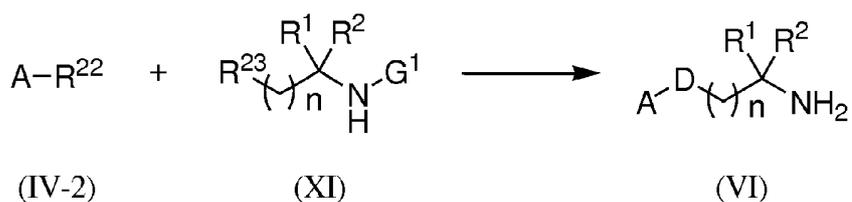
onde cada símbolo tem o mesmo significado como definido acima.

O esquema reacional 4 é um passo para obtenção do composto (V) fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (X) com um composto representado pela fórmula geral (VII) e depois desproteção do produto.

A reação do composto representado pela fórmula geral (X) com o composto representado pela fórmula geral (VII) prossegue preferivelmente sob as condições de temperatura de -10 a 80°C, particularmente, de 0°C à temperatura ambiente durante 0,5 horas a 3 dias na presença ou ausência de uma base (por exemplo, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina, carbonato de potássio ou outra) e de um aditivo (por exemplo, brometo de sódio, iodeto de sódio ou iodeto de potássio) num solvente adequado (por exemplo, tetra-hidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida, acetona ou outro).

Quando o grupo protetor é por exemplo um grupo Boc, a reação de desproteção prossegue preferivelmente sob as condições de temperatura de -10 a 50°C, particularmente, de 0°C à temperatura ambiente durante 10 minutos a 24 horas utilizando um ácido tal como cloreto de hidrogénio ou ácido trifluoroacético num solvente adequado (por exemplo, 1,4-dioxano, tetra-hidrofurano ou outro).

(Esquema reacional 5)



onde G¹ representa um grupo protetor para aminoácido (por exemplo, t-butoxicarbonilo (Boc)) ou um átomo de hidrogénio; R²² representa -COOH, -NH₂, ou -NH- no anel quando A representa a fórmula geral (II); R²³ representa -COOH ou -NH₂; um de R²² e R²³ representa um ácido carboxílico, e o outro representa uma amina; e os outros símbolos têm o mesmo significado como definido acima.

O esquema reacional 5 é um passo para obtenção de um composto representado pela fórmula geral (VI) fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (IV-2) ou um seu sal (no caso da amina) com um composto representado pela fórmula geral (XI) ou um seu sal (no caso da amina) (segundo-se a reação de desproteção quando G¹ é um grupo protetor para aminoácido). Exemplos do sal do composto representado pela fórmula geral (IV-2) ou (XI) incluem cloridrato, trifluoroacetato.

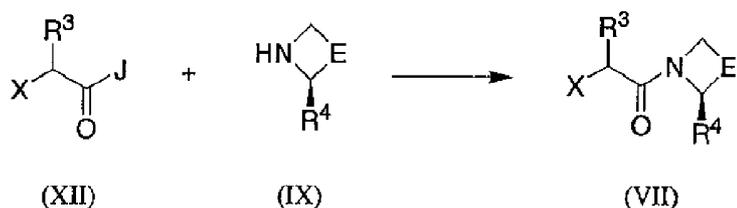
A reação de amidação prossegue preferivelmente sob as condições de temperatura de -10 a 80°C, particularmente, de 0°C à temperatura ambiente durante 0,5 horas a 3 dias, utilizando um reagente de condensação (por exemplo, diciclohexilcarbodi-imida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida ou o seu cloridrato, N,N'-carbonildi-imidazole ou outro) ativando o ácido carboxílico sozinho ou em combinação com um aditivo (N-hidroxi-succinimida, hidroxibenzotriazole ou outro)

na presença ou ausência de uma base (por exemplo, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina ou outra) num solvente adequado (por exemplo, tetra-hidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida ou outro).

Quando o composto representado pela fórmula geral (IV-2) é um ácido carboxílico (R^{22} é $-COOH$), o ácido carboxílico pode também ser feito reagir como se segue. Isto é, o ácido carboxílico é convertido no cloreto de ácido correspondente (R^{22} é convertido em $-COCl$) utilizando cloreto de oxalilo, cloreto de tionilo ou outros, num solvente adequado (por exemplo, tetra-hidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida ou outro), e a reação com o composto representado pela fórmula geral (XI) (R^{23} é $-NH_2$) ou um seu sal prossegue preferivelmente sob as condições de temperatura de -10 a $80^\circ C$, particularmente, de $0^\circ C$ à temperatura ambiente durante 0,5 horas a 3 dias na presença ou ausência de uma base (por exemplo, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina ou outra).

Quando G_1 é, por exemplo, um grupo Boc, a reação de desproteção prossegue preferivelmente sob as condições de temperatura de -10 a $50^\circ C$, particularmente, de $0^\circ C$ à temperatura ambiente durante 10 minutos a 24 horas utilizando um ácido tal como cloreto de hidrogénio ou ácido trifluoroacético num solvente adequado (por exemplo, 1,4-dioxano, tetra-hidrofurano ou outro).

(Esquema reacional 6)

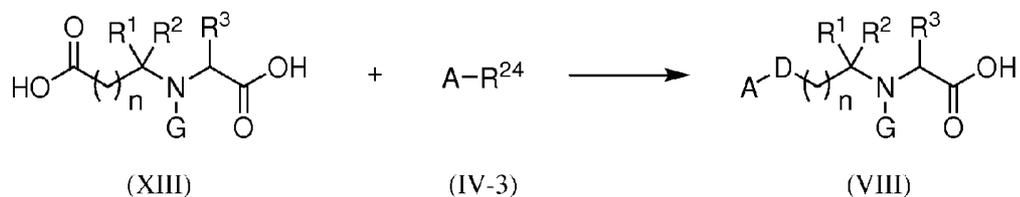


onde J representa $-OH$ ou um átomo de halogéneo, e os outros símbolos têm o mesmo significado como definido acima.

O esquema reacional 6 é um passo para obtenção de um composto representado pela fórmula geral (VII) fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XII) com um composto representado pela fórmula geral (IX) e um seu sal.

O composto representado pela fórmula geral (XII) (após conversão no cloreto de ácido correspondente pela utilização de cloreto de oxalilo, cloreto de tionilo ou outros, quando J é -OH) é feito reagir com o composto representado pela fórmula geral (IX) ou um seu sal sob as condições de temperatura de -10 a 80°C, particularmente, de 0°C à temperatura ambiente durante 0,5 horas a 3 dias na presença ou ausência de uma base (por exemplo, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina ou outra) num solvente adequado (por exemplo, tetra-hidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida ou outra), de modo a obter o composto representado pela fórmula geral (VII).

(Esquema reacional 7)



onde R²⁴ representa -NH₂ ou, quando A representa a fórmula geral (II), R²⁴ representa -NH- no anel, e os outros símbolos têm o mesmo significado como definido acima.

O esquema reacional 7 é um passo para obtenção de um composto representado pela fórmula geral (VIII) fazendo reagir um composto representado pela fórmula geral (XIII) com um composto representado pela fórmula geral (IV-3) e um seu sal.

A reação prossegue preferivelmente sob as condições de temperatura de -10 a 80°C, particularmente, de 0°C à temperatura ambiente durante 0,5 horas a 3 dias, utilizando um reagente de condensação (por exemplo, dicitlo-hexilcarbodi-imida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida ou o seu cloridrato, N,N'-carbonildi-imidazole ou outro) ativando o ácido carboxílico sozinho ou em combinação com um aditivo (N-hidroxi-succinimida, hidroxibenzotriazole ou outro) na presença ou ausência de uma base (por exemplo, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina ou outra) num solvente adequado (por exemplo, tetra-hidrofurano, diclorometano, N,N-dimetilformamida ou outro).

O composto objetivo obtido em cada um dos passos descritos acima pode ser facilmente isolado por métodos de separação e purificação usuais. Como método de isolamento, podem-se utilizar vários tipos de métodos geralmente utilizados, e estes métodos podem ser exemplificados por recristalização, reprecipitação, extração por solvente, cromatografia de coluna.

O composto da presente invenção pode exibir polimorfismo, e podem ocorrer múltiplos tautômeros. Por conseguinte, a presente invenção abrange quaisquer estereoisômeros, isômeros óticos, polimorfos, tautômeros e misturas arbitrárias dos mesmos.

O composto da presente invenção inclui sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo. Exemplos dos sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido inorgânico (por exemplo, sais com ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico), sais de adição de ácido orgânico (por exemplo, sais com ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido malônico, ácido fumárico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido málico, ácido pantotênico, ácido metilsulfúrico), sais com um aminoácido (por exemplo, sais tais como ácido glutâmico, ácido aspártico). A reação de formação do sal de adição de ácido pode ser realizada de acordo com um método convencional.

O composto da presente invenção pode ser fornecido como inibidor de DPP-IV. Isto é, o composto da presente invenção exibe uma ação inibidora potente de DPP-IV, e é útil para prevenção e tratamento de doenças curáveis por uma ação inibidora de DPP-IV, por exemplo, diabetes (particularmente diabetes de tipo 2), suas complicações relacionadas, obesidade, doenças autoimunes (por exemplo, artrite, artrite reumatoide), osteoporose, síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), rejeição de órgãos e tecidos transplantados.

Dependendo do objetivo, o método de administração do composto da presente invenção pode ser selecionado entre várias formas de administração descritas nas regras gerais para preparações farmacêuticas na Farmacopeia Japonesa. Em particular, o composto da presente invenção é formulado preferivelmente numa preparação farmacêutica para administração oral. Para formulação do composto na forma de comprimidos para administração oral, podem ser selecionados usualmente ingredientes ingeríveis oralmente utilizados na área. Exemplos destes ingredientes incluem excipientes tais como lactose, celulose cristalina, sacarose e fosfato de potássio. Se necessário, podem ser misturados vários aditivos habitualmente utilizados na área da fabricação farmacêutica, tais como um ligante, um agente desintegrante, um lubrificante e um inibidor de agregação.

A quantidade do composto da presente invenção a ser incluída na preparação da presente invenção, isto é, na composição farmacêutica da presente invenção, não está particularmente limitada e pode ser adequadamente selecionada dentro de uma vasta gama. A quantidade do composto da presente invenção como ingrediente ativo é selecionada adequadamente dependendo do modo como é utilizada, da idade, sexo e outras condições do paciente, e da gravidade da doença, mas usualmente a quantidade do composto da presente invenção é considerada como cerca de 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal. A preparação da presente invenção pode ser administrada de uma só vez ou em 2 a 4 porções divididas por dia.

A presente invenção é aqui depois descrita em mais detalhe por referência aos Exemplos e Exemplos de Intermediários.

(Exemplo de Intermediário 1)

(S)-1-(2'-Cloroacetil)pirrolidina-2-carbonitrilo

Num procedimento similar ao utilizado numa patente (W098/19998), fez-se reagir amida de L-prolina (10,0 g) com cloreto de cloroacetilo (7,0 ml) e depois submeteu-se a reação de desidratação para dar o composto do título (7,7 g, rendimento (Y.): 51%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,0-2,2 (4H, m), 3,4-3,5 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 4,4-4,5 (2H, m), 4,78 (1H, q).

ESI/MS (m/z): 173 (M+H)⁺, 171 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 2)

(S)-Pirrolidina-2-carbonitrilo

Dissolveu-se amida de L-prolina (23 g) em tetra-hidrofurano (1200 ml), depois adicionou-se trietilamina (22 g) e arrefeceu-se a mistura num banho de gelo. Adicionou-se cloreto de 2-nitrofenilsulfonilo (42 g) e agitou-se durante 1 hora à temperatura ambiente. Adicionaram-se acetato de etilo e água, e separou-se a fase orgânica e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o produto sob pressão reduzida, depois adicionou-se éter ao resíduo, e recolheram-se por filtração os cristais precipitados e secaram-se sob pressão reduzida. Dissolveram-se os cristais resultantes (45 g) em piridina (890 ml) e adicionou-se imidazole (23 g), e arrefeceu-se num banho de gelo. Adicionou-se cloreto de fosforilo (31 ml) gota a gota e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se gelo (1000 g) e éter (2000 ml) e separou-se a fase orgânica, lavou-se com água e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o produto sob pressão reduzida, dissolveu-se o resíduo resultante em éter (4,1 L) e filtrou-se. Adicionou-se ao filtrado HCl 4 N/1,4-dioxano (130 ml) gota a gota com arrefecimento em gelo e agitou-se durante 3 horas à temperatura ambiente. Recolheram-se por filtração os cristais precipitados e lavaram-se com éter. Secaram-se os cristais sob pressão reduzida para dar um cloridrato (20 g, Y.: 88%) do composto do título como cristais amarelo-claros. RMN-¹H; (CDCl₃) δ (ppm): 2,2-2,3 (2H, m), 2,3-2,4 (1H, m), 2,5-2,6 (1H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 5,0 (1H, t).

(Exemplo de Intermediário 3)

Dicloridrato de (S)-1-[(2-amino-1,1-dimetiletil)aminoacetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo

Dissolveu-se 2-metilpropano-1,2-diamina (5,0 g) em diclorometano (200 ml) e agitou-se durante 15 minutos a 0°C. Adicionou-se uma solução de BOC-ON (15 g) em diclorometano (60

ml) gota a gota e depois agitou-se durante 2 horas à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura reacional com clorofórmio com arrefecimento em gelo e depois acidificou-se com solução de ácido cítrico a 10%, e separou-se a fase orgânica. Alcalinizou-se a fase aquosa com solução de hidróxido de sódio 5 N, depois extraiu-se com acetato de etilo, e secou-se o extrato sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o produto sob pressão reduzida para dar (2-amino-2-metil-1-propil)carbamato de t-butilo (7,9 g, Y.: 74%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,9 (6H, s), 1,4 (9H, s), 2,8 (2H, d), 6,7 (1H, t largo).

Suspenderam-se o (2-amino-2-metil-1-propil)carbamato de t-butilo (7,9 g) obtido acima, iodeto de sódio (8,7 g) e carbonato de potássio (8,0 g) em acetona (230 ml). Adicionou-se uma solução de (S)-1-(2'-cloroacetil)-pirrolidina-2-carbonitrilo (10 g) em acetona (80 ml) com arrefecimento em gelo, e agitou-se como tal durante 30 minutos. Agitou-se a mistura reacional durante 15 horas à temperatura ambiente e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em clorofórmio, depois removeram-se os insolúveis por filtração e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de coluna (solvente de eluição; diclorometano:metanol 80:1 → 60:1 → 40:1) para dar (S)-{2-[(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino]-2-metil-1-propil}carbamato de t-butilo (12 g, Y.: 91%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,9 (6H, s), 1,4 (9H, s), 1,9-2,2 (4H, m), 2,9 (2H, d), 3,2-3,5 (4H, m), 3,5-3,7 (1H, m), 4,7-4,8 (1H, m), 6,6-6,7 (1H, t largo).

ESI/MS (m/z): 325 (M+H)⁺, 323 (M-H)⁻.

Dissolveu-se o (S)-{2-[(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino]-2-metil-1-propil}carbamato de t-butilo (4,8 g) obtido acima em diclorometano (50 ml). Adicionou-se HCl 4 N/1,4-dioxano (50 ml) sob arrefecimento em gelo e agitou-se durante 1 hora à temperatura ambiente. Concentrou-se o produto sob pressão reduzida para dar o composto do título (4,2 g, Y.: 96%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,4 (6H, s), 2,0-2,3 (4H, m), 3,2 (2H, s largo), 3,5-3,6 (2H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 4,0-4,2 (2H, m), 4,9 (1H, q), 8,5 (2H, s largo), 9,4 (1H, s largo), 9,5 (1H, s largo).

ESI/MS (m/z): 225 (M+H)⁺.

(Exemplo de Intermediário 4)**Ácido 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico**

Dissolveu-se amida de ácido 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (475 mg) em etanol (5 ml), e adicionou-se solução de hidróxido de sódio 5 N (2 ml) e agitou-se durante 1 hora a 70°C. Arrefeceu-se a mistura reacional até à temperatura ambiente, adicionou-se água e lavou-se a mistura reacional com acetato de etilo. Adicionou-se ácido clorídrico 2 N à fase aquosa até esta se tornar ácida, e recolheram-se por filtração os cristais precipitados e lavaram-se com água e n-hexano. Secaram-se os cristais sob pressão reduzida para dar o composto do título (300 mg, Y.: 63%) como cristais brancos.

ESI/MS: 178 (M+H)⁺, 176 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 5)**Ácido 2,5,7-trimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico**

Dissolveram-se 3-amino-5-metilpirazole (970 mg) e diacetoacetato de etilo (1,7 g) em ácido acético (5 ml) e agitou-se a 120°C durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida. Adicionaram-se ao resíduo etanol (5 ml) e solução de hidróxido de sódio 5 N (2 ml) e agitou-se a 70°C durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e adicionou-se água à mistura reacional que foi depois lavada com acetato de etilo. Adicionou-se ácido clorídrico 2 N à fase aquosa até esta se tornar ácida, e recolheram-se por filtração os cristais precipitados e lavaram-se com água e n-hexano. Secaram-se os cristais sob pressão reduzida para dar o composto do título (1,6 g, Y.: 80%) como cristais brancos.

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,4 (3H, s), 2,5 (3H, s), 2,8 (3H, s), 6,5 (1H, s), 13,8 (1H, s largo).

ESI/MS (m/z): 206 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 6)**Ácido 7-metoxi-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico**

Dissolveram-se 3-amino-5-metilpirazole (970 mg) e acetomalonato de dietilo (2,0 g) em ácido acético (5 ml) e agitou-se durante 3 horas a 120°C. Arrefeceu-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida, e adicionou-se etanol ao resíduo, que foram depois arrefecidos até 0°C. Recolheram-se por filtração os cristais precipitados e lavaram-se com etanol frio. Secaram-se os cristais sob pressão reduzida para dar 7-hidroxi-2,5-dimetil-1,3a-di-hidropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (2,2 g, Y.: 95%) como cristais brancos.

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,3 (3H, t), 2,3 (3H, s), 2,4 (3H, s), 4,2 (2H, q), 6,0 (1H, s), 12,6 (1H, s largo).

ESI/MS (m/z): 236 (M+H)⁺, 234 (M-H)⁻.

Suspendeu-se o 7-hidroxi-2,5-dimetil-1,3a-di-hidropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (235 mg) obtido acima em acetona (5 ml), e adicionou-se carbonato de potássio (138 mg) e agitou-se durante 30 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se iodeto de metilo (1,0 ml) à mistura que foi depois levada ao refluxo durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reacional até à temperatura ambiente, adicionou-se depois água à mistura reacional que foi extraída com clorofórmio, e lavou-se a fase orgânica com uma solução salina saturada e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o produto resultante sob pressão reduzida e dissolveram-se os cristais resultantes em etanol (5 ml). Adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 5 N (1 ml) e agitou-se durante 1 hora a 50°C. Arrefeceu-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e adicionou-se água à mistura que foi depois lavada com acetato de etilo. Adicionou-se ácido clorídrico 2 N à fase aquosa até esta se tornar ácida, e recolheram-se por filtração os cristais precipitados e lavaram-se com água e n-hexano. Secaram-se os cristais sob pressão reduzida para dar o composto do título (162 mg, Y.: 73%) como cristais brancos.

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,3 (3H, s), 2,7 (3H, s), 3,7 (3H, s), 6,4 (1H, s).

ESI/MS (m/z): 222 (M+H)⁺.

(Exemplo de Intermediário 7)**Ácido 5,7-dimetil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico**

Dissolveram-se 3-amino-5-fenilpirazole (1,6 g) e diacetoacetato de etilo (1,7 g) em ácido acético (5,0 ml) e agitou-se durante 3 horas a 120°C. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida. Adicionaram-se ao resíduo etanol (10 ml) e solução de hidróxido de sódio 5 N (3 ml) e depois agitou-se durante 1 hora a 70°C. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente, e adicionou-se água à mistura que foi depois lavada com acetato de etilo. Adicionou-se ácido clorídrico 2 N à fase aquosa até esta se tornar ácida, e recolheram-se por filtração os cristais precipitados e lavaram-se com água e n-hexano. Secou-se o produto sob pressão reduzida para dar o composto do título (2,1 g, Y.: 78%) como cristais brancos.

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,6 (3H, s), 2,9 (3H, s), 7,2 (1H, s), 7,4 (1H, t), 7,5 (2H, t), 8,1 (1H, d), 13,9 (1H, s largo). ESI/MS (m/z): 266 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 8)**Ácido 2-metil-7-trifluorometilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico**

Dissolveram-se 3-amino-5-metilpirazole (389 mg) e (etoximetilideno)trifluoroacetoacetato de etilo (960 mg) em etanol (10 ml) e agitou-se durante 1,5 horas a 70°C. Adicionou-se ácido clorídrico concentrado (1 mg) e agitou-se a mistura durante 1 hora adicional. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida. Adicionaram-se ao resíduo etanol (10 ml) e solução de hidróxido de sódio 5 N (3 ml) e depois agitou-se durante 1 hora a 70°C. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e adicionou-se água à mistura que foi depois lavada com acetato de etilo. Adicionou-se ácido clorídrico 2 N à fase aquosa até esta se tornar ácida, e recolheram-se por filtração os cristais precipitados e lavaram-se com água e n-hexano. Secou-se o

produto sob pressão reduzida para dar o composto do título (102 mg, Y.: 42%) como cristais brancos.

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,6 (3H, s), 2,9 (3H, s), 7,2 (1H, s), 7,4 (1H, t), 7,5 (2H, t), 8,1 (1H, d), 13,9 (1H, s largo).

ESI/MS (m/z): 244 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 9)

Ácido 2-t-butil-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

Dissolveram-se 3-amino-5-t-butilpirazole (1,6 g) e diacetoacetato de etilo (1,7 g) em ácido acético (5 ml) e agitou-se durante 3 horas a 120°C. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida. Adicionaram-se ao resíduo etanol (10 ml) e solução de hidróxido de sódio 5 N (3 ml) e depois agitou-se durante 1 hora a 70°C. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e adicionou-se água à mistura que foi depois lavada com acetato de etilo. Adicionou-se ácido clorídrico 2 N à fase aquosa até esta se tornar ácida, e recolheram-se por filtração os cristais precipitados e lavaram-se com água e n-hexano. Secou-se o produto sob pressão reduzida para dar o composto do título (2,1 g, Y.: 78%) como cristais brancos.

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,6 (3H, s), 2,9 (3H, s), 7,2 (1H, s), 7,4 (1H, t), 7,5 (2H, t), 8,1 (1H, d), 13,9 (1H, s largo).

ESI/MS (m/z): 246 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 10)

Ácido 2-t-butil-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

Dissolveu-se acetoacetato de etilo (35,4 g) em acetonitrilo (200 ml) e adicionou-se dimetilacetal de dimetilformamida (30,9 g), e agitou-se a mistura de um dia para o outro à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reacional sob pressão reduzida para dar 2-dimetilaminometilenoacetoacetato de etilo (50,4 g, Y.: 99%) como um óleo vermelho.

RMN-¹H; (CDCl₃-d₆) δ (ppm): 1,3 (3H, t), 2,3 (3H, s), 3,1 (6H, s largo), 4,2 (2H, q), 7,7 (1H, s).

Dissolveram-se o 2-dimetilaminometilenoacetoacetato de etilo (556 mg) obtido acima e 3-amino-5-t-butilpirazole (418 mg) em etanol (10 ml) e agitou-se durante 1,5 horas a 70°C. Adicionou-se ácido clorídrico concentrado (1 ml) e agitou-se a mistura durante 1 hora adicional. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida. Adicionaram-se ao resíduo etanol (10 ml) e solução de hidróxido de sódio 5 N (3 ml) e depois agitou-se durante 1 hora a 70°C. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente, e adicionou-se água à mistura que foi depois lavada com acetato de etilo. Adicionou-se ácido clorídrico 2 N à fase aquosa até esta se tornar ácida, e recolheram-se por filtração os cristais precipitados e lavaram-se com água e n-hexano. Secou-se o produto sob pressão reduzida para dar o composto do título (396 mg, Y.: 57%) como cristais amarelos.

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,4 (9H, s), 3,1 (3H, s), 6,8 (1H, s), 8,8 (1H, s), 13,5 (1H, s largo).

ESI/MS (m/z): 232 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 11)

Ácido 7-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

Dissolveram-se 3-amino-5-fenilpirazole (477 mg) e 2-N,N-dimetilaminometilenoacetoacetato de etilo (556 mg) em etanol (10 ml) e agitou-se durante 1,5 horas a 70°C. Adicionou-se ácido clorídrico concentrado (1 ml) e agitou-se a mistura durante 1 hora adicional. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida. Adicionaram-se ao resíduo etanol (10 ml) e solução de hidróxido de sódio 5 N (3 ml) e depois agitou-se durante 1 hora a 70°C. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente, e adicionou-se água à mistura que foi depois lavada com acetato de etilo. Adicionou-se ácido clorídrico 2 N à fase aquosa até esta se tornar ácida, e recolheram-se por filtração os cristais precipitados e lavaram-se com água e n-hexano. Secou-se o produto sob pressão reduzida para dar o composto do título (463 mg, Y.: 61%) como cristais amarelos.

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,2 (3H, s), 7,4 (1H, s), 7,5 (3H, m), 8,1 (2H, d), 8,9 (1H, s), 13,6 (1H, s largo).

ESI/MS (m/z): 252 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 12)**Ácido 7-metoxi-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico**

Dissolveram-se 3-amino-5-fenilpirazole (1,56 mg) e acetomalonato de dietilo (2,00 g) em ácido acético (5,0 ml) e agitou-se durante 3 horas a 120°C. Arrefeceu-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida. Adicionou-se etanol ao resíduo, que foram depois arrefecidos a 0°C. Recolheram-se por filtração os cristais precipitados e lavaram-se com etanol frio. Secaram-se os cristais sob pressão reduzida para dar 7-hidroxi-5-dimetil-2-fenil-1,3a-di-hidropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (2,73 g, Y.: 92%) como cristais brancos. RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,3 (3H, t), 2,4 (3H, s), 4,3 (2H, q), 6,7 (1H, s), 7,4 (2H, t), 7,5 (2H, t), 8,0 (1H, d).

Suspendeu-se o 7-hidroxi-5-dimetil-2-fenil-1,3a-di-hidropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (297 mg) obtido acima em acetona (5 ml) e adicionou-se carbonato de potássio (138 mg) e agitou-se durante 30 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se iodeto de metilo (1,0 ml) à mistura que foi depois levada ao refluxo durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reacional até à temperatura ambiente, e adicionou-se água à mistura reacional que foi extraída com clorofórmio, e lavou-se a fase orgânica com uma solução salina saturada e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o produto sob pressão reduzida e dissolveram-se os cristais resultantes em etanol (5 ml). Adicionou-se solução de hidróxido de sódio 5 N (1 ml) e agitou-se durante 1 hora a 50°C. Arrefeceu-se a mistura reacional até à temperatura ambiente, e adicionou-se água à mistura que foi depois lavada com acetato de etilo. Adicionou-se ácido clorídrico 2 N à fase aquosa até esta se tornar ácida, e recolheram-se por filtração os cristais precipitados e lavaram-se com água e n-hexano. Secaram-se os cristais sob pressão reduzida para dar o composto do título (121 mg, Y.: 45%) como cristais brancos. RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,7 (3H, s), 3,8 (3H, s), 7,2 (1H, s), 7,5 (1H, t), 7,5 (2H, dd), 8,0 (2H, d), 13,5 (1H, s largo).

(Exemplo de Intermediário 13)**Ácido 5-hidroxi-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico**

Adicionaram-se trietilamina (2,02 g) e cloreto de benziloxicarbonilo (1,71 g) gota a gota a uma solução de 3-amino-5-metilpirazole (971 mg) em clorofórmio (20 ml) a 0°C, e agitou-se a mistura durante 18 horas. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (solvente de eluição; n-hexano:acetato de etilo 2:1) para dar (5-metil-2H-pirazol-3-il)carbamato de benzilo (1,65 g, Y.: 67%).

Agitou-se uma solução mista do (5-metil-2H-pirazol-3-il)carbamato de benzilo (600 mg) obtido acima e etoximetilenomalonato de dietilo (1,80 g) durante 18 horas a 100°C. Concentrou-se a mistura reacional sob pressão reduzida, e purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (solvente de eluição; n-hexano:acetato de etilo 3:1) para dar 2-(5-benziloxicarbonilamino-3-metilpirazol-1-ilmetileno)malonato de dietilo (700 mg, Y.: 67%).

Adicionou-se ácido clorídrico 4 N/1,4-dioxano (2 ml) ao 2-(5-benziloxicarbonilamino-3-metilpirazol-1-ilmetileno)-malonato de dietilo (100 mg) obtido acima e agitou-se durante 22 horas. Recolheram-se por filtração os cristais precipitados e secaram-se sob pressão reduzida para dar 5-hidroxi-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (40 mg, Y.: 73%).

Num procedimento similar como utilizado no Exemplo de Intermediário 12, o 5-hidroxi-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (154 mg) foi hidrolisado para dar o composto do título (136 mg, Y.: quant.).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,3 (3H, s), 6,3 (1H, s), 8,6 (1H, s).

(Exemplo de Intermediário 14)**Ácido 7-hidroxi-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico**

Num procedimento similar como utilizado no Exemplo de Intermediário 12, o 7-metoximetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo foi hidrolisado para dar o composto do título.

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,3 (3H, s), 6,3 (1H, s), 8,8 (1H, s).

(Exemplo de Intermediário 15)**Ácido 2-hidroximetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico**

Adicionou-se acetonitrilo (2,04 ml) a uma solução de metóxido de sódio (1,40 g) em tetra-hidrofurano (50 ml) e levou-se ao refluxo durante 1,5 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente, e adicionou-se metoxiacetato de metilo (2,57 ml) à mistura que foi depois levada ao refluxo de um dia para o outro. Arrefeceu-se a mistura reacional até à temperatura ambiente, adicionou-se água à mistura reacional que foi ajustada a pH 7 com ácido clorídrico 1 N e extraída com éter. Lavou-se a fase orgânica com uma solução salina saturada e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o produto resultante sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (solvente de eluição; n-hexano:acetato de etilo 2:1) para dar 4-metoxi-3-oxobutironitrilo (1,14 g, Y.: 39%).

Adicionou-se hidrazina monohidrato (0,49 ml) a uma solução do 4-metoxi-3-oxobutironitrilo (1,14 g) assim obtido em etanol (50 ml), e levou-se ao refluxo durante 17 horas. Arrefeceu-se a mistura reacional até à temperatura ambiente e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (solvente de eluição; diclorometano:metanol 50:1) para dar 5-metoximetil-2H-pirazol-3-ilamina (684 mg, Y.: 53%).

Adicionou-se 2-formil-3-oxopropionato de etilo (775 mg) a uma solução da 5-metoximetil-2H-pirazol-3-ilamina (684 mg)

assim obtida em etanol (50 ml), e agitou-se de um dia para o outro. Concentrou-se a solução reacional sob pressão reduzida, e adicionou-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio ao resíduo, que foram depois extraídos com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com uma solução salina saturada e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o produto resultante sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (solvente de eluição; n-hexano:acetato de etilo 4:1) para dar 2-metoximetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (878 mg, Y.: 69%).

Adicionou-se solução de tribrometo de boro 1 M em diclorometano (0,51 ml) gota a gota a -70°C a uma solução do 2-metoximetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (20 mg) assim obtido em diclorometano (2 ml). Aumentou-se a temperatura da mistura sob agitação de -70°C para -50°C durante 4,5 horas e depois aumentou-se de -50°C até à temperatura ambiente durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reacional até 0°C , adicionou-se água à mistura reacional que foi depois extraída com acetato de etilo, e secou-se o extrato sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o produto resultante sob pressão reduzida para dar 2-hidroximetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (19 mg, Y.: quant.).

Adicionou-se solução de hidróxido de sódio 5 N (0,1 ml) a uma solução do 2-hidroximetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (19 mg) assim obtido em tetra-hidrofurano (1 ml), e agitou-se durante 17 horas à temperatura ambiente. Depois adicionou-se água, lavou-se a mistura reacional com acetato de etilo. Acidificou-se a fase aquosa com ácido clorídrico 2 N, extraiu-se com acetato de etilo e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o produto resultante sob pressão reduzida e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo quente e depois filtrou-se. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para dar o composto do título (11 mg, Y.: 65%).

RMN- ^1H ; (DMSO- d_6) δ (ppm): 4,7 (2H, s), 6,8 (1H, s), 8,8 (1H, d), 9,3-9,4 (1H, m).

(Exemplo de Intermediário 16)**Ácido 2-metoximetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico**

Num procedimento similar como utilizado no Exemplo de Intermediário 15, o 2-metoximetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo foi hidrolisado como o intermediário no Exemplo de Intermediário 15 para dar o composto do título.

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,4 (3H, s), 4,6 (2H, s), 6,8 (1H, s), 8,9 (1H, d), 9,4-9,5 (1H, m).

ESI/MS (m/z): 206 (M-H)⁻.

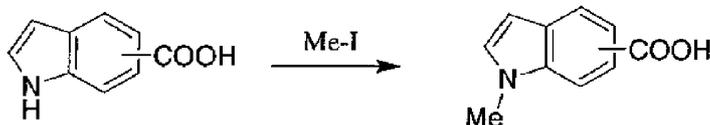
(Exemplo de Intermediário 17)**Ácido 1-metil-1H-indole-3-carboxílico**

Dissolveu-se ácido 1H-indole-3-carboxílico (960 mg) em N,N-dimetilformamida (15 ml) e arrefeceu-se a 0°C. Adicionou-se hidreto de sódio (720 mg) em duas porções divididas, e aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente e agitou-se durante 1 hora. Arrefeceu-se outra vez a mistura até 0°C, e adicionou-se uma solução de iodeto de metilo (0,67 ml) em N,N-dimetilformamida (5 ml) lentamente gota a gota, e aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reacional até 0°C, depois adicionou-se gelo, adicionou-se depois água (50 ml), e recolheram-se por filtração os cristais precipitados e lavaram-se com água e n-hexano. Secou-se o produto sob pressão reduzida para dar o composto do título (910 mg, Y.: 87%) como cristais amarelos.

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,9 (3H, s), 7,2 (1H, dd), 7,3 (1H, dd), 7,5 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,1 (1H, s), 11,9 (1H, s largo).

ESI/MS (m/z): 174 (M-H)⁻.

Num procedimento similar como utilizado no Exemplo de Intermediário 17, os compostos foram sintetizados de acordo com o esquema reacional seguinte. Os compostos sintetizados e dados são apresentados na Tabela 1.



(Tabela 1)

Exemplo de Intermediário	Nome do Composto	ESI/MS (m/z)
18	ácido 1-metil-1H-indole-4-carboxílico	174 (M-H) ⁻
19	ácido 1-metil-1H-indole-5-carboxílico	176 (M+H) ⁺
		174 (M-H) ⁻
20	ácido 1-metil-1H-indole-6-carboxílico	176 (M+H) ⁺
		174 (M-H) ⁻

(Exemplo de Intermediário 21)**Ácido 1-metil-1H-indole-7-carboxílico**

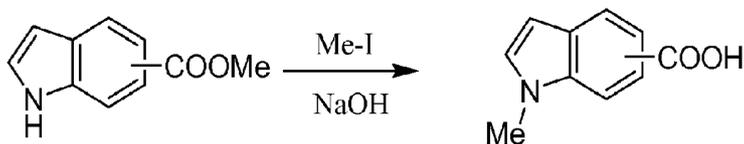
Dissolveu-se 1H-indole-7-carboxilato de metilo (546 mg) em N,N-dimetilformamida (8 ml) e arrefeceu-se até 0°C. Adicionou-se hidreto de sódio (370 mg) e agitou-se como tal durante 30 minutos. Adicionou-se iodeto de metilo (0,38 ml) lentamente gota a gota, e aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Diluiu-se a mistura com acetato de etilo, e lavou-se a fase orgânica com ácido clorídrico 2 N, uma solução saturada de bicarbonato de sódio e uma solução salina saturada. Secou-se o produto resultante sobre sulfato de sódio anidro e depois concentrou-se sob pressão reduzida.

Adicionaram-se 1,4-dioxano (14 ml) e solução de hidróxido de sódio 1 N (14 ml) ao composto acima e agitou-se durante 17 horas a 40°C. Acidificou-se a mistura com ácido clorídrico 2 N e extraiu-se com clorofórmio. Secou-se o extrato sobre sulfato de sódio anidro e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Recolheram-se os precipitados por filtração, lavaram-se com n-hexano e secaram-se sob pressão reduzida para dar o composto do título (296 mg, Y.: 55%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,8 (1H, s), 6,5 (1H, d), 7,1 (1H, t), 7,4 (1H, d), 7,5 (1H, dd), 7,7 (1H, dd).

ESI/MS (m/z): 176 (M+H)⁺, 174 (M-H)⁻.

Num procedimento similar como utilizado no Exemplo de Intermediário 21, os compostos foram sintetizados de acordo com o esquema reacional seguinte. Os compostos sintetizados e dados são apresentados na Tabela 2.



(Tabela 2)

Exemplo de Intermediário	Nome do Composto	ESI/MS (m/z)
22	ácido 4-metoxi-1-metil-1H-indole-2-carboxílico	204 (M-H) ⁻
23	ácido 6-metoxi-1-metil-1H-indole-2-carboxílico	206 (M+H) ⁺ 204 (M-H) ⁻
24	ácido 4,6-dimetoxi-1-metil-1H-indole-2-carboxílico	236 (M+H) ⁺ 234 (M-H) ⁻
25	ácido 5-metoxi-1,2-dimetil-1H-indole-3-carboxílico	220 (M+H) ⁺ 218 (M-H) ⁻

(Exemplo de Intermediário 26)**Ácido 5-metoxi-1-metil-1H-indole-3-carboxílico**

Adicionaram-se cloridrato de 4-metoxifenil-hidrazina (200 mg) e 3,3-dimetoxipropionato de metilo (194 mg) a ácido acético (8,0 ml) e agitou-se durante 4,5 horas a 70°C. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (solvente de eluição; acetato de etilo:n-hexano 1:5 → 1:3) para dar 5-metoxi-1H-indole-3-carboxilato de metilo (259 mg, Y.: 97%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,8 (3H, s), 3,9 (3H, s), 6,8 (1H, dd), 7,4 (1H, d), 7,5 (1H, d), 8,0 (1H, s), 11,8 (1H, s largo).
ESI/MS (m/z): 204 (M-H)⁻.

Dissolveu-se o 5-metoxi-1H-indole-3-carboxilato de metilo (121 mg) obtido acima em N,N-dimetilformamida (1,5 ml) e arrefeceu-se até 0°C. Adicionou-se hidreto de sódio (47 mg) e agitou-se como tal durante 30 minutos. Adicionou-se iodeto de

metilo (55 µl) gota a gota, e aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente e agitou-se durante 1 hora. Diluiu-se a mistura reacional com acetato de etilo, e lavou-se a fase orgânica com ácido clorídrico 2 N, uma solução saturada de bicarbonato de sódio e uma solução salina saturada. Secou-se o produto resultante sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida.

Adicionaram-se 1,4-dioxano (4 ml) e solução de hidróxido de sódio 1 N (4 ml) ao composto acima e agitou-se durante 18 horas a 40°C. Acidificou-se a mistura com ácido clorídrico 2 N, e recolheram-se os precipitados por filtração, lavaram-se com água e secaram-se sob pressão reduzida para dar o composto do título (57 mg, Y.: 52%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,7 (3H, s), 3,8 (3H, s), 6,8 (1H, dd), 7,4 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,9 (1H, s), 11,9 (1H, s largo).
ESI/MS (m/z): 206 (M+H)⁺, 204 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 27)

Ácido 7-metoxi-1-metil-1H-indole-5-carboxílico

De acordo com um método descrito na literatura (J. Org. Chem., 1996, 61, 5804-5812), o composto do título foi obtido a partir de 3-metoxi-4-antranilato de metilo.

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,9 (3H, s), 4,0 (3H, s), 6,5 (1H, d), 7,2 (1H, s), 7,3 (1H, d), 7,9 (1H, s).
ESI/MS (m/z): 206 (M+H)⁺, 204 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 28)

Ácido 1-(2,2-dimetilpropil)-1H-indole-3-carboxílico

Dissolveu-se ácido 1H-indole-3-carboxílico (208 mg) em N,N-dimetilformamida (10 ml), depois adicionou-se hidreto de sódio (154 mg) e agitou-se a mistura durante 10 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se iodeto de neopentilo (0,25 ml) à solução reacional e agitou-se durante 15 horas a 80°C. Adicionou-se água à mistura reacional que foi depois lavada com acetato de etilo. Ajustou-se a fase aquosa a pH 6 com ácido clorídrico 1 N, extraiu-se com acetato de etilo, e lavou-se o extrato com uma solução salina saturada e secou-se sobre

sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o produto resultante sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (solvente de eluição; n-hexano:acetato de etilo 4:1) para dar o composto do título (264 mg, Y.: 89%).

RMN-¹H; (CDCl₃) δ (ppm): 1,0 (9H, s), 3,9 (2H, s), 7,2-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,9 (1H, s), 8,2-8,3 (1H, m).

ESI/MS (m/z): 232 (M+H)⁺, 230 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 29)

Ácido 1-isobutil-1H-indole-3-carboxílico

Num procedimento similar como utilizado no Exemplo de Intermediário 28, obteve-se o composto do título (121 mg, Y.: 36%) utilizando ácido 1H-indole-3-carboxílico (251 mg) e iodeto de isobutilo.

RMN-¹H; (CDCl₃) δ (ppm): 0,9 (6H, d), 2,2-2,3 (1H, m), 3,9 (2H, d), 7,2-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,9 (1H, s), 8,2-8,3 (1H, m).

ESI/MS (m/z): 218 (M+H)⁺, 216 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 30)

Ácido 1-(2,2-dimetilpropil)-1H-indole-5-carboxílico

Num procedimento similar como utilizado no Exemplo de Intermediário 28, obteve-se o composto do título (473 mg, Y.: 43%) utilizando 1H-indole-5-carboxilato de metilo (825 mg) e iodeto de neopentilo.

RMN-¹H; (CDCl₃) δ (ppm): 1,0 (9H, s), 3,9 (2H, s), 6,6 (1H, d), 7,1 (1H, d), 7,3 (1H, d), 7,9 (1H, dd), 8,4 (1H, s).

ESI/MS (m/z): 232 (M+H)⁺, 230 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 31)

Ácido 1-isobutil-1H-indole-5-carboxílico

Num procedimento similar como utilizado no Exemplo de Intermediário 28, obteve-se o composto do título (375 mg, Y.: 30%) utilizando 1H-indole-5-carboxilato de metilo (1,02 g) e iodeto de isobutilo.

RMN-¹H; (CDCl₃) δ (ppm): 0,9 (6H, d), 2,1-2,2 (1H, m), 3,9 (2H, d), 6,6 (1H, d), 7,1 (1H, d), 7,3 (1H, d), 7,9 (1H, dd), 8,4 (1H, s).

ESI/MS (m/z): 218 (M+H)⁺, 216 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 32)

Ácido 1-benziloximetil-1H-indole-3-carboxílico

Dissolveu-se 1H-indole-3-carboxilato de metilo (1,00 g) em N,N-dimetilformamida (12 ml) e arrefeceu-se até 0°C. Adicionou-se hidreto de sódio (0,46 g) à solução em duas porções divididas, e agitou-se como tal durante 30 minutos. Adicionou-se cloreto de benziloximetilo (2,4 ml) lentamente gota a gota, e aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Diluiu-se a mistura reacional com acetato de etilo, e lavou-se a fase orgânica com ácido clorídrico 2 N, uma solução saturada de bicarbonato de sódio e uma solução salina saturada. Secou-se o produto resultante sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida.

Adicionaram-se 1,4-dioxano (20 ml) e solução de hidróxido de sódio 1 N (20 ml) ao composto acima, e agitou-se a mistura durante 18 horas a 40°C. Acidificou-se a mistura reacional com ácido clorídrico 2 N e extraiu-se com clorofórmio. Secou-se o extrato sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Cristalizou-se o resíduo a partir de n-hexano e secou-se sob pressão reduzida para dar o composto do título (1,3 g, Y.: 83%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 5,7 (2H, s), 7,2-7,4 (7H, m), 7,6 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,2 (1H, s).

ESI/MS (m/z): 282 (M+H)⁺, 280 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 33)

Ácido 1-metoximetil-1H-indole-3-carboxílico

Dissolveu-se 1H-indole-3-carboxilato de metilo (500 mg) em N,N-dimetilformamida (7,5 ml) e arrefeceu-se até 0°C. Adicionou-se hidreto de sódio (340 mg) e agitou-se como tal durante 30 minutos. Adicionou-se cloreto de metoximetilo (0,43

ml) lentamente gota a gota, e aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente e agitou-se durante 1 hora. Diluiu-se a mistura reacional com acetato de etilo, e lavou-se a fase orgânica com ácido clorídrico 2 N, uma solução saturada de bicarbonato de sódio e uma solução salina saturada. Secou-se o produto resultante sobre sulfato de sódio anidro e depois concentrou-se sob pressão reduzida.

Adicionaram-se 1,4-dioxano (15 ml) e solução de hidróxido de sódio 1 N (15 ml) ao composto acima e agitou-se durante 16 horas a 40°C. Acidificou-se a mistura reacional com ácido clorídrico 2 N e extraiu-se com clorofórmio. Secou-se o extrato sobre sulfato de sódio anidro e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Recolheram-se os precipitados por filtração, lavaram-se com éter e secaram-se sob pressão reduzida para dar o composto do título (342 mg, Y.: 58%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 3,1 (3H, s), 5,6 (2H, s), 7,2-7,3 (2H, m), 7,6 (1H, d), 8,0 (1H, d), 8,2 (1H, d).

ESI/MS (m/z): 206 (M+H)⁺, 204 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 34)

Ácido 1-acetoximetil-1H-indole-3-carboxílico

Dissolveu-se ácido 1H-indole-3-carboxílico (400 mg) em N,N-dimetilformamida (6 ml) e arrefeceu-se até 0°C. Adicionou-se hidreto de sódio (500 mg) à solução em duas porções divididas, e agitou-se a mistura como tal durante 30 minutos. Adicionou-se acetato de bromometilo (0,32 ml) lentamente gota a gota, e agitou-se a mistura durante 15 minutos a 0°C, aqueceu-se até à temperatura ambiente e agitou-se durante 45 minutos. Arrefeceu-se a mistura até 0°C, e adicionou-se água à mistura que foi depois acidificada com ácido clorídrico 2 N e extraída com acetato de etilo. Secou-se o extrato sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (solvente de eluição; diclorometano:metanol 50:1) para dar o composto do título (354 mg, Y.: 61%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,0 (3H, s), 6,2 (2H, s), 7,2-7,4 (2H, m), 7,6 (1H, d), 7,9 (1H, s), 8,0 (1H, d).

ESI/MS (m/z): 233 (M+H)⁺.

(Exemplo de Intermediário 35)**Ácido 1-benziloximetil-1H-indole-5-carboxílico**

Dissolveu-se 1H-indole-5-carboxilato de metilo (500 mg) em N,N-dimetilformamida (6,0 ml). Arrefeceu-se a solução até 0°C e adicionou-se hidreto de sódio (230 mg) e agitou-se durante 30 minutos. Adicionou-se benzilclorometiléter (1,2 ml) e agitou-se a mistura durante 2 horas à temperatura ambiente. Extraiu-se a solução reacional com acetato de etilo, e lavou-se a fase orgânica com ácido clorídrico 2 N, uma solução saturada de bicarbonato de sódio e uma solução salina saturada. Secou-se o produto resultante sobre sulfato de sódio anidro e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Adicionaram-se ao resíduo 1,4-dioxano (10 ml) e solução de hidróxido de sódio 1 N (5 ml) e agitou-se durante 22 horas a 40°C. Acidificou-se a mistura reacional com ácido clorídrico 2 N e depois extraiu-se com clorofórmio. Secou-se o extrato sobre sulfato de sódio anidro e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Recolheram-se os precipitados por filtração, lavou-se com n-hexano e secou-se sob pressão reduzida para dar o composto do título (740 mg, Y.: 92%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 4,4 (2H, s), 5,7 (2H, s), 6,6 (1H, d), 7,2-7,4 (5H, m), 7,6-7,7 (3H, m), 7,8 (1H, d), 8,2 (1H, s).

ESI/MS (m/z): 280 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 36)**Ácido 1-hidroximetil-1H-indole-5-carboxílico**

Suspendeu-se o ácido 1-benziloximetil-1H-indole-5-carboxílico (380 mg) obtido no Exemplo de Intermediário 35 em etanol (6,5 ml). Adicionou-se 10% de paládio sobre carbono (190 mg) e agitou-se durante 47 horas a 60°C numa atmosfera de hidrogénio. Removeu-se a matéria insolúvel por filtração e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (solvente de eluição; diclorometano:metanol 50:1) para dar o composto do título (120 mg, Y.: 48%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 5,5 (2H, s), 6,5 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,6 (1H, d), 7,7 (1H, d), 8,2 (1H, s).

(Exemplo de Intermediário 37)**Ácido 1-metoximetil-1H-indole-5-carboxílico**

Num procedimento similar como utilizado no Exemplo de Intermediário 33, obteve-se o composto do título (190 mg, Y.: 70%) a partir de 1H-indole-5-carboxilato de metilo (500 mg) e clorometilmetiléter (0,43 ml).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 5,5 (2H, s), 6,5 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,6 (1H, d), 7,7 (1H, d), 8,2 (1H, s).

(Exemplo de Intermediário 38)**Ácido 1-(2,2-dimetil)propil-5-metoxi-1H-indole-3-carboxílico**

Dissolveu-se 5-metoxi-1H-indole-5-carboxilato de metilo (357 mg) em N,N-dimetilformamida (17 ml). Adicionou-se hidreto de sódio (209 mg) em três porções divididas e agitou-se como tal durante 15 minutos. Adicionou-se iodeto de neopentilo (0,35 ml) gota a gota e agitou-se durante 15 horas a 80°C. Diluiu-se a mistura reacional com acetato de etilo, e lavou-se a fase orgânica com ácido clorídrico 2 N, uma solução saturada de bicarbonato de sódio e uma solução salina saturada. Secou-se o produto resultante sobre sulfato de sódio anidro e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia de camada fina preparativa (solvente de desenvolvimento; acetato de etilo:n-hexano 1:3) para dar 1-(2,2-dimetil)propil-5-metoxi-1H-indole-3-carboxilato de neopentilo (114 mg, Y.: 20%) e 1-(2,2-dimetil)propil-5-metoxi-1H-indole-3-carboxilato de metilo (130 mg, Y.: 27%).

Adicionaram-se 1,4-dioxano (2,5 ml) e solução de hidróxido de sódio 1 N (2,5 ml) ao 1-(2,2-dimetil)propil-5-metoxi-1H-indole-3-carboxilato de neopentilo (114 mg) obtido acima, e agitou-se a mistura durante 15 horas a 40°C. Adicionou-se etanol (3 ml) e agitou-se a mistura durante 24 horas a 70°C. Acidificou-se a mistura reacional com ácido clorídrico 2 N e extraiu-se com clorofórmio. Secou-se o extrato sobre sulfato de sódio anidro e depois concentrou-se sob pressão reduzida para dar o composto do título (73 mg, Y.: 81%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,9 (9H, s), 3,7 (3H, s), 4,0 (2H,

s), 6,8 (1H, dd), 7,4 (1H, d), 7,5 (1H, d), 7,8 (1H, s).
ESI/MS (m/z): 262 (M+H)⁺, 260 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 39)

Ácido 1-(2,2-dimetil)propil-5-metil-1H-indole-3-carboxílico

A partir de 5-metil-1H-indole-3-carboxilato de metilo, obteve-se o composto do título num procedimento similar como no Exemplo de Intermediário 38.

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,9 (9H, s), 2,4 (3H, s), 4,0 (2H, s), 7,0 (1H, d), 7,4 (1H, d), 7,8 (1H, s), 7,8 (1H, s).
ESI/MS (m/z): 246 (M+H)⁺, 244 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 40)

Ácido 1-(2,2-dimetil)propil-5-hidroxi-1H-indole-3-carboxílico

Dissolveu-se ácido 1-(2,2-dimetil)propil-5-metoxi-1H-indole-3-carboxílico (102 mg) em diclorometano (3 ml) e arrefeceu-se até -78°C. Adicionou-se uma solução de tribrometo de boro 1 M em diclorometano (1,2 ml) lentamente gota a gota, e agitou-se a mistura durante 1 hora enquanto a temperatura retornava de -78°C até 0°C. Diluiu-se a mistura reacional com clorofórmio e alcalinizou-se com solução de hidróxido de sódio 1 N, e separou-se a fase orgânica. Acidificou-se a fase aquosa com ácido clorídrico 2 N, extraiu-se com clorofórmio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o produto sob pressão reduzida para dar o composto do título (78 mg, Y.: 80%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,9 (9H, s), 3,9 (2H, s), 6,6 (1H, dd), 7,3-7,4 (2H, m), 7,8 (1H, s), 8,9 (1H, s largo).
ESI/MS (m/z): 248 (M+H)⁺, 246 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 41)

Ácido 1-(2,2-dimetilpropioniloximetil)-1H-indole-3-carboxílico

Adicionou-se hidreto de sódio (218 mg) a uma solução de ácido 1H-indole-3-carboxílico (400 mg) em N,N-dimetilformamida (4 ml) com arrefecimento em gelo, e agitou-se a mistura durante

30 minutos. Adicionou-se 2,2-dimetilpropionato de clorometilo (373 mg), e aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Adicionou-se água e lavou-se a fase aquosa com éter. Acidificou-se a fase aquosa com ácido clorídrico 2 N e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase orgânica com uma solução salina saturada e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o produto sob pressão reduzida para dar o composto do título (540 mg, Y.: 79%) como cristais cor-de-laranja.

ESI/MS (m/z): 276 (M+H)⁺, 274 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 42)

Ácido 1-t-butoxicarbonilmetil-1H-indole-5-carboxílico

Adicionou-se hidreto de sódio (115 mg) a uma solução de 1H-indole-5-carboxilato de benzilo (600 mg) em N,N-dimetilformamida (2 ml) com arrefecimento em gelo, e agitou-se a mistura durante 30 minutos. Adicionou-se bromoacetato de t-butilo (562 mg) e agitou-se durante 2 horas. Adicionou-se água, e neutralizou-se a fase aquosa e depois extraiu-se com diclorometano. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o produto sob pressão reduzida para dar 1-t-butoxicarbonilmetil-1H-indole-5-carboxilato de benzilo (944 mg, Y.: quant.).

Dissolveu-se o 1-t-butoxicarbonilmetil-1H-indole-5-carboxilato de benzilo (800 mg) obtido acima em etanol, depois adicionou-se 5% de paládio sobre carbono (160 mg), e agitou-se a mistura de um dia para o outro à temperatura ambiente numa atmosfera de hidrogénio. Removeu-se a matéria insolúvel por filtração e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para dar o composto do título (670 mg, Y.: quant.).

ESI/MS (m/z): 276 (M+H)⁺, 274 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 43)

Ácido 1-metil-2,3-di-hidro-1H-indole-5-carboxílico

Adicionaram-se diclorometano (2 ml) e trietilsilano (1 ml) a ácido 1-metil-1H-indole-5-carboxílico (100 mg). Arrefeceu-se a mistura até 0°C, adicionou-se ácido

trifluoroacético (1 ml) gota a gota, e aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Concentrou-se a mistura reacional sob pressão reduzida e recolheu-se o precipitado por filtração. Lavou-se o precipitado com éter e secou-se sob pressão reduzida para dar o composto do título (66 mg, Y.: 65%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,7 (3H, s), 2,9 (2H, t), 3,4 (2H, t), 6,4 (1H, d), 7,5 (1H, s), 7,6 (1H, d).

ESI/MS (m/z): 178 (M+H)⁺, 176 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 44)

Ácido 1-acetil-1H-indole-3-carboxílico

Suspenderam-se ácido 1H-indole-3-carboxílico (400 mg) e acetato de sódio (0,96 g) em anidrido acético (4,8 ml). Agitou-se a mistura a 110°C durante 16 horas e extraiu-se com clorofórmio. Lavou-se a fase orgânica com ácido clorídrico 2 N, secou-se sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (solvente de eluição; diclorometano:metanol 50:1) para dar o composto do título (170 mg, Y.: 34%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,7 (3H, s), 7,3-7,4 (2H, m), 8,0-8,1 (1H, m), 8,3-8,4 (1H, m), 8,4-8,5 (1H, m).

ESI/MS (m/z): 202 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 45)

Ácido 1-acetil-2,3-di-hidro-1H-indole-5-carboxílico

Dissolveu-se ácido 1H-indole-5-carboxílico (2,0 g) em N,N-dimetilformamida (15 ml). Adicionaram-se cloreto de benzilo (1,53 ml) e carbonato de cálcio (3,4 g) à solução e agitou-se durante 39 horas à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura com acetato de etilo, e lavou-se a fase orgânica com ácido clorídrico 2 N, uma solução saturada de bicarbonato de sódio e uma solução salina saturada. Secou-se o produto resultante sobre sulfato de sódio anidro e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Recolheram-se por filtração os sólidos precipitados, lavaram-se com n-hexano e secaram-se sob pressão reduzida para dar indole-5-carboxilato de benzilo (2,6 g, Y.: 85%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 5,3 (2H, s), 6,6 (1H, s), 7,3-7,5 (7H, m), 7,7 (1H, d), 8,3 (1H, s), 11,5 (1H, s largo).

ESI/MS (m/z): 252 (M+H)⁺, 250 (M-H)⁻.

Dissolveu-se o indole-5-carboxilato de benzilo (1,0 g) obtido acima em N,N-dimetilformamida (10 ml). Após se arrefecer a solução até 0°C, adicionou-se hidreto de sódio (0,32 g) à solução que foi depois agitada durante 30 minutos. Adicionou-se cloreto de acetilo (1,3 ml) e agitou-se a mistura durante 8 horas à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura reacional com acetato de etilo, e lavou-se a fase orgânica com ácido clorídrico 2 N, uma solução saturada de bicarbonato de sódio e uma solução salina saturada. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (solvente de eluição; acetato de etilo:n-hexano 1:7 → 1:4) para dar 1-acetil-1H-indole-5-carboxilato de benzilo (1,1 g, Y. 97%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,6 (3H, s), 5,3 (2H, s), 6,9 (1H, d), 7,3-7,5 (5H, m), 7,9 (1H, dd), 7,9 (1H, d), 8,3 (1H, d), 8,4 (1H, d).

ESI/MS (m/z): 294 (M+H)⁺, 292 (M-H)⁻.

Suspendeu-se o 1-acetil-1H-indole-5-carboxilato de benzilo (550 mg) obtido acima em etanol (9 ml). Adicionou-se 10% de paládio sobre carbono, e agitou-se a mistura durante 16 horas à temperatura ambiente numa atmosfera de hidrogénio. Removeu-se a matéria insolúvel por filtração e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Recolheram-se por filtração os cristais precipitados, lavaram-se com éter e secaram-se sob pressão reduzida para dar o composto do título (180 mg, Y.: 48%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,1 (3H, s), 3,1 (2H, t), 4,1 (2H, t), 7,7-7,8 (2H, m), 8,0 (1H, d).

ESI/MS (m/z): 206 (M+H)⁺, 204 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 46)

Ácido 1-acetil-1H-indole-5-carboxílico

Suspendeu-se ácido 1-acetil-2,3-di-hidro-1H-indole-5-carboxílico (100 mg) em 1,4-dioxano (3 ml), e adicionou-se 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (445 mg) e agitou-se

durante 16 horas a 110°C. Removeram-se os sólidos por filtração e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia de camada fina preparativa (solvente de desenvolvimento; diclorometano:metanol 20:1) para dar o composto do título (98 mg, Y.: 99%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,6 (3H, s), 6,8 (1H, d), 7,9 (1H, d), 7,9 (1H, d), 8,2 (1H, s), 8,3 (1H, d)

ESI/MS (m/z): 203 (M+H)⁺, 202 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 47)

Ácido 1-benzoil-1H-indole-5-carboxílico

Adicionou-se hidreto de sódio (58 mg) a uma solução de 1H-indole-5-carboxilato de benzilo (300 mg) em N,N-dimetilformamida (2 ml) com arrefecimento em gelo, e depois agitou-se durante 30 minutos. Adicionou-se cloreto de benzoilo (202 mg) e agitou-se a mistura durante 2 horas. Diluiu-se a mistura reacional com diclorometano, e lavou-se a fase orgânica com ácido clorídrico 2 N, uma solução saturada de bicarbonato de sódio e uma solução salina saturada. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o produto sob pressão reduzida para dar 1-benzoil-1H-indole-5-carboxilato de benzilo (500 mg, Y.: quant.) como cristais cor-de-laranja-claro.

Dissolveu-se o 1-benzoil-1H-indole-5-carboxilato de benzilo (100 mg) obtido acima em etanol, e adicionou-se 5% de paládio sobre carbono (20 mg) e agitou-se de um dia para o outro à temperatura ambiente numa atmosfera de hidrogénio. Removeu-se a matéria insolúvel por filtração e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para dar o composto do título (50 mg, Y.: 66%) como cristais brancos.

ESI/MS (m/z): 266 (M+H)⁺, 264 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 48)

Ácido 1-(2,2-dimetilpropionil)-1H-indole-5-carboxílico

Adicionou-se hidreto de sódio (53 mg) a uma solução de 1H-indole-5-carboxilato de benzilo (276 mg) em N,N-dimetilformamida (2 ml) com arrefecimento em gelo, e agitou-

se a mistura durante 30 minutos. Adicionou-se cloreto de 2,2-dimetilpropionilo (162 mg) e agitou-se a mistura durante 2 horas. Adicionou-se água e neutralizou-se a fase aquosa, extraiu-se com diclorometano e secou-se o extrato sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se o produto resultante sob pressão reduzida para dar 1-(2,2-dimetilpropionil)-1H-indole-5-carboxilato de benzilo (320 mg, Y.: 87%) como cristais cor-de-laranja-claro.

Dissolveu-se o 1-(2,2-dimetilpropionil)-1H-indole-5-carboxilato de benzilo (220 mg) obtido acima em etanol e adicionou-se 5% de paládio sobre carbono (44 mg) e agitou-se de um dia para o outro à temperatura ambiente numa atmosfera de hidrogénio. Removeu-se a matéria insolúvel por filtração, e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para dar o composto do título (140 mg, Y.: 86%).
ESI/MS (m/z): 246 (M+H)⁺, 244 (M-H)⁻.

(Exemplo de Intermediário 49)

(2-amino-2-metilpropil)amida de ácido 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

Suspendeu-se ácido 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (0,18 g) em diclorometano (5 ml), e adicionou-se N,N-dimetilformamida (1 gota). Arrefeceu-se a mistura até 0°C, e adicionou-se uma solução de cloreto de oxalilo (10 µl) em diclorometano (3 ml) gota a gota durante 10 minutos, e agitou-se a mistura como tal durante 1 hora a 0°C. Depois, agitou-se a mistura durante 5 horas à temperatura ambiente para preparar o cloreto de ácido correspondente. Dissolveu-se 2-amino-2-metilpropilamina (0,11 g) em diclorometano e adicionou-se trietilamina (0,33 ml) e arrefeceu-se até -78°C. Adicionou-se a solução de cloreto de ácido preparado gota a gota durante 30 minutos e agitou-se como tal durante 30 minutos. Aumentou-se a temperatura da mistura até à temperatura ambiente, e agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente. Adicionou-se água e acidificou-se a fase aquosa com ácido clorídrico 2 N. Após lavagem com clorofórmio, alcalinizou-se a fase aquosa com solução de hidróxido de sódio 5 N e extraiu-se com clorofórmio. Lavou-se a fase orgânica com uma solução salina saturada e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-

se o produto sob pressão reduzida para dar o composto do título (0,14 g, Y.: 56%) como cristais amarelos.

ESI/MS (m/z): 248 (M+H)⁺.

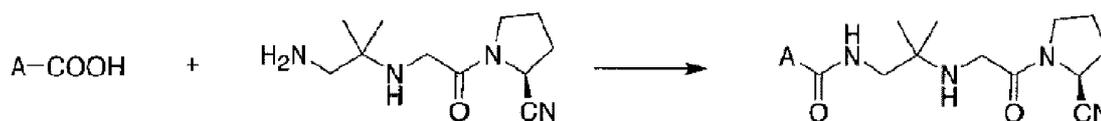
(Exemplo 1)

{2-[(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino]-2-metilpropil}amida de ácido (S)-2,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

Adicionou-se N,N'-carbonildi-imidazole (930 mg) a uma solução de ácido 2,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (1,00 g) em tetra-hidrofurano (30 ml), e agitou-se a mistura durante 4 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se a mistura reacional lentamente gota a gota a uma solução de dicloridrato de (S)-1-[(2-amino-1,1-dimetiletil)aminoacetil]pirrolidina-2-carbonitrilo (1,56 g) e trietilamina (3,6 ml) em tetra-hidrofurano (30 ml) com arrefecimento em gelo. Aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Concentrou-se a mistura reacional sob pressão reduzida e adicionou-se diclorometano ao resíduo. Removeu-se a matéria insolúvel por filtração e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (solvente de eluição; diclorometano:metanol 50:1) para dar o composto do título (690 mg, Y.: 33%). Adicionou-se ácido clorídrico 4 N/1,4-dioxano (0,50 ml) a uma solução do composto resultante (690 mg) e 1,4-dioxano (5,0 ml) a 10°C e agitou-se durante 10 minutos. Precipitaram-se os cristais por adição de éter e depois recolheram-se por filtração. Secaram-se os cristais sob pressão reduzida para dar um cloridrato (670 mg, Y.: 90%) do composto do título como cristais amarelos.

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,37 (6H, s), 2,05-2,31 (4H, m), 2,47 (3H, s), 2,87 (3H, s), 3,30-3,80 (4H, m), 4,10-4,30 (2H, m), 4,84-4,86 (1H, m), 6,60 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,93-8,97 (3H, m).

Num procedimento similar como utilizado no Exemplo 1, os compostos foram sintetizados de acordo com o esquema reacional seguinte. Os compostos sintetizados e dados são apresentados nas Tabelas 3 a 9.



(Tabela 3)

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
2	2-metilpirazolo- [1,5-a]pirimidin- 6-ilo	384 (M+H) ⁺ 382 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,36 (6H, s), 2,00-2,30 (4H, m), 2,50 (3H, s), 3,30- 3,80 (4H, m), 4,10-4,30 (2H, m), 4,80 (1H, m), 6,63 (1H, s), 8,80-8,90 (3H, m), 9,50 (1H, s).
3	2,5,7-trimetil- pirazolo[1,5-a]- pirimidin-6-ilo	412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,37 (6H, s), 1,98-2,09 (2H, m), 2,18-2,27 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,66 (3H, s), 3,52- 3,63 (1H, m), 3,62 (2H, d), 3,71-3,76 (1H, m), 4,10-4,21 (2H, m), 4,86 (1H, dd), 6,44 (1H, s), 8,92 (1H, t largo), 9,12 (2H, s largo).
4	7-metoxi-2,5- dimetilpirazolo[1, 5-a]pirimidin-6- ilo	428 (M+H) ⁺ 426 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,34 (6H, s), 1,97-2,08 (2H, m), 2,15-2,22 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,17 (3H, s), 3,48-3,57 (3H, m), 3,70-3,75 (1H, m), 4,02-4,09 (2H, m), 4,86 (1H, dd), 6,30 (1H, s), 8,68 (1H, t largo), 9,00-9,06 (2H, m).

(Tabela 4)

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
5	5,7-dimetil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilo	474 (M+H) ⁺ 472 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,38 (6H, s), 2,02-2,10 (2H, m), 2,19-2,25 (2H, m), 2,52 (3H, s), 2,75 (3H, s) 3,53-3,76 (4H, m), 4,11 (1H, dd), 4,18 (1H, dd), 4,87 (1H, dd), 7,18 (1H, s), 7,44 (1H, t), 7,51 (2H, dd), 8,07 (2H, d) 8,94 (1H, t), 9,10 (2H, s largo).
6	2-metil-7-trifluorometil-pirazolo[1,5-a]-pirimidin-6-ilo	440 (M+H) ⁺ 438 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,37 (6H, s), 2,02-2,10 (2H, m), 2,19-2,24 (2H, m), 2,53 (3H, s), 3,49-3,62 (3H, m), 3,69-3,74 (1H, m), 4,13-4,16 (2H, m), 4,86 (1H, dd), 6,94 (1H, s), 9,00 (2H, s largo), 9,09 (1H, t), 9,77 (1H, s).
7	2-t-butil-5,7-dimetilpirazolo-[1,5-a]pirimidin-6-ilo	454 (M+H) ⁺ 452 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,36 (15H, s), 2,01-2,10 (2H, m), 2,19-2,24 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,66 (3H, s) 3,51-3,71 (4H, m), 4,11-4,19 (2H, m), 4,87 (1H, dd), 6,52 (1H, s), 8,80 (1H, t), 9,08 (2H, s largo).

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
8	2-t-butil-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilo	440 (M+H) ⁺ 438 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,36 (6H, s), 1,38 (9H, s), 1,97-2,08 (2H, m), 2,19-2,25 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3,51-3,58 (3H, m), 3,70-3,76 (1H, m), 4,12-4,17 (2H, m), 4,87 (1H, dd), 6,73 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,91 (1H, t), 8,95 (2H, s largo).
9	7-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilo	460 (M+H) ⁺ 458 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,39 (6H, s), 2,03-2,11 (2H, m), 2,19-2,25 (2H, m), 2,96 (3H, s), 3,54-3,69 (4H, m), 4,11-4,23 (2H, m) 4,88 (1H, dd), 7,36 (1H, s), 7,47 (1H, t), 7,52 (2H, dd), 8,10 (2H, d) 8,77 (1H, s), 9,01-9,06 (3H, m).
10	7-metoxi-5-metil-2-fenilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilo	490 (M+H) ⁺ 488 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,36 (6H, s), 2,01-2,09 (2H, m), 2,19-2,28 (2H, m), 2,48 (3H, s), 3,52-3,58 (3H, m), 3,71-3,73 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,87 (1H, dd), 7,09 (1H, s), 7,45 (1H, t), 7,51 (2H, t), 7,98 (2H, d) 8,69 (1H, t), 8,97-9,01 (2H, m).

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
11	5-hidroxi-2- metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6-ilo	400 (M+H) ⁺ 398 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,31 (6H, s), 2,05-2,27 (4H, m), 2,32 (3H, s), 3,52- 3,68 (5H, m), 3,96-4,08 (2H, m), 4,82-4,85 (1H, m), 6,15 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,36 (1H, t largo).
12	7-hidroxi-2- metilpirazolo[1,5- a]pirimidin-6-ilo	400 (M+H) ⁺ 398 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,22 (6H, s), 2,05-2,27 (4H, m), 2,28 (3H, s), 3,48- 3,53 (4H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 3,79-3,89 (2H, m), 4,79-4,82 (1H, m), 5,97 (1H, s), 8,47 (1H, s), 9,65 (1H, t largo).

(Tabela 5)

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
13	2-hidroximetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6-ilo	400 (M+H) ⁺ 398 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,05 (6H, s), 1,96-2,23 (4H, m), 3,16-3,51 (5H, m), 3,60-3,66 (1H, m), 4,68 (2H, s), 4,72-4,75 (1H, m), 5,39 (1H, s largo), 6,71 (1H, s), 8,44 (1H, t largo), 8,87 (1H, d), 9,44 (1H, d).

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
14	2-metoximetil- pirazolo[1,5- a]pirimidin-6-ilo	414 (M+H) ⁺ 412 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,35 (6H, s), 1,98-2,29 (4H, m), 3,36 (3H, s), 3,57-4,15 (6H, m), 4, 63 (2H, s), 4,82-4,85 (1H, m), 6,77 (1H, s), 8,94 (1H, d), 9,11 (1H, t largo), 9,68 (1H, d).
15	1H-indol-3-ilo	368 (M+H) ⁺ 366 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,04 (6H, s), 1,90-2,20 (4H, m), 3,15-3,30 (2H, m), 3,35-3,50 (3H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,74 (1H, q), 7,05-7,20 (2H, m), 7,42 (1H, d), 7,66 (1H, s largo), 8,05 (1H, d), 8,10 (1H, d), 11,56 (1H, s).
16	1H-indol-5-ilo	368 (M+H) ⁺ 366 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,33, 1,34 (6H, 2s), 2,00-2,30 (4H, m), 3,50-3,60 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,05-4,25 (2H, m), 4,87 (1H, q), 6,55 (1H, s), 7,45 (2H, t), 7,68 (1H, dd), 8,21 (1H, s), 8,59 (1H, t largo), 8,92 (2H, s largo), 11,43 (1H, s).

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
17	1-metil-1H-indol-2-ilo	382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,34 (6H, s), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3,45-3,65 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,00-4,25 (2H, m), 4,87 (1H, m), 7,12 (1H, t), 7,24 (1H, s), 7,29 (1H, t), 7,54 (1H, d), 7,66 (1H, d), 8,73 (1H, s largo), 8,91 (2H, s largo).
18	1-metil-1H-indol-3-ilo	382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,33 (6H, s), 2,00-2,24 (4H, m), 3,53-3,57 (5H, m), 3,67-3,75 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,12 (1H, ddd), 4,16 (1H, ddd), 4,86 (1H, dd), 7,17 (1H, dd), 7,24 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 8,13 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,25 (1H, t), 8,94 (2H, s largo).
19	1-metil-1H-indol-4-ilo	382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,35 (6H, s), 2,00-2,30 (4H, m), 3,50-3,65 (3H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,00-4,25 (2H, m), 4,86 (1H, q), 6,84 (1H, d), 7,24 (1H, t), 7,44 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,64 (1H, d), 8,51 (1H, t largo), 8,93 (2H, s largo).

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
20	1-metil-1H-indol-5-ilo	382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,34 (6H, s), 1,90-2,30 (4H, m), 3,20-3,45 (2H, m), 3,45-3,65 (2H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,00-4,25 (2H, m), 4,87 (1H, q), 6,55 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,20 (1H, s), 8,59 (1H, s largo), 8,89 (2H, s largo).

(Tabela 6)

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
21	1-metil-1H-indol-6-ilo	382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,34 (6H, s), 2,00-2,25 (4H, m), 3,50-3,60 (3H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,05-4,25 (2H, m), 4,87 (1H, q), 6,48 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,62 (2H, s), 8,06 (1H, s), 8,63 (1H, t largo), 8,80-9,00 (2H, s largo).

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
22	1-metil-1H-indol-7-ilo	382 (M+H) ⁺ 380 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,37 (6H, s), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3,50-3,65 (3H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,05-4,25 (2H, m), 4,86 (1H, m), 6,51 (1H, d), 7,08 (1H, dd), 7,33 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,67 (1H, d), 8,71 (1H, s largo), 8,95 (1H, s largo).
23	4-metoxi-1-metil-1H-indol-2-ilo	412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,33 (6H, s), 2,00-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3,50-3,60 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,05-4,25 (2H, m), 4,88 (1H, m), 6,60 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,22 (1H, t), 7,34 (1H, s), 8,63 (1H, t largo), 8,92 (2H, s largo).
24	6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-ilo	412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,32 (6H, s), 2,00-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3,45-3,60 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,00-4,25 (2H, m), 4,87 (1H, m), 6,75 (1H, d), 7,02 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,53 (1H, d), 8,60 (1H, s), 8,90 (2H, s largo).

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
25	4,6-dimetoxi-1-metil-1H-indol-2-ilo	442 (M+H) ⁺ 440 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,32 (6H, s), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3,45-3,60 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,00-4,25 (2H, m), 4,87 (1H, m), 6,24 (1H, s), 6,62 (1H, s), 7,27 (1H, s), 8,49 (1H, t largo), 8,88 (2H, s largo).
26	5-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-ilo	426 (M+H) ⁺	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,40 (6H, s), 2,00-2,30 (4H, m), 2,62 (3H, s), 3,30-3,80 (4H, m), 3,68 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,83-3,86 (1H, m), 6,83 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,80 (1H, s largo), 8,80-9,00 (2H, m).
27	5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-ilo	412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,31 (6H, s), 2,00-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3,50-3,60 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,05-4,25 (2H, m), 4,86 (1H, m), 6,87 (1H, dd), 7,42 (1H, d), 7,64 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,14 (1H, t largo), 8,89 (2H, s largo).

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
28	7-metoxi-1-metil- 1H-indol-5-ilo	412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,33 (6H, s), 2,00-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3,50-3,60 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,00-4,25 (2H, m), 4,87 (1H, m), 6,49 (1H, d), 7,19 (1H, s), 7,30 (1H, d), 7,82 (1H, s), 8,64 (1H, t largo), 8,93 (2H, s largo).

(Tabela 7)

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
29	1-(2,2-dimetil- propil)-1H-indol- 3-ilo	438 (M+H) ⁺ 436 (M-H) ⁻	(CDCl ₃) δ (ppm): 1,02 (9H, s), 1,18 (6H, s), 2,12-2,29 (4H, m), 3,36-3,47 (6H, m), 3,57-3,70 (1H, m), 3,94 (2H, s), 4,68-4,73 (1H, m), 6,94-7,05 (1H, m), 7,23-7,25 (1H, m), 7,37-7,39 (1H, m), 7,79 (1H, s), 8,10-8,13 (1H, m).
30	1-isobutil-1H- indol-3-ilo	424 (M+H) ⁺ 422 (M-H) ⁻	(CDCl ₃) δ (ppm): 0,94 (6H, d), 1,19 (6H, s), 2,10-2,29 (5H, m), 3,37-3,48 (6H, m), 3,58-3,62 (1H, m), 3,93 (2H, d), 4,67-4,75 (1H, m), 6,87-6,97 (1H, m), 7,25-7,27 (1H, m), 7,35-7,37 (1H, m), 7,78 (1H, s), 8,11-8,13 (1H, m).

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
31	1-(2,2-dimetil-propil)-1H-indol-5-ilo	438 (M+H) ⁺ 436 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 0,93 (9H, s), 1,35 (6H, s), 1,98-2,29 (4H, m), 3,54-3,62 (5H, m), 3,71-3,74 (1H, m), 4,03 (2H, d), 4,07-4,19 (2H, m), 4,84-4,86 (1H, m), 6,56 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 8,20 (1H, d), 8,59 (1H, t largo), 8,94 (1H, s largo).
32	1-isobutil-1H-indol-5-ilo	424 (M+H) ⁺ 422 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 0,84 (6H, d), 1,35 (6H, s), 1,98-2,29 (5H, m), 3,54-3,65 (6H, m), 3,71-3,74 (1H, m), 4,02 (2H, d), 4,07-4,19 (2H, m), 4,84-4,86 (1H, m), 6,56 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,73 (1H, dd), 8,22 (1H, s), 8,59 (1H, t largo), 8,96 (1H, s largo).
33	1-benziloximetil-1H-indol-3-ilo	488 (M+H) ⁺ 486 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,33, 1,34 (6H, 2s), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3,50-3,60 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,05-4,25 (2H, m), 4,50 (2H, s), 4,87 (1H, m), 5,74 (2H, s), 7,15-7,40 (7H, m), 7,65 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,33 (1H, s), 8,40 (1H, t largo), 8,93 (2H, s largo).

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
34	1-metoximetil-1H-indol-3-ilo	412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,04, 1,05 (6H, 2s), 1,95-2,10 (2H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 3,15-3,35 (3H, m), 3,35-3,50 (2H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,74 (1H, m), 5,57 (2H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,60 (1H, d), 7,79 (1H, t largo), 8,13 (1H, d).
35	1-acetoximetil-1H-indol-3-ilo	440 (M+H) ⁺ 438 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,04 (6H, s), 1,95-2,10 (2H, m), 2,04 (3H, s), 2,10- 2,20 (2H, m), 3,15-3,30 (2H, m), 3,35-3,50 (3H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,74 (1H, m), 6,20 (2H, s), 7,20 (1H, t), 7,27 (1H, t), 7,63 (1H, d), 7,85 (1H, t largo), 8,13 (1H, d), 8,19 (1H, s).
36	1-benziloximetil-1H-indol-5-ilo	488 (M+H) ⁺ 486 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,05 (6H, s), 1,95-2,06 (2H, m), 2,11-2,21 (2H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 3,36-3,56 (3H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,45 (2H, s), 4,74-4,77 (1H, m), 5,71 (2H, s).

(Tabela 8)

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
37	hidroximetil-1H- indol-5-ilo	398 (M+H) ⁺	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,03, 1,04 (6H, 2s), 1,95-2,20 (4H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 3,40-3,60 (3H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,75 (1H, q), 5,53 (2H, d), 6,51 (1H, t), 6,55 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 8,10-8,20 (1H, m), 8,13 (1H, d).
38	metoximetil-1H- indol-5-ilo	412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,03, 1,04 (6H, 2s), 1,95-2,20 (4H, m), 3,15 (3H, s), 3,20-3,30 (2H, m), 3,30-3,50 (4H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,75 (1H, q), 5,56 (2H, s), 6,61 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 8,14 (1H, d), 8,20-8,30 (1H, m).
39	1-(2,2-dimetil- propil)-5-metoxi- 1H-indol-3-ilo	468 (M+H) ⁺ 466 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 0,95 (9H, s), 1,33 (6H, s), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 3,50-3,60 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,05-4,25 (2H, m), 4,87 (1H, m), 6,83 (1H, dd), 7,51 (1H, d), 7,67 (1H, d), 8,07 (1H, s), 8,33 (1H, t largo), 8,88 (2H, s largo).

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
40	1-(2,2-dimetil-propil)-5-metil-1H-indol-3-ilo	452 (M+H) ⁺ 450 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 0,95 (9H, s), 1,32, 1,33 (6H, 2s), 2,00-2,15 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,39 (3H, s), 3,50-3,60 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,00 (2H, s), 4,05-4,25 (2H, m), 4,87 (1H, m), 7,02 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,94 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,26 (1H, t largo), 8,92 (2H, s largo)
41	1-(2,2-dimetil-propil)-5-hidroxi-1H-indol-3-ilo	454 (M+H) ⁺ 452 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 0,94 (9H, s), 1,31, 1,32 (6H, 2s), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 3,45-3,60 (3H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 3,94 (2H, s), 4,00-4,20 (2H, m), 4,86 (1H, m), 6,68 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,52 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,16 (1H, t largo), 8,93 (2H, s largo).
42	1-(2,2-dimetil-propioniloxi-metil)-1H-indol-3-ilo	482 (M+H) ⁺	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,10 (6H, s), 1,16 (9H, s), 2,10-2,30 (4H, m), 3,30-3,50 (5H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,79-4,81 (1H, m), 6,30 (2H, s), 7,24-7,34 (2H, m), 7,66-7,67 (1H, m), 7,84 (1H, s largo), 8,19-8,21 (1H, m), 8,24 (1H, s).

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
43	1-t-butoxi- carbonilmetil-1H- indol-5-ilo	482 (M+H) ⁺	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,10 (6H, s), 1,43 (9H, s), 2,00-2,20 (4H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 3,40-3,50 (3H, m), 3,60 3,70 (1H, m), 5,00 (2H, s), 6,57 (1H, d), 7,40 (2H, m), 7,67 (1H, dd), 8,06 (1H, s largo), 8,13 (1H, d).
44	metil-2,3-di-hidro- 1H-indol-5-ilo	384 (M+H) ⁺ 382 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,29 (6H, s), 1,95-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,93 (2H, t), 3,38 (2H, t), 3,45- 3,60 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,00-4,20 (2H, m), 4,86 (1H, m), 6,50 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,66 (1H, d), 8,35 (1H, t largo), 8,83 (2H, s largo).

(Tabela 9)

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
45	1-acetil-1H-indol- 3-ilo	410 (M+H) ⁺ 408 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,36 (6H, s), 2,00-2,30 (4H, m), 2,72 (3H, s), 3,50- 3,70 (3H, m), 3,70-3,85 (1H, m), 4,0-4,30 (2H, m), 4,88 (1H, m), 7,30- 7,50 (2H, m), 8,19 (1H, d), 8,34 (1H, d), 8,70- 8,80 (1H, m), 8,80 (1H, s), 8,95 (2H, s largo).

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
46	1-acetil-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo	412 (M+H) ⁺ 410 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,31 (6H, s), 2,00-2,30 (4H, m), 2,19 (3H, s), 3,19 (2H, t), 3,50-3,60 (3H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 4,05-4,20 (2H, m), 4,15 (2H, t), 4,86 (1H, q), 7,75 (1H, d), 7,78 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,58 (1H, t), 8,75-9,00 (2H, m).
47	1-acetil-1H-indol-5-ilo	410 (M+H) ⁺ 408 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,35 (6H, s), 2,00-2,15 (2H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 2,68 (3H, s), 3,50-3,65 (3H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 4,05-4,30 (2H, m), 4,87 (1H, m), 6,87 (1H, d), 7,89 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,23 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,77 (1H, s largo), 8,91 (2H, s largo).
48	1-benzoil-1H-indol-5-ilo	472 (M+H) ⁺ 470 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,10 (6H, m), 2,00-2,20 (4H, m), 3,20-3,50 (5H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,75-4,76 (1H, m), 6,86 (1H, d), 7,47-7,53 (2H, m), 7,61-7,64 (2H, m), 7,70-7,74 (1H, m), 7,78 (1H, d), 7,84-7,90 (2H, m), 8,21 (1H, s largo), 8,28 (1H, d).

Exemplo	A	ESI/MS (m/z)	RMN- ¹ H
49	1-(2,2-dimetil-propionil)-1H-indol-5-ilo	452 (M+H) ⁺	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,10 (6H, s), 1,50 (9H, s), 2,00-2,20 (4H, m), 3,20-3,50 (5H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,75-7,77 (1H, m), 6,84 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 8,15 (1H, s largo), 8,18 (1H, d), 8,20 (1H, s largo), 8,40 (1H, d).
50	1-(2,2,2-trifluoroacetil)-2,3-di-hidro-1H-indol-5-ilo	466 (M+H) ⁺ 464 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,05 (6H, s), 2,00-2,20 (4H, m), 3,30-3,50 (7H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,36 (2H, t), 4,76-4,77 (1H, m), 7,83 (1H, d), 7,87 (1H, s largo), 8,11 (1H, d), 8,21 (1H, t).
51	benzotiazol-6-ilo	386 (M+H) ⁺ 384 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,37 (6H, s), 2,08-2,26 (4H, m), 3,36-3,38 (2H, m), 3,71-3,73 (2H, m), 4,12-4,18 (2H, m), 4,84 (1H, dd), 8,09 (1H, dd), 8,19 (1H, d), 8,76 (1H, s), 8,93 (2H, s largo), 9,55 (1H, s).
52	4-metoxi-2-metilbenzotiazol-6-ilo	430 (M+H) ⁺ 428 (M-H) ⁻	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 1,35 (6H, s), 1,90-2,24 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,49-3,60 (4H, m), 4,01 (3H, s), 4,09-4,18 (2H, m), 4,87 (1H, dd), 7,54 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,90 (1H, t), 8,93 (2H, s largo).

(Exemplo 48)**{2-[2-(2-Cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino]-2-metilpropil}metilamida de ácido (S)-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico**

Num procedimento similar como utilizado no Exemplo 1, o composto do título (210 mg, Y.: 28%) foi obtido a partir de ácido 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (354 mg) e (S)-1-[2-(1,1-dimetil-2-metilaminoetilamino)acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilo (450 mg).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,36 (6H, s), 1,98 (1H, s largo), 2,00-2,30 (4H, m), 2,50 (3H, s), 2,90 (3H, s), 3,30-3,80 (4H, m), 4,10-4,30 (2H, m), 4,80 (1H, m), 6,63 (1H, s), 8,80 (1H, s), 9,50 (1H, s).

ESI/MS (m/z): 398 (M+H)⁺, 396 (M-H)⁻.

(Exemplo 61 não de acordo com a presente invenção)**(S)-1-{2-[3-(1,3-Di-hidroisoindol-2-il)-1,1-dimetil-3-oxopropilamino]acetil}pirrolidina-2-carbonitrilo**

Adicionaram-se carbonato de potássio (370 mg) e iodeto de sódio (200 mg) a uma solução de 3-amino-1-(1,3-dihidroisoindol-2-il)-3-metilbutan-1-ona (0,55 g) em acetona. Adicionou-se (S)-1-(2'-cloroacetil)pirrolidina-2-carbonitrilo (467 mg) com arrefecimento em gelo, e agitou-se a mistura durante 8 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se diclorometano, depois removeu-se a matéria insolúvel por filtração e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (solvente de eluição; diclorometano:metanol 20:1) para dar o composto do título (0,54 g, 61%).

RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,39, 1,40 (6H, 2s), 2,00-2,25 (4H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,30-4,10 (4H, m), 4,71, 4,90 (4H, 2s), 4,85-4,90 (1H, m), 7,30-7,40 (4H, m).

ESI/MS (m/z): 355 (M+H)⁺.

(Exemplo 142 não de acordo com a presente invenção)

(S)-1-{2-[2-(1,3-Di-hidroisoindol-2-il)-2-oxoetil]amino}acético
pirrolidina-2-carbonitrilo

Dissolveram-se ácido {t-butoxicarbonil-[2-(1,3-di-hidroisoindol-2-il)-2-oxoetil]amino}acético (260 mg), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida (150 mg) e hidroxibenzotriazole (120 mg) em N,N-dimetilformamida (5,0 ml). Adicionaram-se trietilamina (110 µl) e cloridrato de (S)-pirrolidina-2-carbonitrilo (100 mg), e agitou-se a mistura durante 21 horas à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reacional sob pressão reduzida, depois adicionaram-se ao resíduo acetato de etilo e solução de ácido cítrico a 10%, e separou-se a fase orgânica. Lavou-se a fase orgânica com solução de bicarbonato de sódio a 4% e uma solução salina saturada e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Concentrou-se a mistura reacional sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (solvente de eluição; diclorometano:metanol 20:1) para dar (S)-[2-(cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-[2-(1,3-di-hidroisoindol-2-il)-2-oxoetil]carbamato de t-butilo (290 mg, Y.: 90%).
ESI/MS (m/z): 413 (M+H)⁺, 411 (M-H)⁻.

Dissolveu-se o (S)-[2-(cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-[2-(1,3-di-hidroisoindol-2-il)-2-oxoetil]carbamato de t-butilo (280 mg) obtido acima em 1,4-dioxano (1,0 ml) e adicionou-se ácido clorídrico 4 N/1,4-dioxano (1,0 ml), e agitou-se durante 30 minutos com arrefecimento em gelo. Adicionou-se éter e recolheram-se por filtração os cristais precipitados e secaram-se sob pressão reduzida para dar um cloridrato (240 mg, Y.: quant.) do composto do título.
RMN-¹H; (DMSO-d₆) δ (ppm): 2,03-2,19 (4H, m), 3,36-3,44 (2H, m), 3,57, 4,10 (4H, 2s), 4,74, 4,84 (4H, 2s), 4,86-4,88 (1H, m), 7,32-7,39 (4H, m).
ESI/MS (m/z): 313 (M+H)⁺, 311 (M-H)⁻.

(Exemplo de Teste Farmacológico 1)

No rastreio de inibidores de DPP-IV, utilizou-se o método seguinte usando glicil-prolina-4-metilcumalil-7-amida (Gly-Pro-MCA) como substrato.

Uma substância de teste (40 µl) em várias concentrações dissolvida num tampão de medição (tampão Tris-HCl (25 mM), pH 7,4, contendo cloreto de sódio (140 mM), cloreto de cálcio (10 mM), albumina de soro de bovino a 1%) e substrato Gly-Pro-MCA 150 µM (40 µl), foram colocados em cada poço de uma placa de microtitulação de 96 poços, depois misturou-se e deixou-se à temperatura ambiente durante 5 minutos. Depois, adicionou-se a cada poço plasma humano (20 µl) diluído 30 vezes com o tampão de medição, agitou-se e fez-se reagir à temperatura ambiente durante 30 minutos no escuro. A reação foi terminada por adição de 100 µl de tampão acetato 1 M, pH 4,2, e determinou-se o MCA libertado pela atividade de DPP-IV por medição da fluorescência a 465 nm obtida por excitação a 360 nm. A concentração (IC₅₀) para a qual 50% da atividade de DPP-IV foi inibida pela substância de teste foi determinada com base na atividade de DPP-IV calculada de acordo com a equação seguinte. Os resultados são apresentados na Tabela 10. Utilizou-se isoleucil-tiazolidida (Composto A) descrita numa patente (W097/40832) como produto químico comparativo.

Atividade inibidora de DPP-IV = $100 \times (1 - (F_s - F_b) / F_{100} - F_b)$

F₁₀₀: intensidade de fluorescência obtida por reação com plasma.

F_b: intensidade de fluorescência de um branco onde a reação foi realizada com a solução de terminação da reação adicionada.

F_s: intensidade de fluorescência obtida por adição da substância de teste.

(Tabela 10)

Composto (Exemplo N.º)	DPP-IV IC ₅₀ (µM)	Composto (Exemplo N.º)	DPP-IV IC ₅₀ (µM)	Composto (Exemplo N.º)	DPP-IV IC ₅₀ (µM)
1	0,051	20	0,052	36	0,045
2	0,032	21	0,028	37	0,017
3	0,023	22	0,073	38	0,025
4	0,087	23	0,082	39	0,073
6	0,091	24	0,043	41	0,025

Composto (Exemplo N.º)	DPP-IV IC ₅₀ (µM)	Composto (Exemplo N.º)	DPP-IV IC ₅₀ (µM)	Composto (Exemplo N.º)	DPP-IV IC ₅₀ (µM)
8	0,054	25	0,048	42	0,027
9	0,061	26	0,033	43	0,016
10	0,085	27	0,021	44	0,037
11	0,068	28	0,078	45	0,028
12	0,028	30	0,089	46	0,019
13	0,024	31	0,049	47	0,024
15	0,028	32	0,048	48	0,031
16	0,033	33	0,071	49	0,020
18	0,036	34	0,023	50	0,020
19	0,050	35	0,037	Composto A	0,225

A partir dos resultados deste teste, o composto da presente invenção mostrou um valor de IC₅₀ de dezenas de nM, e constatou-se que tinha uma atividade inibidora mais forte de DPP-IV do que o Composto A (a IC₅₀: 225 nM).

(Exemplo de Teste Farmacológico 2)

Ratos Wistar/ST machos (Japan SLC, Inc.) foram aclimatados durante 5 dias ou mais (8 semanas de idade quando utilizados) e depois colocados em jejum de um dia para o outro. Administraram-se oralmente o composto (3 mg/kg) do Exemplo 1, o composto (1 mg/kg) do Exemplo 61 e Composto A (10 mg/kg) num volume de 5 ml/kg em ratos respetivamente, e após 30 minutos, administrou-se oralmente a cada rato solução de glucose a 20% (5 ml/kg) (correspondendo a glucose (1 g/kg)). A partir da extremidade da ponta de cada cauda, colheu-se sangue ao longo do tempo e separou-se o plasma, e mediram-se os níveis de glucose e de insulina no sangue. O nível no sangue foi medido utilizando o Glutest (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. , Ltd.), e o nível de insulina no plasma foi medido utilizando um kit EAI disponível comercialmente (Shibayagi Co. , Ltd.).

Os resultados são apresentados na Tabela 11. O nível de glucose no sangue foi expresso em termos da área sob a curva

(AUC_{0-60 min}) (min.mg/dl) a partir dos 0 min após administração de açúcar até aos 60 minutos, onde o nível de glucose no sangue numa amostra obtida por colheita de sangue antes do teste foi utilizado em substituição do nível de glucose no sangue aos 0 min. O nível de insulina no plasma foi indicado pelo nível de insulina no plasma (pg/ml) 10 minutos após administração do composto.

(Tabela 11)

Grupo de administração	Nível de glucose no sangue (min.mg/dl)	Insulina (pg/ml)
Água	8199±235	1692±583
Composto A	6671±161	2994±310
Exemplo 1	7024±222	2745±574

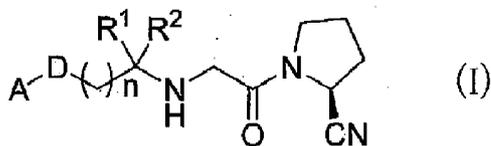
A partir dos resultados deste teste, constatou-se que o composto da presente invenção exibe uma ação depressora da glucose no sangue com base na sua potenciação da secreção de insulina.

Como descrito acima, o composto da presente invenção é um composto que exibe uma atividade inibidora potente de DPP-IV, é quimicamente estável, é excelente em seletividade enzimática sem efeitos secundários, e é assim útil no tratamento de diabetes (particularmente diabetes de tipo 2), suas complicações relacionadas, obesidade.

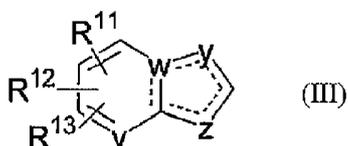
Lisboa, 2016-09-07

REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado pela fórmula geral (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável:



em que cada um de R^1 e R^2 representa um grupo metilo, D representa $-\text{CONH}-$, n é 1, e A representa um grupo heterocíclico bicíclico de sistema 6-5 representado pela fórmula geral (III):



onde --- representa uma ligação simples ou dupla, (1) y representa um átomo de azoto e cada um de z, v e w representa um átomo de carbono ou (2) cada um de v, w e y representa um átomo de azoto e z representa um carbono, R^{11} , R^{12} e R^{13} podem estar substituídos em quaisquer átomos de hidrogénio no anel, são iguais ou diferentes e cada um representa 1) um átomo de hidrogénio, 2) um grupo hidroxilo, 3) um grupo trifluorometilo, 4) um grupo trifluoroacetilo, 5) um grupo alquilo C1-6 opcionalmente substituído com grupo(s) substituinte(s) selecionado(s) de entre átomos de halogéneo, grupos oxo, grupos fenilo, $-\text{OR}^{14}$ ou $-\text{OCOR}^{17}$, 6) um grupo alcoxi C1-6, ou 7) um grupo arilo C6-10, R^{14} representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo C1-6 ou um grupo benzilo, e R^{17} representa um grupo alquilo C1-6.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde o composto é 2-([2-(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amino)-2-metilpropil)amida de ácido (S)-2-metilpirazolo-[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico.

3. Composição farmacêutica que contém o composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 como ingrediente ativo.