

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

(21) PI0614340-7 A2



* B R P I 0 6 1 4 3 4 0 A 2 *

(22) Data de Depósito: 16/08/2006
(43) Data da Publicação: 12/04/2011
(RPI 2101)

(51) Int.CI.:
C07D 209/08
A61K 31/404
A61P 7/02

(54) Título: INDÓIS SUBSTITUIDOS E MÉTODOS DE
SEU USO

(57) Resumo: INDÓIS SUBSTITUIDOS E MÉTODOS DE SEU
USO. A presente invenção se refere genericamente a indóis
substituídos de fórmulas (1), (2) e (3) e a métodos de seu uso.

(30) Prioridade Unionista: 17/08/2005 US 708,834

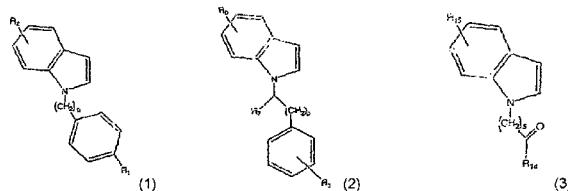
(73) Titular(es): WYETH

(72) Inventor(es): BAIHUA HU, JAMES W. JETTER

(74) Procurador(es): Trench, Rossi e Watanabe

(86) Pedido Internacional: PCT US2006032066 de 16/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/022321 de 22/02/2007



PI0614340-7

INDÓIS SUBSTITUÍDOS E MÉTODOS DE SEU USO

REFERÊNCIA A PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica a prioridade do pedido norte-americano nº 60/708.834, depositado em 17 de 5 agosto de 2005, cuja exposição inteira é aqui incorporada por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere genericamente a indóis substituídos e a métodos de seu uso.

10 FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

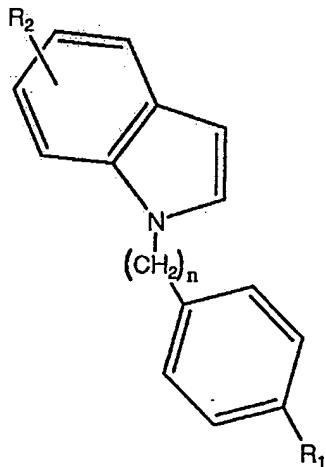
O inibidor da serina protease PAI-1 é um dos principais inibidores do sistema fibrinolítico. O sistema fibrinolítico inclui a pró-enzima plasminogênio, que é convertida na enzima ativa, 15 plasmina, por um de dois ativadores de plasminogênio do tipo tissular, *t*-PA ou *u*-PA. PAI-1 é o principal inibidor fisiológico de *t*-PA e *u*-PA. Uma das principais responsabilidades da plasmina no sistema fibrinolítico é digerir fibrina no sítio de lesão vascular. O sistema 20 fibrinolítico, entretanto, é não apenas responsável pela remoção de fibrina da circulação, mas também está envolvido em vários outros processos biológicos, incluindo ovulação, embriogênese, proliferação da íntima, angiogênese, tumorigênese e aterosclerose.

Níveis elevados de PAI-1 foram associados a várias doenças e condições, incluindo aquelas associadas a disfunção do sistema fibrinolítico. Por exemplo, níveis elevados de PAI-1 foram implicados em 5 doenças trombóticas, por exemplo, doenças caracterizadas por formação de um trombo que obstrui o fluxo sanguíneo vascular localmente ou se desprende e emboliza, ocluindo o fluxo sanguíneo a jusante. (Krishnamurti, *Blood*, 69, 798 (1987); Reilly, 10 *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 11, 1276 (1991); Carmeliet, *Journal of Clinical Investigation*, 92, 2756 (1993), Rocha, *Fibrinolysis*, 8, 294, 1994; Aznar, *Haemostasis*, 24, 243 (1994)). A neutralização por anticorpos da atividade de PAI-1 resultou na promoção 15 de trombólise endógena e reperfusão (Biemond, *Circulation*, 91, 1175 (1995); Levi, *Circulation*, 85, 305 (1992)). Níveis elevados de PAI-1 também foram implicados em doenças como síndrome do ovário policístico (Nordt, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 4, 1563 (2000), perda óssea induzida por deficiência de estrogênio (Daci, *Journal of Bone and Mineral Research*, 15, 8, 1510 (2000)), fibrose cística, diabetes, periodontite crônica, linfomas, doenças associadas a acumulação de matriz 20

extracelular, malignidades e doenças associadas a neoangiogênese, doenças inflamatórias, lesão vascular associada a infecções e doenças associadas a níveis aumentados de *uPA*, como câncer de mama e de ovário.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção apresenta indóis substituídos e métodos de seu uso. Em certas modalidades, apresentam-se indóis substituídos, incluindo aqueles de Fórmula 1:



Fórmula 1

ou sua forma de sal ou éster farmaceuticamente aceitável, em que:

R₁ é C₁₋₆ alquila;

R₂ é NR₃SO₂R₄ ou NHC(=O)NHR₅;

5 R₃ é hidrogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila;

R₄ é C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila;

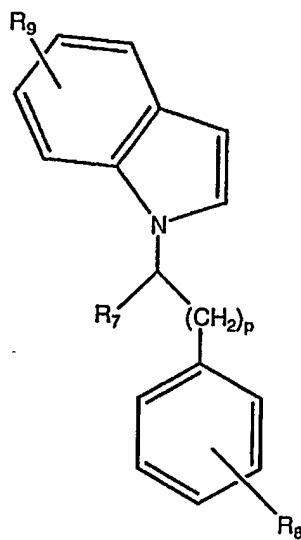
contanto que pelo menos um de R₃ ou R₄ seja

10 substituído por COOR₆;

R₅ é fenil(CO₂H) ou -C₁₋₆ alquil(CO₂H), em que o grupo alquila é opcionalmente substituído com fenila ou benzila;

15 R₆ é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila; e n é de 1 a 4.

Indóis substituídos da presente invenção também incluem aqueles de Fórmula 2:



Fórmula 2

ou sua forma de sal ou éster farmaceuticamente aceitável, em que:

5 R₇ é hidrogênio, CO₂H ou CONHNH₂;

 p é de 0 a 4;

 R₈ é hidrogênio, -C₁₋₆ alcóxi (CO₂H), C(=O)NR₁₀R₁₁ ou C(=O)aminoácido;

 R₁₀ e R₁₁ estão unidos juntamente com o

10 nitrogênio ao qual estão ligados para formar um anel saturado de 3 a 9 elementos, compreendendo 2 a 8 átomos de carbono no anel;

 contanto que, quando R₈ é hidrogênio, R₇ seja CO₂H ou CONHNH₂;

15 R₉ é NR₁₂SO₂R₁₃;

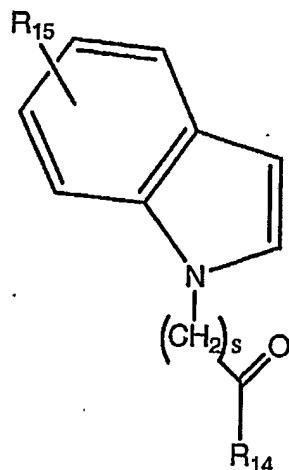
 R₁₂ é H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclica não substituída ou

substituída com OCF_3 , halogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila; e

R_{13} é C_{1-6} alquila, C_{1-6} perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila não substituída ou

5 substituída com OCF_3 , halogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila.

Também estão incluídos na presente invenção indóis substituídos de Fórmula 3:



10

Fórmula 3

ou sua forma de sal ou éster farmaceuticamente aceitável, em que:

R_{14} é $-OH$, C_{1-6} alcóxi ou aminoácido;

R_{15} é $NR_{16}SO_2R_{17}$;

15 R_{16} é H ou uma C_{1-6} alquila, C_{1-6} perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila não substituída ou substituída com OCF_3 , halogênio, C_{1-6}

alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila;

R₁₇ é C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila não substituída ou substituída com OCF₃, halogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila; e

s é de 1 a 4.

A presente invenção apresenta, entre outras coisas, métodos de uso de indóis substituídos. Em um aspecto da presente invenção, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais indóis substituídos é administrada a um sujeito para tratar um transtorno relacionado a PAI-1, por exemplo, por inibição da atividade de PAI-1 no sujeito. Por exemplo, em uma modalidade da presente invenção, um ou mais indóis substituídos da presente invenção são administrados a um sujeito para tratar uma disfunção do sistema fibrinolítico. Em outras modalidades, um ou mais indóis substituídos da presente invenção são administrados a um sujeito para tratar trombose, por exemplo, trombose venosa, trombose arterial, trombose cerebral e trombose de veias profundas, fibrilação atrial, fibrose pulmonar, complicações tromboembólicas de cirurgias, doença cardiovascular, por exemplo,

isquemia miocárdica, formação de placas ateroscleróticas, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose renal, síndrome de ovário policístico, doença de Alzheimer ou câncer.

5 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

VISÃO GERAL

A presente invenção apresenta compostos que, por exemplo, inibem a atividade de PAI-1, processos para a preparação desses compostos, composições farmacêuticas contendo esses compostos e métodos para uso desses compostos em terapias médicas. Os compostos têm propriedades que são úteis para o tratamento, incluindo a prevenção e inibição, de uma ampla variedade de doenças e transtornos que envolvam a produção e/ou ação de PAI-1. Esses incluem transtornos resultantes da disfunção do sistema fibrinolítico, incluindo, mas não limitados a, trombose, doença cardíaca coronariana, fibrose renal, formação de placas ateroscleróticas, doença pulmonar, isquemica miocárdica, fibrilação atrial, síndromes de coagulação, complicações tromboembólicas de cirurgias, oclusão arterial periférica e fibrose pulmonar. Outros transtornos incluem, mas não se limitam a, síndrome do ovários policístico, doença de Alzheimer e câncer.

Quando uma das presentes frações funcionais é aqui opcionalmente substituída, pode ser por um ou mais substituintes, dependendo das posições disponíveis, por exemplo, 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4 ou 1 a 5, como no caso de 5 grupos fenila ou benzila substituídos.

Os termos "alquila" e "alquíleno", conforme aqui usados, quer usados isoladamente ou como parte de outro grupo, referem-se a cadeias de hidrocarboneto alifático substituídas ou não substituídas, a diferença 10 sendo a de que os grupos alquila são de natureza monovalente (isto é, terminais), ao passo que os grupos alquíleno são divalentes e tipicamente servem de elos. Ambos incluem, mas não se limitam a, cadeias lineares e ramificadas contendo de 1 a cerca de 12 átomos de 15 carbono, de preferência de 1 a cerca de 6 átomos de carbono, a menos que explicitamente especificado de outra forma. Por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, *i*-butila e *t*-butila são englobadas pelo termo "alquila". A menos que indicado de outra 20 forma, estão especificamente incluídas na definição de "alquila" aquelas cadeias de hidrocarboneto alifático que sejam opcionalmente substituídas, por exemplo, por um ou mais substituintes, como 1 a 3 substituintes. Substituintes opcionais incluem, por exemplo, OCF₃,

halogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila, heterociclila e CO₂H.

O número de carbonos, conforme usado nas presentes definições, refere-se à estrutura principal de carbonos e à ramificação de carbonos, mas não inclui átomos de carbono dos substituintes, como substituições alcóxi e outras.

Os anéis dos grupos "fenila" e "benzila" aqui descritos podem ser opcionalmente substituídos. A ligação metíleno do grupo benzila também pode ser opcionalmente substituída. Substituintes opcionais incluem, por exemplo, OCF₃, halogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila, heterociclila e CO₂H.

O termo "alcóxi", conforme aqui usado, refere-se ao grupo -O-R_a, em que R_a é um grupo alquila conforme acima definido. São especificamente incluídos na definição de "alcóxi" aqueles grupos alcóxi que sejam opcionalmente substituídos. Substituintes opcionais incluem, por exemplo, OCF₃, halogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila, heterociclila e CO₂H.

O termo "cicloalquila", conforme aqui usado, refere-se a um grupo alquila opcionalmente substituído

com um ou mais anéis em sua estrutura e com cerca de 3 a cerca de 20 átomos de carbono (e todas as combinações e subcombinações de faixas e números específicos de átomos de carbono), com cerca de 3 a cerca de 10 átomos 5 de carbono sendo preferidos. Estruturas de múltiplos anéis podem ser estruturas de anel com pontes ou fusionadas. Grupos cicloalquila incluem, mas não se limitam a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, ciclooctila, 2-[4-isopropil-1-metil-7-oxa-10 biciclo[2.2.1]heptanila], 2-[1,2,3,4-tetraidronaftalenila] e adamantila.

O termo "arila", conforme aqui usado, refere-se a um sistema de anel aromático mono-, di-, tri- ou outro multicíclico, opcionalmente substituído, com 15 cerca de 5 a cerca de 50 átomos de carbono (e todas as combinações e subcombinações de faixas e números específicos de átomos de carbono), com cerca de 6 a cerca de 10 carbonos sendo preferidos. Exemplos não limitativos incluem, por exemplo, fenila, naftila, 20 antracenila e fenantrenila.

O termo "alquilarila", conforme aqui usado, refere-se a um sistema de anel opcionalmente substituído composto por um radical arila portando um substituinte alquila, em que alquila e arila são

conforme acima definidos. Grupos alquilarila exemplificativos incluem, mas não se limitam a, metilfenila (tolulila), dimetil fenila (xilila) etilfenila e metilnaftila.

5 O termo "heteroarila", conforme aqui usado, refere-se a um sistema de anel arila opcionalmente substituído, em que, em pelo menos um dos anéis, um ou mais dos elementos de anel de átomos de carbono é independentemente substituído por um grupo heteroátomo
10 selecionado do grupo que consiste em S, O, N e NH, em que arila é conforme acima definido. São preferidos grupos heteroarila com um total de cerca de 5 a cerca de 14 elementos de anel de átomos de carbono e elementos de anel de heteroátomos (e todas as
15 combinações e subcombinações de faixas e números específicos de elementos de anel de carbonos e heteroátomos). Grupos heteroarila exemplificativos incluem, mas não se limitam a, pirrila, furila, piridila, 1,2,4-tiadiazolila, pirimidila, tienila, 20 isotiazolila, imidazolila, tetrazolila, pirazinila, pirimidila, , quinolila, isoquinolila, tiofenila, benzotienila, isobenzofurila, pirazolila, indolila, purinila, carbazolila, benzimidazolila e isoxazolila. A

heteroarila pode estar ligada mediante um carbono ou um heteroátomo ao restante da molécula.

O termo "alquiletereoarila", conforme aqui usado, refere-se a um sistema de anel opcionalmente substituído composto por um radical heteroarila portando um substituinte alquila, em que alquila e heteroarila são conforme acima definidos. Grupos alquiletereoarila exemplificativos incluem, mas não se limitam a, pirrila, furila, piridila, 1,2,4-5 tiadiazolila, pirimidila, tienila, isotiazolila, imidazolila, tetrazolila, pirazinila, pirimidila, quinolila, isoquinolila, tiofenila, benzotienila, isobenzofurila, pirazolila, indolila, purinila, carbazolila, benzimidazolila e isoxazolila alquil 10 substituídas.

O termo "heterociclila" ou "Het", conforme aqui usado, quer isoladamente ou como parte de outro grupo, refere-se a um anel de 3 a cerca de 10 elementos estável, de preferência um anel de 5 a 10 elementos 20 contendo átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre. Uma heterociclila desta invenção pode ser um sistema de anel monocíclico ou bicíclico e pode ser saturado, insaturado ou parcialmente saturado.

Uma heterociclila pode ser opcionalmente fusionada a um anel fenila. Grupos heterociclila incluem, mas não se limitam a, aziridinila, azetidinila, 1,4-dioxanila, hexaidroazepinila, piperazinila, piperidinila,

5 pirrolidinila, morfolinila, tiomorfolinila, diidrobenzimidazolila, diidrobenzofuranila, diidrobenzotienila, diidrobenzoxazolila, diidrofuranila, diidroimidazolila, diidroindolila, diidroisooxazolila, diidroisotiazolila,

10 diidrooxadiazolila, diidrooxazolila, diidropirrazinila, diidropirazolila, diidropiridinila, diidropirimidinila, diidropirrolila, diidroquinolinila, diidrotetrazolila, diidrotiadiazolila, diidrotiazolila, diidrotienila, diidrotriazolila, diidroazetidinila, diidro-1,4-

15 dioxanila, tetraidrofuranila, tetraidrotienila, tetraidroquinolinila e tetraidroisoquinolinila. Frações heterociclila preferidas incluem: (a) heterociclos saturados, parcialmente insaturados ou insaturados de 6 elementos, contendo 1 - 2 nitrogênios, opcionalmente fusionados a um anel fenila; (b) heterociclos saturados, parcialmente saturados ou insaturados de 5 elementos, contendo 1 - 3 átomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, opcionalmente fusionados a um anel fenila; (c) heterociclos bicíclicos saturados,

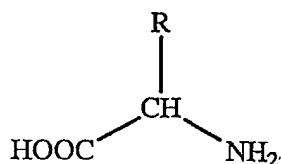
parcialmente insaturados ou insaturados, contendo 1 - 4 átomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; (d) carbazol, dibenzofurano e dibenzotiofeno. A menos que indicado de outra forma, estão especificamente 5 incluídos na definição de "heterociclila" aqueles heterociclos que sejam opcionalmente substituídos. Substituintes opcionais incluem, por exemplo, OCF₃, halogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila, heterociclila e CO₂H.

10 O termo "perfluoroalquila", conforme aqui usado, quer isoladamente ou como parte de outro grupo, refere-se a um hidrocarboneto alifático saturado com 1 a 6 átomos de carbono e dois ou mais átomos de flúor e inclui, mas não se limita a, cadeias lineares ou 15 ramificadas, como -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃ e -CH(CF₃)₂. Substituintes opcionais incluem, por exemplo, OCF₃, halogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila, heterociclila e CO₂H.

20 O termo "halogênio" ou "halo" se refere a cloro, bromo, flúor e iodo.

O termo "aminoácido" se refere a qualquer molécula que contenha tanto grupos funcionais amino, quanto ácido carboxílico, incluindo tanto aminoácidos de ocorrência natural, quanto aminoácidos de ocorrência

não natural e incluindo alfa aminoácidos, beta aminoácidos e derivados de aminoácidos. De preferência, o aminoácido tem um peso molecular entre 50 e 400 Dalton. De preferência, o aminoácido está ligado mediante o átomo de nitrogênio ao restante da molécula em compostos de Fórmula 2 e Fórmula 3. O termo "alfa aminoácido" se refere àqueles aminoácidos em que as funcionalidades amino e carboxilato estão ligadas ao mesmo carbono, incluindo tanto alfa aminoácidos de ocorrência natural, quanto alfa aminoácidos de ocorrência não natural de fórmula genérica:



em que R é H, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída com hidróxi, carbóxi, amino, amido, amidino, tio, alquiltio, heterociclo, arila ou heteroarila; heterociclo opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituída; e heteroarila opcionalmente substituída, ou em que o R e o nitrogênio do grupo amino formam um anel.

Alfa aminoácidos de ocorrência natural adequados incluem alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, glicina, triptofano, prolina,

serina, treonina, cisteína, asparagina, glutamina, tirosina, lisina, arginina, histidina, aspartato e glutamato. Alfa aminoácidos de ocorrência não natural adequados incluem D-alanina e ácido D-glutâmico, L-5 homosserina e L-ornitina, L-tiroxina, Fmoc-(Boc-4-aminometil)-L-fenilalanina, Boc-(Fmoc-4-aminometil)-L-fenilalanina, Fmoc-(Boc-4-aminometil)-D-fenilalanina, Boc-(Fmoc-4-aminometil)-D-fenilalanina, Fmoc-4-L-fenilalanina, Boc-4-amino-L-fenilalanina, Fmoc-4-amino-10 D-fenilalanina, Boc-4-amino-D-fenilalanina, Fmoc-(Boc-4-amino)-L-fenilalanina, Fmoc-(Boc-4-amino)-D-fenilalanina, Fmoc-4-bromo-L-fenilalanina, Boc-4-bromo-L-fenilalanina, Fmoc-4-bromo-D-fenilalanina, Boc-4-bromo-D-fenilalanina, Fmoc-4-bis(2-cloroetil)amino-L-15 fenilalanina, Boc-4-bis(2-cloroetil)amino-L-fenilalanina, Fmoc-2-cloro-L-fenilalanina, Boc-2-cloro-L-fenilalanina, Fmoc-4,5-desidro-L-leucina e Boc-4,5-desidro-L-leucina; Fmoc-L-alilglicina, Boc-L-alilglicina, sal de dicicloexilamônio, Fmoc-D-20 alilglicina, Boc-D-alilglicina, sal de dicicloexilamônio, cloreto de Fmoc-DL-metionina metilsulfônio, cloreto de Boc-DL-metionina metilsulfônio, Fmoc-a-metil-DL-metionina, Boc-a-metil-DL-metionina, Fmoc-L-selenometionina, Boc-L-

selenometionina, Fmoc-DL-selenometionina e Boc-DL-selenometionina. Outros aminoácidos de ocorrência não natural adequados são conhecidos na técnica. Os aminoácidos de ocorrência não natural exemplificativos dados acima têm grupos protetores, mas também existem sem os grupos protetores e são especificamente aqui incluídos. Derivados de aminoácidos exemplificativos incluem 4-hidroxiprolina e 5-hidroxilisina. Aminoácidos preferidos incluem alanina, valina, leucina, 10 isoleucina, prolina, fenilalanina, triptofano, metionina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutâmico, lisina, arginina, histidina, β -alanina e seus ésteres. Aminoácidos preferidos também incluem 15 aqueles representados pela fórmula $-\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, em que R_{18} e R_{19} estão unidos juntamente com o nitrogênio ao qual estão ligados para formar um anel saturado de 3 a 9 elementos, compreendendo de 2 a 8 átomos de carbono de anel e substituídos com CO_2H ou $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ alcóxi, 20 incluindo, por exemplo, ciclopropano aminoácidos (como ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico, ácido alo-coronâmico e 2,3-metanoomosserina), ácido 1-aminocicloexano-1-carboxílico, ácido isonipecótico, ácido 2-azetidinacarboxílico e seus ésteres.

Aminoácidos preferidos também incluem alfa aminoácidos e aqueles aminoácidos representados pela fórmula $C(=O)NH(CH_2)_mCO_2H$, em que m é de 1 a 4.

O termo "tratar" ou "tratamento" se refere a 5 qualquer indício de sucesso na melhora de uma lesão, patologia ou condição, incluindo qualquer parâmetro objetivo ou subjetivo, como redução, remissão, diminuição dos sintomas ou tornar a lesão, patologia ou condição mais tolerável para o paciente, retardamento 10 na taxa de degeneração ou declínio, tornar o ponto final da degeneração menos debilitante, ou melhorar o bem-estar físico ou mental de um sujeito. O tratamento ou melhora dos sintomas pode se basear em parâmetros objetivos ou subjetivos, incluindo os resultados de um 15 exame físico, exame neurológico e/ou avaliação psiquiátrica. "Tratar" ou "tratamento de um transtorno relacionado a PAI-1" inclui a prevenção do início de sintomas em um sujeito que possa estar predisposto a um transtorno relacionado a PAI-1, mas que ainda não 20 experimente ou exiba sintomas do transtorno (tratamento profilático), inibição dos sintomas do transtorno (retardamento ou interrupção de seu desenvolvimento), alívio dos sintomas ou efeitos colaterais do transtorno (incluindo tratamento paliativo) e/ou alívio dos

sintomas do transtorno (causar regressão). Portanto, o termo "tratamento" inclui a administração dos compostos ou agentes da presente invenção a um sujeito para prevenir ou retardar, aliviar ou interromper ou inibir 5 o desenvolvimento dos sintomas ou condições associadas a transtornos relacionados a PAI-1, por exemplo, crescimento tumoral associado a câncer. Aqueles versados na técnica médica saberão como usar métodos padronizados para determinar se um paciente está 10 sofrendo de uma doença associada a níveis e/ou atividade aumentada de PAI-1, por exemplo, por exame do paciente e determinação de se o paciente está sofrendo de uma doença sabidamente associada a níveis ou atividade elevada de PAI-1, ou por ensaio dos níveis de 15 PAI-1 no plasma sanguíneo ou tecido do sujeito com suspeita de sofrer de uma doença relacionada a PAI-1 e comparação dos níveis de PAI-1 no plasma sanguíneo ou tecido do indivíduo com suspeita de sofrer de uma doença relacionada a PAI-1 a níveis de PAI-1 no plasma 20 sangüíneo ou tecido de um indivíduo saudável. Níveis aumentados de PAI-1 são indicativos de doença. Portanto, a presente invenção apresenta, entre outras coisas, métodos de administração de um composto da presente invenção a um sujeito e a determinação dos

níveis de PAI-1 no sujeito. O nível de PAI-1 no sujeito pode ser determinado antes e/ou depois da administração do composto.

Em indivíduos saudáveis, PAI-1 é encontrada 5 em baixos níveis no plasma (cerca de 5 - 26 ng/mL), mas está elevada em muitos transtornos relacionados a PAI-1, incluindo, por exemplo, aterosclerose (Schneiderman J. et al., *Proc Natl Acad Sci* 89: 6998-7002, 1992), trombose de veias profundas (Juhan-Vague I. et al., 10 *Thromb Haemost* 57: 67-72, 1987) e diabetes melito não dependente de insulina (Juhan-Vague I. et al., *Thromb Haemost* 78: 565-660, 1997). PAI-1 estabiliza tanto trombos arteriais, quanto venosos, que contribuem respectivamente para oclusão arterial coronariana no 15 pós-infarto miocárdico (Hamsten A. et al., *Lancet* 2: 3-9, 1987) e trombose venosa após recuperação pós-operatória de cirurgia ortopédica (Siemens H. J. et al., *J. Clin. Anesthesia* 11: 622-629, 1999). A PAI-1 plasmática também está elevada, por exemplo, em 20 mulheres após a menopausa, e se propôs que contribua para a incidência aumentada de doença cardiovascular nessa população (Koh K. et al., *N. Engl. J. Med.* 336: 683-690, 1997).

O termo "transtorno ou doença relacionada a PAI-1" se refere a qualquer doença ou condição que esteja associada a uma expressão aumentada ou intensificada de PAI-1 ou expressão ou atividade aumentada ou intensificada de um gene que codifique PAI-1. Exemplos dessa atividade ou expressão aumentada podem incluir um ou mais dos seguintes: a atividade da proteína ou a expressão do gene que codifica a proteína está aumentada acima do nível de sujeitos normais; a atividade da proteína ou a expressão do gene que codifica a proteína está em um órgão, tecido ou célula onde normalmente não é detectada em sujeitos normais (isto é, a distribuição espacial da proteína ou da expressão do gene que codifica a proteína está alterada); a atividade da proteína ou a expressão do gene que codifica a proteína está aumentada, quando a atividade da proteína ou a expressão do gene que codifica a proteína está presente em um órgão, tecido ou célula durante um período mais longo que em sujeitos normais (isto é, a duração da atividade da proteína ou da expressão do gene que codifica a proteína está aumentada). Um sujeito normal ou saudável é um sujeito que não sofra de uma doença ou condição relacionada a PAI-1.

O termo "excipiente farmaceuticamente aceitável" significa um excipiente que seja utilizável na preparação de uma composição farmacêutica que seja genericamente segura, não tóxica e desejável e inclui 5 excipientes que sejam aceitáveis para uso veterinário, assim como para uso farmacêutico humano. Esses excipientes podem ser sólidos, líquidos, semi-sólidos ou, no caso de uma composição em aerossol, gasosos.

"Sais e ésteres farmaceuticamente aceitáveis" 10 se refere a sais e ésteres que sejam farmaceuticamente aceitáveis e tenham as propriedades farmacológicas desejadas. Esses sais incluem, por exemplo, sais que possam ser formados quando prótons ácidos presentes nos compostos sejam capazes de reagir com bases inorgânicas 15 ou orgânicas. Sais inorgânicos adequados incluem, por exemplo, aqueles formados com os metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, por exemplo, sódio e potássio, magnésio, cálcio e alumínio. Sais orgânicos adequados incluem, por exemplo, aqueles formados com 20 bases orgânicas, como as bases de amina, por exemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina e outras. Sais farmaceuticamente aceitáveis também podem incluir sais de adição de ácido formados a partir da reação de

frações ácidas, como aminas, no composto de origem com ácidos inorgânicos (por exemplo, ácidos clorídrico e bromídrico) e ácidos orgânicos (por exemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maléico e os ácidos 5 alcano- e areno-sulfônicos, como ácido metanossulfônico e ácido benzenossulfônico). Ésteres farmaceuticamente aceitáveis incluem ésteres formados a partir de grupos carbóxi, sulfonilóxi e fosfonóxi presentes nos compostos, por exemplo, ésteres C₁₋₆ alquilaicos. Quando 10 há dois grupos ácidos presentes, o sal ou éster farmaceuticamente aceitável pode ser um mono-sal ou éster ou um di-sal ou éster de monoácido; e, da mesma forma, quando há mais de dois grupos ácidos presentes, alguns ou todos esses grupos podem ser salificados ou 15 esterificados. Os compostos nomeados nesta invenção podem estar presentes em sua forma não salificada ou não esterificada ou em forma salificada e/ou esterificada, e a nomeação desses compostos pretende incluir tanto o composto original (não salificado e não 20 esterificado), quanto seus sais e ésteres farmaceuticamente aceitáveis. Da mesma forma, certos compostos nomeados nesta invenção podem estar presentes em mais de uma forma estereoisomérica, e a nomeação desses compostos pretende incluir todos os

estereoisômeros únicos e todas as misturas (racêmicas ou outras) desses estereoisômeros.

“Inibidores”, “ativadores” e “moduladores” da expressão ou da atividade são usados para se referirem 5 a moléculas inibidoras, ativadoras ou moduladoras, respectivamente, identificadas usando-se ensaios *in vitro* e *in vivo* para expressão ou atividade. Inibidores da presente invenção são composições que inibem a expressão de PAI-1 ou se ligam a, bloqueia parcial ou 10 totalmente a estimulação, diminuem, previnem, retardam a ativação inativam, dessensibilizam ou regulam negativamente a atividade de PAI-1. Amostras ou ensaios 15 compreendendo PAI-1 podem ser tratados com uma composição da presente invenção e comparados a amostras de controle sem uma composição da presente invenção. Amostras de controle (não tratadas com composições da presente invenção) pode receber um valor de atividade relativa de 100%. Em certas modalidades, a inibição de PAI-1 é conseguida quando o valor de atividade com 20 relação ao controle é de cerca de 80% ou menos, opcionalmente 50% ou 25%, 10%, 5% ou 1%.

Os termos “farmaceuticamente aceitável”, “fisiologicamente tolerável” e suas variações gramaticais, ao se referirem a composições, veículos,

diluentes e reagentes são usados de maneira intercambiável e indicam que os materiais são capazes de administração a ou em um ser humano sem a produção de efeitos fisiológicos indesejáveis, como náusea, 5 tonteira, desconforto gástrico e outros, em um grau que proibisse a administração do composto.

Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade farmaceuticamente eficaz" significa a quantidade que, quando administração a um sujeito, 10 produz efeitos para os quais é administrada. Por exemplo, uma "quantidade terapeuticamente eficaz", quando administrada a um sujeito para inibir a atividade de PAI-1, é suficiente para inibir a atividade de PAI-1. Uma "quantidade terapeuticamente eficaz", quando administrada a um sujeito para tratar 15 uma doença, é suficiente para efetuar o tratamento dessa doença.

Exceto quando indicado, os termos "sujeito" ou "paciente" são usados de maneira intercambiável e se 20 referem a mamíferos, como pacientes humanos e primatas não humanos, assim como a animais experimentais, como coelhos, ratos e camundongos, e outros animais. Portanto, o termo "sujeito" ou "paciente", conforme aqui usado, significa qualquer paciente ou sujeito

mamífero ao qual os compostos da invenção possam ser administrados. Em uma modalidade exemplificativa da presente invenção, empregam-se métodos de triagem aceitos para determinar quaisquer riscos associados a 5 uma doença ou condição em questão ou suspeita ou para determinar o status de uma doença ou condição existente em um sujeito. Esses métodos de triagem incluem, por exemplo, trabalhos convencionais para determinar fatores de risco que possam estar associados à doença 10 ou condição em questão ou suspeita. Esses e outros métodos de rotina permitem ao clínico selecionar pacientes necessitados de terapia usando os métodos e formulações da presente invenção.

Quando qualquer variável ocorre mais de uma 15 vez em qualquer constituinte ou em qualquer fórmula, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em cada outra ocorrência. Combinações de substituintes e/ou variáveis somente são permissíveis se essas combinações resultarem em compostos estáveis.

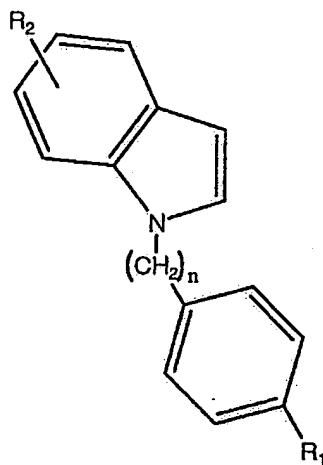
20 INDÓIS SUBSTITUÍDOS

A presente invenção apresenta indóis substituídos. Os indóis substituídos são administrados, de preferência, para inibir a expressão ou atividade de PAI-1 em um sujeito e, por fim, para tratar doenças ou

condições associadas a atividade aumentada de PAI-1 em um sujeito, por exemplo, um transtorno relacionado a PAI-1.

Indóis substituídos incluem aqueles de

5 Fórmula 1:



Fórmula 1

ou sua forma de sal ou éster farmaceuticamente aceitável, em que:

10 R₁ é C₁₋₆ alquila;

R₂ é NR₃SO₂R₄ ou NHC(=O)NHR₅;

R₃ é hidrogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclica;

R₄ é C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila,

15 benzila, fenila ou heterociclica;

contanto que pelo menos um de R₃ ou R₄ seja substituído por COOR₆;

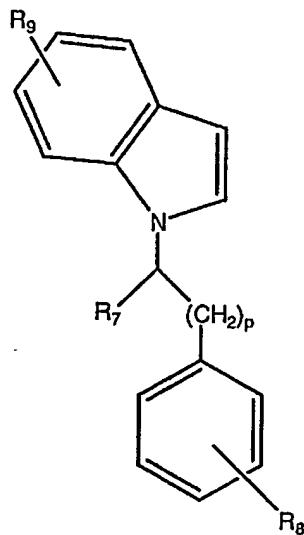
R_5 é fenil(CO_2H) ou $-C_{1-6}$ alquil(CO_2H), em que o grupo alquila é opcionalmente substituído com fenila ou benzila;

R_6 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; e
5 n é de 1 a 4.

Compostos de Fórmula 1 exemplificativos incluem aqueles em que R_1 é butila (por exemplo, isobutila e tert-butila). Exemplos de R_3 são CH_2CO_2H , hidrogênio ou benzila, em que o anel do grupo benzila é 10 substituído com CO_2H . Exemplos de R_4 são fenila substituída por $COOR_6$. R_5 pode ser, por exemplo, $-C_{1-6}$ alquil(CO_2H), em que o grupo alquila é substituído com fenila ou benzila. Um exemplo de n é 1.

Compostos exemplificativos incluem aqueles em 15 que os grupos alquila ou perfluoroalquila de R_3 e R_4 são não substituídos ou substituídos com $COOR_6$, e os anéis dos grupos fenila, benzila ou heterociclica de R_3 e R_4 são não substituídos ou substituídos com $COOR_6$.

Indóis substituídos incluem aqueles de 20 Fórmula 2:



Fórmula 2

ou sua forma de sal ou éster farmaceuticamente aceitável, em que:

5 R₇ é hidrogênio, CO₂H ou CONHNH₂;

 p é de 0 a 4;

 R₈ é hidrogênio, -C₁₋₆ alcóxi (CO₂H), C(=O)NR₁₀R₁₁ ou C(=O)aminoácido;

 R₁₀ e R₁₁ estão unidos juntamente com o

10 nitrogênio ao qual estão ligados para formar um anel saturado de 3 a 9 elementos, compreendendo 2 a 8 átomos de carbono no anel;

 contanto que, quando R₈ é hidrogênio, R₇ seja CO₂H ou CONHNH₂;

15 R₉ é NR₁₂SO₂R₁₃;

 R₁₂ é H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclica não substituída ou

substituída com OCF_3 , halogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila; e

R_{13} é C_{1-6} alquila, C_{1-6} perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila não substituída ou

5 substituída com OCF_3 , halogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila.

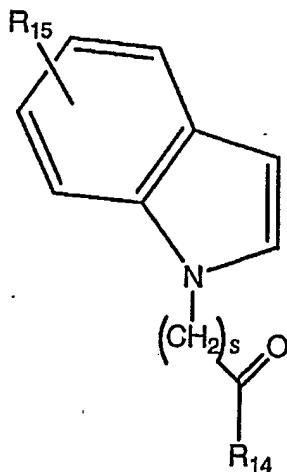
Compostos de Fórmula 2 exemplificativos incluem aqueles em que p é de 1 a 4. Exemplos de R_8 são hidrogênio, OCH_2CO_2H , $-C(=O)-$ fenilalanina, $-C(=O)-\beta$ -alanina ou $-C(=O)-$ piperidinila substituída com ácido carboxílico. Um exemplo de R_{12} é H. Exemplos de R_{13} são fenila não substituída e fenila substituída com OCF_3 , fenila, C_{1-6} alquila ou halogênio.

Compostos exemplificativos incluem aqueles em

15 que os grupos alquila e perfluoroalquila de R_{12} e R_{13} são não substituídos ou substituídos com OCF_3 , C_{1-6} alquila, C_{1-6} perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila, e os anéis dos grupos fenila, benzila ou heterociclila de R_{12} e R_{13} são não substituídos ou

20 substituídos com OCF_3 , C_{1-6} alquila, C_{1-6} perfluoroalquila, benzila ou fenila.

Indóis substituídos incluem aqueles de Fórmula 3:



Fórmula 3

ou sua forma de sal ou éster

farmaceuticamente aceitável, em que:

5 R₁₄ é -OH, C₁₋₆ alcóxi ou aminoácido;

 R₁₅ é NR₁₆SO₂R₁₇;

 R₁₆ é H ou uma C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila não substituída ou substituída com OCF₃, halogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila;

 R₁₇ é C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila não substituída ou substituída com OCF₃, halogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila; e
 s é de 1 a 4.

Compostos de Fórmula 3 preferidos incluem aqueles em que R₁₄ é -OH, fenilalanina ou leucina. De

preferência, R_{16} é hidrogênio. De preferência, R_{17} é fenila não substituída, fenila substituída com OCF_3 , halogênio, C_{1-6} alquila ou fenila, ou heterociclila. De preferência, s é 1.

5 Indóis substituídos exemplificativos da presente invenção incluem, mas não se limitam a:

ácido 3-({[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il]amino}sulfonil)benzóico;

10 ácido {benzenossulfonil-[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il]amino}acético;

ácido 4- {[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il](fenilsulfonil)amino]metil}benzóico;

ácido 4- {[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il]amino}sulfonil)benzóico;

15 N- {[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il]amino}carbonil)-L-fenilalanina;

ácido 3- {[{[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il]amino}carbonil]amino}benzóico;

20 ácido [4-({5-[(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}metil)fenóxi]acético;

ácido 3- {[{[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il]amino}carbonil]amino}benzóico;

ácido {4-[(5-{[(4-tert-butilfenil)sulfonil]amino}-1H-indol-1-il)metil]fenóxi}acético;

ácido 3-fenil-2-[5-({[4-(trifluorometóxi)fenil]sulfonil}amino)-1H-indol-1-il]propanóico;

ácido 1-{4-[5-[(3,4-diclorofenil)sulfonil]amino]-1H-indol-1-il}metil]benzoil}piperidina-4-

5 carboxílico;

ácido 1-[4-({5-[(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}metil]benzoil]piperidina-4-

carboxílico;

ácido 1-{4-[5-[(4-tert-butilfenil)sulfonil]amino]-1H-indol-1-il}metil]benzoil}piperidina-4-

10 carboxílico;

N-(4-({5-({4-(trifluorometóxi)fenil}sulfonil}amino)-1H-indol-1-il}metil]benzoil)-β-alanina;

N-[4-({5-[(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-

15 1H-indol-1-il}metil]benzoil]-β-alanina;

N-{4-[5-[(4-tert-butilfenil)sulfonil]amino]-1H-indol-1-

il}metil]benzoil}-L-fenilalanina;

N-(4-({5-({4-(trifluorometóxi)fenil}sulfonil}amino)-1H-indol-1-il}metil]benzoil)-L-

20 fenilalanina;

N-[4-({5-[(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}metil]benzoil]-L-fenilalanina;

N-{4-[(5-{[(4-tert-butilfenil)sulfonil]amino}-1H-indol-1-il)metil]benzoil}-L-fenilalanina;
N-[1-(1-benzil-2-hidrazino-2-oxoetil)-[\]1H-indol-5-il]-4-(trifluorometóxi)benzenossulfonamida;
5 ácido {5-[(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acético;
N-({5-[(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetil)-L-fenilalanina;
N-[(5-{[(4-tert-butilfenil)sulfonil]amino}-1H-indol-1-il)acetil]-L-fenilalanina;
10 1H-indol-1-il)acetil]-L-fenilalanina;
N-({5-[(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetil)-L-leucina;
N-[(5-{[(4-tert-butilfenil)sulfonil]amino}-1H-indol-1-il)acetil]-L-leucina;
15 N-{[5-({[4-(trifluorometóxi)fenil]sulfonil]amino}-1H-indol-1-il)acetil]-L-fenilalanina;
N-({5-[(quinolin-8-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetil)-L-fenilalanina;
N-{[5-({[4-(trifluorometóxi)fenil]sulfonil]amino}-1H-indol-1-il)acetil]-L-leucina;
20 ácido 1-{[5-({[4-(trifluorometóxi)fenil]sulfonil]amino}-1H-indol-1-il)acetil}piperidina-4-carboxílico;

ácido 1-({5-[(quinolin-8-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetil)piperidina-4-carboxílico;

ácido 1-({5-[(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetil)piperidina-4-carboxílico;

5 ácido 1-[(5-{{(4-tert-butilfenil)sulfonil}amino}-1H-indol-1-il)acetil]piperidina-4-carboxílico;

N-({5-[(quinolin-8-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetil)-L-leucina;

ou sua forma de sal ou éster

10 farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também apresenta composições compreendendo indóis substituídos, incluindo aqueles compostos de Fórmulas 1 a 3 ou seus estereoisômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis, e

15 um ou mais veículos, excipientes ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis. Essas composições incluem composições farmacêuticas para o tratamento ou controle de estados ou condições patológicas associadas a atividade aumentada de PAI-1. Em certas modalidades, as

20 composições compreendem misturas de um ou mais indóis substituídos.

Certos compostos de Fórmulas 1 a 3 contêm átomos de carbono estereogênicos ou outros elementos quirais e, portanto, dão origem a estereoisômeros,

incluindo enantiômeros e diastereômeros. A presente invenção incluem todos os estereoisômeros de Fórmulas 1 - 3, assim como misturas dos estereoisômeros. Em todo este pedido, o nome do produto, quando a configuração 5 absoluta de um centro assimétrico não é indicada, se destina a incluir os estereoisômeros individuais, assim como as misturas de estereoisômeros.

Quando se prefere um enantiômero, ele pode, em algumas modalidades, ser fornecido substancialmente 10 livre do enantiômero correspondente. Assim, um enantiômero substancialmente livre do enantiômero correspondente se refere a um composto que seja isolado ou separado mediante técnicas de separação ou preparado livre do enantiômero correspondente. "Substancialmente 15 livre", conforme aqui usado, significa que o composto comprehende uma proporção significativamente maior de um enantiômero. Em modalidades preferidas, o composto comprehende pelo menos cerca de 90% em peso de um enantiômero preferido. Em outras modalidades da 20 invenção, o composto comprehende pelo menos cerca de 99% em peso de um enantiômero preferido. Enantiômeros preferidos podem ser isolados de misturas racêmicas por qualquer método conhecido por aqueles versados na técnica, incluindo cromatografia líquida de alto

desempenho (HPLC) e a formação e cristalização de sais quirais, ou os enantiômeros preferidos podem ser preparados pelos métodos aqui descritos. Métodos para a preparação de enantiômeros preferidos são descritos, 5 por exemplo, em Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Intescience, Nova Iorque, 1981); Wilen, S. H. *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977). Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); e Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. 10 of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Formas de sal exemplificativas dos presentes compostos incluem, mas não se limitam a, sais de sódio e sais de potássio. Outras formas de sal 15 exemplificativas desses compostos incluem, mas não se limitam a, aquelas formadas com bases ou ácidos inorgânicos e orgânicos farmaceuticamente aceitáveis e conhecidos na técnica. Os ácidos incluem, por exemplo, o acético, propiônico, lático, cítrico, tartárico, 20 succínico, fumárico, malélico, malônico, mandélico, málico, ftálico, clorídrico, bromídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanossulfônico, naftalenossulfônico, benzenossulfônico, toluenossulfônico canforsulfônico e ácidos aceitáveis

igualmente conhecidos, quando o composto desta invenção contém uma fração básica. Formas de sal preparadas usando-se bases inorgânicas incluem hidróxidos, carbonatos ou bicarbonatos dos metais alcalinos ou

5 metais alcalino-terrosos terapeuticamente aceitáveis, como sódio, potássio, magnésio, cálcio e outros. Bases orgânicas aceitáveis incluem aminas, como benzilamina, mono-, di- e trialquilaminas, de preferência aquelas com grupos alquila de 1 a 6 átomos de carbono, mais

10 preferivelmente de 1 a 3 átomos de carbono, como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, mono-, di- e trietanolamina. Sais exemplificativos também incluem alquíleno diaminas contendo até 6 átomos de carbono, como

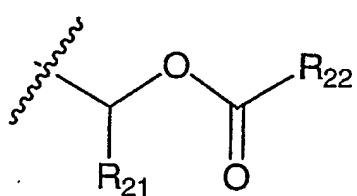
15 hexametilenodiamina; bases saturadas ou insaturadas cíclicas contendo até 6 átomos de carbono, incluindo pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina e seus derivados N-alquila e N-hidroxialquila, como N-metilmorfolina e N-(2-hidroxietil)-piperidina, ou piridina.

20 Sais quaternários também podem ser formados, como formas tetralquila, como formas tetrametila, formas alquil-alcanol, como formas metil-trietanol ou trimetil-monoetanol, e formas de sais de amônio cíclicos, como as formas de sais N-metilpiridínio, N-

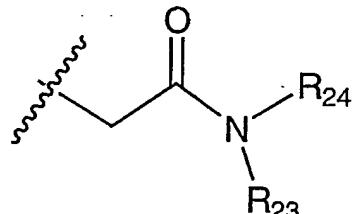
metil-N-(2-hidroxietil)-morfolinio, N,N-dimetilmorfolinio, N-metil-N-(2-hidroxietil)-morfolinio ou N,N-dimetil-piperidínio. Essas formas de sais podem ser preparadas usando-se o(s) composto(s) ácido(s) de

5 Fórmulas 1 - 3 e procedimentos conhecidos na técnica.

Formas de éster exemplificativas dos compostos desta invenção incluem, mas não se limitam a, ésteres alquílicos de cadeia linear com 1 a 6 átomos de carbono ou grupos alquila de cadeia ramificada contendo 10 de 1 a 6 átomos de carbono (como os ésteres metílico, etílico, propílico, butílico, 2-metilpropílico e 1,1-dimetiletilílico), ésteres cicloalquílicos (como os ésteres ciclopropílico, ciclobutílico, ciclopentílico, cicloexílico, ciclooctílico, 2-[4-isopropil-1-metil-7-15 oxa-biciclo[2.2.1]heptanílico], 2-[1,2,3,4-tetraidronaftalenílico] e adamantílico), ésteres alquilarílicos (como os ésteres metilfenílico, dimetilfenílico, etilfenílico e metilnaftílico), ésteres benzílicos e outros. Outros ésteres exemplificativos incluem, mas 20 não se limitam a, aqueles de fórmula -COOR₂₀, em que R₂₀ é selecionado da fórmula:



(A)



(B)

em que R_{21} , R_{22} , R_{23} e R_{24} são

independente mente selecionados de hidrogênio, alquila de 1 a 10 átomos de carbono (como metila, etila, propila, isopropila, butila, i-butila e t-butila), arila de 6 a 12 átomos de carbono (como fenila, naftila, antracenila e fenantrenila), arilalquila de 6 a 12 átomos de carbono (como fenila, naftila, antracenila e fenantrenila); heteroarila (como pirrila, furila, piridila, 1,2,4-tiadiazolila, pirimidila, tienila, isotiazolila, imidazolila, tetrazolila, pirazinila, pirimidila, quinolila, isoquinolila, tiofenila, benzotienila, isobenzofurila, pirazolila, indolila, purinila, carbazolila, benzimidazolila e isoxazolila) ou alquileteroarila, em que o anel heteroarila está ligado por uma cadeia alquila de 1 a 6 átomos de carbono (como pirrila, furila, piridila, 1,2,4-tiadiazolila, pirimidila, tienila, isotiazolila, imidazolila, tetrazolila, pirazinila, pirimidila, quinolila, isoquinolila, tiofenila, benzotienila,

isobenzofurila, pirazolila, indolila, purinila, carbazolila, benzimidazolila e isoxazolila alquil substituída).

Compostos preferidos da presente invenção 5 inibem a atividade de PAI-1. Portanto, os compostos podem ser usados para o tratamento, incluindo a prevenção, inibição e/ou melhora, de transtornos relacionados a PAI-1 em um sujeito, incluindo, por exemplo, no tratamento de diabetes melito não 10 dependente de insulina, no tratamento de doença cardiovascular e no tratamento de eventos trombóticos associados a doença da artéria coronariana e cerebrovascular. Usando os métodos da presente 15 invenção, alguém versado na técnica médica saberá como administrar indóis substituídos, incluindo aqueles representados pelas Fórmulas 1 - 3, a um sujeito que sofra de qualquer uma das doenças associadas a 20 atividade ou expressão aumentada de PAI-1, por exemplo, diabetes ou doença cardiovascular, para efetuar o tratamento dessa doença.

Em uma modalidade exemplificativa, indóis substituídos são administrados a um sujeito para tratar processos patológicos envolvendo estados trombóticos ou pró-trombóticos, que incluem, mas não se limitam a, a

formação de placas ateroscleróticas, trombose venosa e arterial, isquemia do miocárdio, fibrilação atrial, trombose de veias profundas, síndromes de coagulação, trombose pulmonar, trombose cerebral, complicações 5 tromboembólicas de cirurgias (como substituição de articulações ou quadris) e oclusão arterial periférica.

Qualquer doença ou condição que esteja associada a atividade ou expressão aumentada de PAI-1 em um sujeito pode ser tratada usando-se indóis 10 substituídos. Doenças e condições exemplificativas incluem acidente vascular cerebral, por exemplo, acidente vascular cerebral associado a ou resultante de fibrilação atrial; doenças associadas a acúmulo de matriz extracelular, incluindo, mas não limitadas a, 15 fibrose renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome de ovário policístico, reestenose, doença renovascular e rejeição de transplantes de órgãos; doenças associadas a neoangiogênese, incluindo, mas não limitadas a, retinopatia diabética; doença de 20 Alzheimer, por exemplo, por aumento ou normalização dos níveis de concentração de plasmina em um sujeito; mielofibrose com metaplasia mielóide, por exemplo, por regulação da hiperplasia celular estromal e aumentos nas proteínas de matriz extracelular; nefropatia

diabética e diálise renal associada a nefropatia; malignidades ou cânceres, incluindo, mas não limitados a, leucemia, câncer de mama e câncer de ovário; tumores, incluindo, mas não limitados a, lipossarcomas 5 e tumores epiteliais; septicemia; obesidade; resistência a insulina; doenças proliferativas, incluindo, mas não limitadas a, psoriase; condições associadas a homeostase anormal da coagulação; inflamação vascular de baixo grau; doenças 10 cerebrovasculares; hipertensão; demência; osteoporose; artrite; doenças respiratórias, como asma; insuficiência cardíaca; arritmia; angina, incluindo, mas não limitada a, angina pectoris; aterosclerose e seqüelas; insuficiência renal; esclerose múltipla; 15 osteoporose; osteopenia; demência; doença vascular periférica; doença arterial periférica; síndromes vasculares agudas; doenças microvasculares, incluindo, mas não limitadas a, nefropatia, neuropatia, retinopatia e síndrome nefrótica; hipertensão; diabetes 20 dos Tipos I e II e doenças relacionadas; hiperglicemias; hiperinsulinemia; lesões malignas; lesões pré-malignas; malignidades gastrointestinais; doença cardíaca coronariana, incluindo, mas não limitada a, prevenção primária e secundária do infarto do miocárdio, angina

estável e instável, prevenção primária de eventos coronarianos e prevenção secundária de eventos cardiovasculares; e doenças inflamatórias, incluindo, mas não limitadas a, choque séptico e a lesão vascular 5 associada a infecções.

Os compostos da presente invenção também podem ser administrados a um sujeito em combinação com um segundo agente terapêutico, incluindo, mas não limitado a, agentes pró-trombolítico, fibrinolíticos e 10 anticoagulantes, ou juntamente com outras terapias, por exemplo, terapia anti-retroviral altamente ativa contendo inibidor de protease (HAART) para o tratamento de doenças que se originem de disfunção fibrinolítica e hipercoagulabilidade de pacientes infectados com HIV-1. 15 Em certas modalidades, os compostos da presente invenção podem ser administrados juntamente com e/ou após processos ou procedimentos envolvendo a manutenção da patênci a de vasos sanguíneos, incluindo, mas não limitados a, cirurgia vascular, enxerto vascular e 20 implante e transplante de stent de patênci a, órgãos, tecidos e células. Os compostos da presente invenção também podem ser usados para o tratamento de sangue e produtos do sangue usados em diálise, armazenamento de sangue na fase fluida, particularmente agregação de

plaquetas ex vivo. Os compostos da presente invenção também podem ser administrados a um sujeito como um agente de substituição de hormônio ou para reduzir marcadores inflamatórios ou proteína C-reativa. Os 5 compostos podem ser administrados para melhorar a homeostase da coagulação, para melhorar a função endotelial ou como uma aplicação tópica para a cicatrização de feridas, por exemplo, para prevenir a formação de cicatrizes. Os compostos da presente 10 invenção podem ser administrados a um sujeito para reduzir o risco de sofrer um procedimento de revascularização do miocárdio. Os presentes compostos também podem ser adicionados ao plasma humano durante a análise da química do sangue em ambientes hospitalares, 15 para determinar sua capacidade fibrinolítica. Em certas modalidades, os compostos da presente invenção podem ser usados como agentes de formação de imagem para a identificação de cânceres metastáticos.

SÍNTESE DE INDÓIS SUBSTITUÍDOS

20 Os compostos da presente invenção podem ser preparados por aqueles versados na técnica de síntese orgânica empregando métodos convencionais que utilizem reagentes e materiais de partida prontamente disponíveis. Compostos da presente invenção

representativos podem ser preparados usando-se os seguintes esquemas sintéticos. Aqueles versados na técnica saberão como fazer uso de variantes dessas etapas de processo, que, por si mesmas, são bem 5 conhecidas na técnica. Nos esquemas de reação a seguir, R_1 a R_{17} são selecionados dos grupos acima definidos.

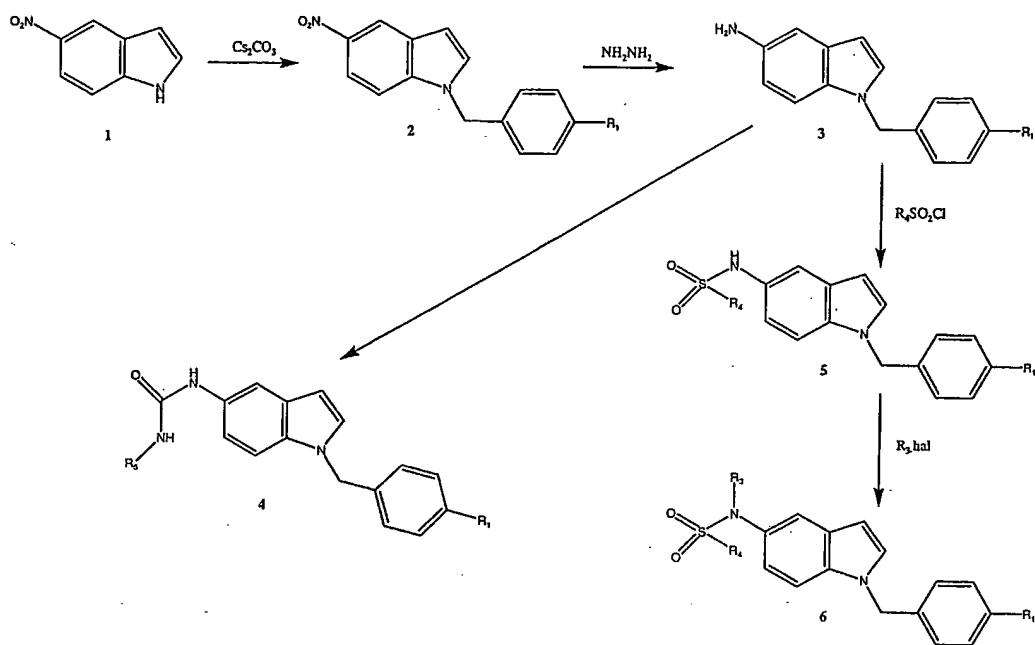
O 1H-indol 1 pode ser alquilado com haletos de benzila substituídos na presença de uma base, como K_2CO_3 , CS_2CO_3 , KOH ou NaH , em um solvente inerte, como 10 THF , dioxano, piridina, DMF , NMP ou $DMSO$, de -40 a 100°C. O intermediário nitro 2 resultante pode ser reduzido à anilina 3 por tratamento com níquel Raney® em uma mistura de hidrazina e etanol a uma temperatura de 0 a 40°C. O tratamento do NH_2 livre do composto 3 15 com um isocianato de fórmula R_5-NCO fornece a uréia 4. O composto 3 também pode ser convertido na sulfonamida 5, em que R_4 é alquila, fenila ou Het, por tratamento com um haleto de sulfonila, de preferência cloreto de alquil, aril ou Het sulfonila, e uma base, como N,N - 20 diisopropiletilamina, em um solvente anidro, como diclorometano, durante 0,5 a 24 horas, a uma temperatura de 0 a 40°C. A alquilação do N-H da sulfonamida 4 com um agente de alquilação R_3 -halo usando hidreto de sódio como a base fornece o composto

alquilado 6. A fração éster de ácido carboxílico do grupo R₃, R₄ e R₅ do composto de fórmula (I) pode ser transformada no ácido carboxílico por tratamento com hidróxido de lítio, sódio ou potássio aquoso, em um solvente orgânico adequado, como metanol, etanol, dioxano e outros. Os produtos finais podem ser purificados por recristalização, trituração, cromatografia em camada fina preparatória, cromatografia de coluna flash em gel de sílica ou 10 cromatografia líquida de alto desempenho. A purificação de intermediários pode ser conseguida da mesma maneira. Um sal é opcionalmente produzido pela adição de um ácido ou base, como gás cloreto de hidrogênio ou ácido clorídrico.

15

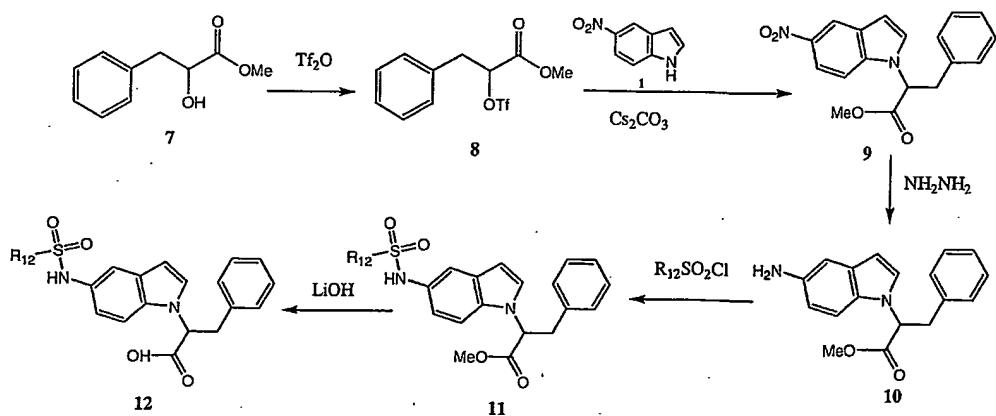
20

Esquema 1



O derivado de ácido N-propanóico indol 12 também é prontamente preparado por métodos descritos na literatura ou conhecidos por aqueles versados na técnica. O éster 7 é convertido no triflato 8 usando-se procedimentos padronizados da literatura. A reação de 8 com o indol 1 na presença de uma base, como Cs_2CO_3 , em um solvente inerte, como DMF, de 0 a 40°C, fornece o indol alquilado 9. O intermediário nitro 9 resultante pode ser reduzido na anilina 10 desejada por tratamento com níquel Raney® em uma mistura de hidrazina e etanol, a uma temperatura de 0 a 40°C. A anilina 10 pode ser convertida em derivados sulfonamida 12, conforme descrito no Esquema 1.

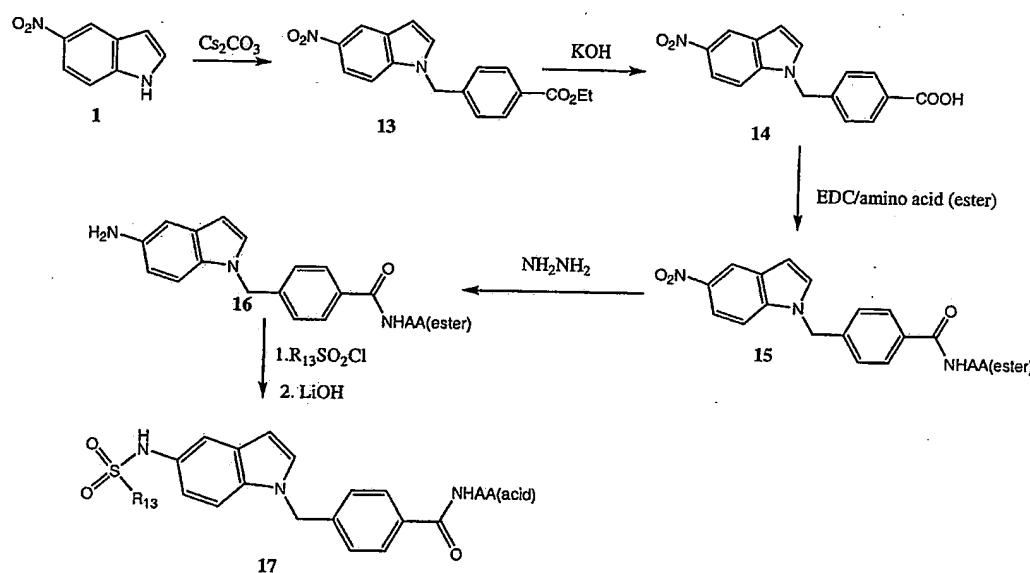
Esquema 2



O monopeptídio derivado do ácido 14 e o aminoácido e seu éster podem ser preparados, por exemplo, pelo seguinte esquema sintético (Esquema 3). O ácido carboxílico 14, que é preparado por alquilação e hidrólise básica a partir de 1, é acoplado ao nitrogênio de amina do aminoácido (éster), em que o aminoácido (éster) significa que a funcionalidade ácido carboxílico do aminoácido foi protegida como um éster. Nesse processo de formação de ligação amida, 1,3-dicicloexilcarbodiimida, 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida, diisopropil carbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, 6-cloro-2,4-dimetóxi-1,3,5-triazina e outros podem ser usados como um agente de acoplamento, e trietilamina, diisopropiletil amina, N-metil morfolina e outros possam ser usados como uma base. Nesse momento, como solvente, usa-se cloreto de

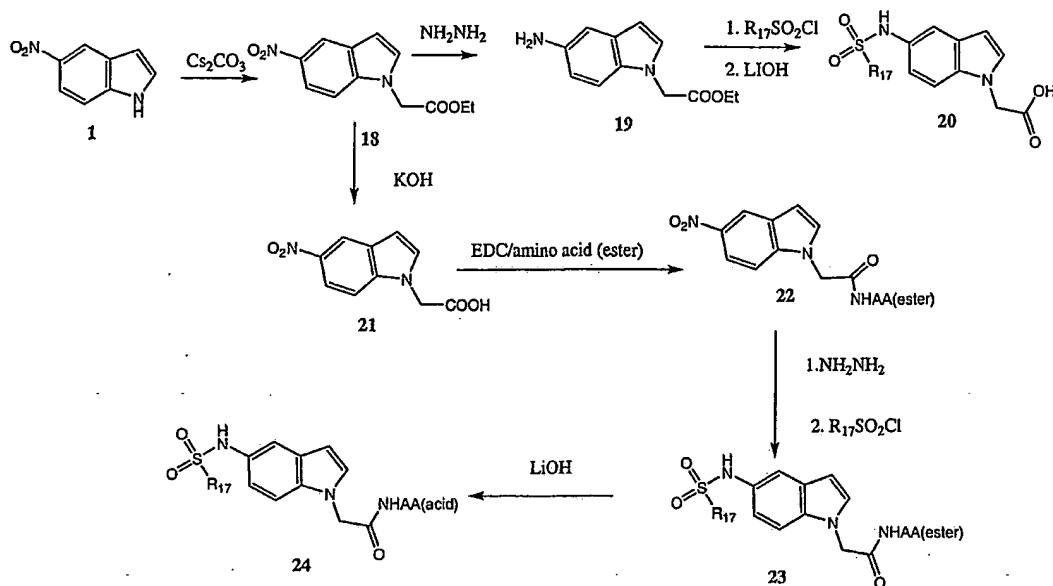
metíleno, éter dietílico, tetraidrofurano, dioxano e outros. A redução de nitro, sulfonilação e hidrólise de éster, conforme anteriormente descrito no Esquema 1, fornecem o produto final desejado 17, em que R_{13} é 5 conforme acima definido, e AA é aminoácido.

Esquema 3



De acordo com o Esquema 4, certos compostos de ácido N-acético indol de fórmula (III) podem ser 10 prontamente preparados. A N-alquilação do indol 1 com bromoacetato de etila usando carbonato de césio como a base fornece o composto alquilado 18. O indol alquilado 18 pode ser convertido no derivado ácido carboxílico 20 ou derivado aminoácido 24 conforme descrito nos 15 Esquemas 1 - 3.

Esquema 4



COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

A presente invenção apresenta indóis substituídos como substâncias farmacêuticas. Em uma modalidade preferida, os indóis substituídos são formulados como substâncias farmacêuticas para tratar doenças associadas a atividade aumentada de PAI-1, por exemplo, por inibição da atividade de PAI-1 em um sujeito.

Em geral, indóis substituídos podem ser administrados como composições farmacêuticas por qualquer método conhecido na técnica para a administração de fármacos terapêuticos, incluindo oral, bucal, tópica, sistêmica (por exemplo, transdérmica, intranasal ou por supositório) ou parenteral (por

exemplo, injeção intramuscular, subcutânea ou intravenosa). As composições podem ter a forma de comprimidos, pílulas, cápsulas, semi-sólidos, pós, formulações de liberação prolongada, soluções, 5 suspensões, emulsões, xaropes, elixires, aerossóis ou qualquer outra composição apropriada; e compreendem pelo menos um composto desta invenção em combinação com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. Excipientes adequados são bem conhecidos por aqueles 10 ordinariamente versados na técnica, e eles, e os métodos de formulação das composições, podem ser encontrados em referências padronizadas, como Alfonso A. R.: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton PA, 1985. Veículos 15 líquidos adequados, particularmente para soluções injetáveis, incluem água, solução salina aquosa, solução aquosa de dextrose e glicóis. Em algumas modalidades da presente invenção, indóis substituídos adequados para uso na prática desta invenção podem ser 20 administrados isoladamente ou em combinação com pelo menos um outro composto desta invenção. Indóis substituídos adequados para uso na prática da presente invenção também podem ser administrados com pelo menos

um outro agente terapêutico convencional para a doença que está sendo tratada.

Suspensões aquosas da invenção podem conter um indol substituído em mistura com excipientes 5 adequados para a fabricação de suspensões aquosas. Eses excipientes podem incluir um agente de suspensão, como carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropilmelcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma-arábica, e 10 agentes de dispersão ou umectantes, como um fosfatídio de ocorrência natural (por exemplo, lecitina), um produto de condensação de um óxido de alquíleno com um ácido graxo (por exemplo, estearato de polioxietileno), um produto de condensação de óxido de etileno com um 15 álcool alifático de cadeia longa (por exemplo, heptadecaetileno oxicetanol), um produto de condensação de óxido de etileno com um éster parcial derivado de um ácido graxo e um hexitol (por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol), ou um produto de condensação 20 de óxido de etileno com um éster parcial derivado de um ácido graxo e um anidrido de hexitol (por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano). A suspensão aquosa também pode conter um ou mais preservativos, como p-hidroxibenzoato de etila ou n-propila, um ou

mais agentes corantes, um ou mais agentes de sabor, e um ou mais agentes adoçantes, como sacarose, aspartame ou sacarina. As formulações podem ter a osmolaridade ajustada.

5 Suspensões em óleo podem ser formuladas por suspensão de um indol substituído em um óleo vegetal, como óleo de amendoim, azeite de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco, ou em um óleo mineral, como parafina líquida; ou em uma mistura desses. As
10 suspensões em óleo podem conter um agente espessante, como cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral palatável, como glicerol, sorbitol ou sacarose. Essas formulações podem ser preservadas
15 pela adição de um antioxidante, como ácido ascórbico. Como um exemplo de um veículo oleoso injetável, veja Minto, J. *Pharmacol. Exp. Ther.* 281: 93-102, 1997. As formulações farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões de óleo em água. A fase
20 oleosa pode ser um óleo vegetal ou um óleo mineral, acima descritos, ou uma mistura desses. Agentes emulsificadores adequados incluem gomas de ocorrência natural, como goma-arábica e goma tragacanto, fosfatídios de ocorrência natural, como lecitina de

soja, ésteres ou ésteres parcial derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, como monooleato de sorbitano, e produtos de condensação desses ésteres parciais com óxido de etileno, como monooleato de 5 polioxietileno sorbitano. A emulsão também pode conter agentes adoçantes e agentes de sabor, como na formulação de xaropes e elixires. Essas formulações também podem conter um demulcente, um preservativo ou um agente corante.

10 O composto de escolha, isoladamente ou em combinação com outros componentes adequados, pode ser preparado como formulações de aerossol (isto é, pode ser "nebulizado") para ser administrado mediante inalação. Formulações de aerossol podem ser colocadas 15 em propelentes aceitáveis pressurizados, como diclorodifluorometano, propano, nitrogênio e outros.

Formulações adequadas para administração parenteral como, por exemplo, pelas vias intra-articular (nas articulações), intravenosa, 20 intramuscular, intradérmica, intraperitoneal e subcutânea, incluem soluções para injeção estéril isotônicas aquosas e não aquosas, que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que tornem a formulação isotônica com o sangue o receptor

desejado, e suspensões estéreis aquosas e não aquosas, que podem incluir agentes de suspensão, solubilizadores, agentes espessantes, estabilizadores e preservativos. Dentre os veículos e solventes 5 aceitáveis que podem ser empregados estão a água e a solução de Ringer, um cloreto de sódio isotônico. Além disso, óleos fixos estéreis podem ser convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Com essa finalidade, pode-se empregar qualquer fixo suave, 10 incluindo mono- e diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos como o ácido oléico também podem ser usados na preparação de injetáveis. Essas soluções são estéreis e, em geral, livres de matéria indesejável. Quando os compostos são suficientemente solúveis, podem 15 ser dissolvidos diretamente em salina normal, com ou sem o uso de solventes orgânicos adequados, como propileno glicol ou polietileno glicol. Dispersões de compostos finamente divididos podem ser preparadas em solução de amido aquoso ou de carboximetil celulose 20 sódica, ou em óleo adequado, como óleo de amendoim. Essas formulações podem ser esterilizadas por técnicas de esterilização convencionais bem conhecidas. As formulações podem conter substâncias auxiliares farmaceuticamente aceitáveis, conforme requerido para

se aproximarem de condições fisiológicas, como agentes de ajuste de pH e de tamponamento, agentes de ajuste de toxicidade, por exemplo, acetato de sódio, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio, lactato de sódio e outros. A concentração de indóis substituídos nessas formulações pode variar amplamente e será selecionada principalmente com base nos volumes de fluido, viscosidades, peso corporal e outros, de acordo com o modo de administração particular selecionado e com as necessidades do paciente. Para administração IV, a formulação pode ser uma preparação injetável estéril, como uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Essa suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida, usando-se agentes de dispersão ou umectantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico aceitável para via parenteral, como uma solução de 1,3-butanodiol. As formulações de encomenda podem ser apresentadas em recipientes lacrados de dose única ou múltiplas doses, como ampolas e frascos.

Soluções e suspensões para injeção podem ser preparadas a partir de pó, grânulos e comprimidos estéreis do tipo anteriormente descrito.

Indóis substituídos adequados para uso na
5 prática desta invenção podem ser administrados por via
oral. A quantidade de um composto da presente invenção
na composição pode variar amplamente, dependendo do
tipo da composição, do tamanho da dosagem unitária, do
tipo de excipientes e de outros fatores bem conhecidos
10 por aqueles versados na técnica. Em geral, a composição
final pode compreender, por exemplo, de 0,000001 por
cento em peso (% em peso) a 10% em peso do indol
substituído, de preferência de 0,00001% em peso a 1% em
peso, com o restante sendo o excipiente ou excipientes.

podem consistir em (a) soluções líquidas, como uma quantidade eficaz do ácido nucléico acondicionado em suspensão em diluentes, como água, salina ou PEG 400; (b) cápsulas, sachês ou comprimidos, cada um contendo 5 uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo, como líquidos, sólidos, grânulos ou gelatina; (c) suspensões em um líquido apropriado; e (d) emulsões adequadas.

Preparações farmacêuticas para uso oral podem 10 ser obtidas, por exemplo, mediante combinação dos compostos da presente invenção com um excipiente sólido, opcionalmente trituração da mistura resultante e processamento da mistura de grânulos, depois de acrescentar compostos adicionais adequados, caso 15 desejado, para se obterem comprimidos ou núcleos de drágeas. Excipientes sólidos adequados são cargas de carboidratos ou proteínas e incluem, mas não se limitam a, açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol ou sorbitol; amido de milho, trigo, arroz, batata ou 20 outras plantas; celulose, como metil celulose, hidroximetil celulose, hidroxipropilmetil celulose ou carboximetilcelulose sódica; e gomas, incluindo arábica e tragacanto; assim como proteínas, como gelatina e colágeno. Caso desejado, podem-se adicionar agentes

desintegrantes ou de solubilização, como polivinil pirrolidona reticulada, ágar, ácido algínico ou seu sal, como alginato de sódio. Formas de comprimidos podem incluir um ou mais de lactose, sacarose, manitol, 5 sorbitol, fosfatos de cálcio, amido de milho, amido de batata, celulose microcristalina, gelatina, dióxido de silício coloidal, talco, estearato de magnético, ácido esteárico e outros excipientes, corantes, cargas, aglutinantes, diluentes, agentes de tamponamento, 10 agentes umectantes, preservativos, agentes de sabor, tinturas, agentes desintegrantes e veículos farmaceuticamente compatíveis. Formas de trociscos podem compreender o ingrediente ativo em um sabor, por exemplo, sacarose, assim como pastilhas compreendendo o 15 ingrediente ativo em uma base inerte, como gelatina e glicerina ou sacarose e emulsões de goma-arábica, géis e outros contendo, além do ingrediente ativo, veículos conhecidos na técnica.

Os indóis substituídos da presente invenção 20 também podem ser administrados na forma de supositórios para administração retal do fármaco. Essas formulações podem ser preparadas por misturação do fármaco com um excipiente não irritante adequado, que seja sólido a temperaturas ordinárias, mas líquidos às temperaturas

retais e, consequentemente, derreta no reto para liberar o fármaco. Esses materiais são manteiga de cacau e polietileno glicóis.

Os compostos da presente invenção também 5 podem ser administrados por vias intranasal, intraocular, intravaginal e intra-retal, incluindo formulações de supositórios, insuflação, pós e aerossol (para exemplos de inalantes de esteróides, veja Rohatagi, *J. Clin. Pharmacol.* 35:1187-1193, 1995; Tjwa, 10 *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75:107-111, 1995).

Os indóis substituídos da presente invenção podem ser distribuídos por via transdérmica, por uma via tópica, formulados como bastões aplicadores, soluções, suspensões, emulsões, géis, cremes, 15 ungüentos, pastas, geléias, tintas, pós e aerossóis.

Também se podem empregar materiais de encapsulação com os compostos da presente invenção, e o termo "composição" pode incluir o ingrediente ativo em combinação com um material de encapsulação, como uma formulação com ou sem outros veículos. Por exemplo, os 20 compostos da presente invenção também podem ser distribuídos como microesferas para liberação lenta no organismo. Em uma modalidade, as microesferas podem ser administradas mediante injeção intradérmica de.

microesferas contendo o fármaco, que o liberam lentamente por subcutânea (veja Rao, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1994); como formulações de gel biodegradável e injetável (veja, por exemplo, Gao, 5 *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995); ou como microesferas para administração oral (veja, por exemplo, Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997). Tanto a via transdérmica, quanto a intradérmica proporcionam uma liberação constante durante semanas ou meses. Sachês 10 também podem ser usados na distribuição dos compostos da presente invenção, por exemplo, em medicamentos antiateroscleróticos.

Em outra modalidade, os compostos da presente invenção podem ser distribuídos com o uso de 15 lipossomos, que se fundem à membrana celular ou são incorporados por endocitose, isto é, mediante emprego de ligantes fixados ao lipossomo, ou fixados diretamente ao oligonucleotídeo, que se ligam a receptores protéicos de membrana de superfície da 20 célula, resultante em endocitose. Com o uso de lipossomos, particularmente quando a superfície do lipossomo é portadora de ligantes específicos para células alvo, ou são de outra forma preferencialmente direcionados a um órgão específico, pode-se focalizar a

distribuição do composto às células alvo *in vivo* (veja, por exemplo, Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989).

5 Em outros casos, a preparação preferida pode ser um pó liofilizado, que pode conter, por exemplo, qualquer um dos seguintes: 1 mM - 50 mM de histidina, 0,1% - 2% de sacarose, 2% - 7% de manitol, a uma faixa de pH de 4,5 a 5,5, que é combinado com tampão antes do 10 uso.

Uma composição farmacêutica da invenção pode opcionalmente conter, além de um indol substituído, pelo menos um outro agente terapêutico utilizável no tratamento de uma doença ou condição associada a 15 atividade aumentada de PAI-1.

As composições farmacêuticas são em geral formuladas como estéreis, substancialmente isotônicas e completamente de acordo com os regulamentos de Boa Prática de Fabricação (BPF) do Departamento Norte- 20 americano de Alimentos e Fármacos (FDA).

REGIMES DE DOSAGEM

A presente invenção apresenta métodos de inibição da atividade de PAI-1 em um sujeito para o tratamento de doenças e condições associadas a

atividade aumentada de PAI-1, usando indóis substituídos. Em uma modalidade exemplificativa da presente invenção, aqueles versados na técnica tratarão um sujeito com uma doença associada a níveis e/ou 5 atividade elevada de PAI-1 com os compostos da presente invenção.

Para fins de tratamento, as composições ou compostos aqui apresentados podem ser administrados ao sujeito em uma única distribuição de bolus, mediante 10 distribuição contínua (por exemplo, distribuição contínua transdérmica, mucosa ou intravenosa) durante um período de tempo prolongado, ou em um protocolo de administração repetida (por exemplo, em um protocolo de administração repetida horária, diária ou semanal). As 15 formulações farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas, por exemplo, uma ou mais vezes ao dia, 3 vezes por semana ou semanalmente. Em uma modalidade exemplificativa da presente invenção, as formulações farmacêuticas da presente invenção são 20 administradas por via oral uma ou duas vezes ao dia.

Nesse contexto, uma dosagem terapeuticamente eficaz do(s) agente(s) biologicamente ativo(s) pode incluir doses repetidas dentro de um regime de tratamento prolongado que forneça resultados

clinicamente significativos para aliviar um ou mais sintomas ou condições detectáveis associadas à atividade aumentada de PAI-1. A determinação das dosagens eficazes nesse contexto tipicamente se baseia

5 em estudos com modelos animais, seguidos por ensaios clínicos humanos, e é guiada pela determinação de dosagens eficazes e protocolos de administração que reduzam significativamente a ocorrência ou gravidade de sintomas ou condições de exposição alvo no sujeito.

10 Modelos adequados com relação a isso incluem, por exemplo, camundongos, ratos, porcos, felinos, primatas não humanos e outros sujeitos de modelos animais aceitos conhecidos na técnica. Alternativamente, as dosagens eficazes podem ser determinadas usando-se

15 modelos *in vitro* (por exemplo, ensaios imunológicos e histopatológicos). Usando-se esses modelos, apenas cálculos e ajustes ordinários são tipicamente requeridos para determinar uma concentração e dose apropriadas para administrar uma quantidade

20 terapeuticamente eficaz do(s) agente(s) biologicamente ativo(s) (por exemplo, quantidades que sejam eficazes por via intranasal, eficazes por via transdérmica, eficazes por via intravenosa ou eficazes por via intramuscular, para provocar uma resposta desejada). Em

modalidades alternativas, uma "quantidade eficaz" ou uma "dose terapeuticamente eficaz" do(s) agente(s) biologicamente ativo(s) simplesmente inibirá ou intensificará uma ou mais atividades biológicas 5 selecionadas, correlacionadas com uma doença ou condição, conforme acima exposta, para fins terapêuticos ou diagnósticos.

A dosagem real dos agentes biologicamente ativos variará, evidentemente, de acordo com fatores 10 como o grau de exposição e status particular do sujeito (por exemplo, a idade do sujeito, tamanho, aptidão física, extensão dos sintomas, fatores de suscetibilidade e outros), tempo e via de administração, assim como outros fármacos ou 15 tratamentos que sejam concomitantemente administrados. Os regimes de dosagem podem ser ajustados para apresentar uma resposta profilática ou terapêutica ótima. Aqui, "dose terapeuticamente eficaz" significa uma dose que produza efeitos para os quais seja 20 administrada. Mais especificamente, uma dose terapeuticamente eficaz do(s) composto(s) da presente invenção de preferência alivia sintomas, complicações ou índices bioquímicos de doenças associadas a atividade aumentada de PAI-1. A dose exata dependerá da

finalidade do tratamento e será determinada por aqueles versados na técnica usando técnicas conhecidas (veja, por exemplo, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (Vols. 1 - 3, 1992); Lloyd, 1999, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*; e Pickar, 1999, *Dosage Calculations*). Uma dose terapeuticamente eficaz também é uma em que quaisquer efeitos colaterais tóxicos ou prejudiciais do agente ativo sejam superados, em termos clínicos, por efeitos terapeuticamente benéficos. Também se deve notar que, para cada sujeito particular, os regimes de dosagem específicos devem ser avaliados e ajustados no tempo, de acordo com a necessidade individual e julgamento profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração dos compostos.

Em uma modalidade exemplificativa da presente invenção, formas de dosagem unitária dos compostos são preparadas para regimes de administração padronizados. Dessa maneira, a composição pode ser subdividida prontamente em doses menores conforme instruções do médico. Por exemplo, dosagens unitárias podem ser preparadas como pós embalados, frascos ou amplas e, de preferência, em forma de cápsula ou comprimido. O composto ativo presente nessas formas de dosagem

unitária da composição podem estar presentes em uma quantidade, por exemplo, de cerca de um grama a cerca de quinze gramas ou mais, para administração diária única ou múltipla, de acordo com a necessidade particular do paciente. Iniciando-se o regime de tratamento com uma dose diária mínima de cerca de um grama, os níveis sanguíneos de PAI-1 e a análise do alívio sintomático do paciente podem ser usados para determinar se é indicada uma dose maior ou menor. A administração eficaz dos compostos desta invenção pode ser dada a uma dose oral de, por exemplo, cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 1.000 mg/kg/dia. De preferência, a administração será de cerca de mg/kg/dia a cerca de 600 mg/kg/dia, mais preferivelmente de cerca de 25 a cerca de 200 mg/kg/dia e, ainda mais preferivelmente, de cerca de 50 mg/kg/dia a cerca de 100 mg/kg/dia.

Em certas modalidades, a presente invenção se refere a pró-fármacos de compostos de Fórmulas 1 - 3. O termo "pró-fármaco", conforme aqui usado, significa um composto que seja conversível *in vivo* por meios metabólicos (por exemplo, por hidrólise) em um composto de Fórmulas 1 - 3. Várias formas de pró-fármacos são conhecidas na técnica, como aquelas discutidas, por exemplo, em Bundgaard (ed.), *Design of Prodrugs*,

Elsevier (1985); Widder et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen et al. (ed.), "Design and Application of Prodrugs, *Textbook of Drug Design and Development*, 5 Capítulo 5, 113-191 (1991), Bundgaard et al., *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992), Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 e seg. (1988); e Higuchi e Stella (eds.), *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975).

10 KITS

Depois de uma substância farmacêutica compreendendo um indol substituído ter sido formulada em um veículo adequado, pode ser colocada em um recipiente apropriado e etiquetada para tratamento de 15 um transtorno relacionado a PAI-1, por exemplo, leucemia. Além disso, outra substância farmacêutica compreendendo pelo menos um outro agente terapêutico utilizável no tratamento do transtorno relacionado a PAI-1 também pode ser colocada no recipiente e 20 etiquetado para tratamento da doença indicada. Alternativamente, uma única substância farmacêutica compreendendo um indol substituído e pelo menos um outro agente terapêutico utilizável no tratamento de um transtorno relacionado a PAI-1 podem ser colocados em

um recipiente apropriado e etiquetados para tratamento. Para a administração de substâncias farmacêuticas compreendendo indóis substituídos e de substâncias farmacêuticas compreendendo, em uma única substância 5 farmacêutica, indóis substituídos e pelo menos um outro agente terapêutico utilizável no tratamento de um transtorno relacionado a PAI-1, essa etiqueta deve incluir, por exemplo, instruções referentes à quantidade, freqüência e método de administração. Da 10 mesma forma, para administração de múltiplas substâncias farmacêuticas fornecidas no recipiente, essa etiqueta deve incluir, por exemplo, instruções referentes à quantidade, freqüência e método de administração de cada substância farmacêutica.

15 EXEMPLOS

Exemplo 1

Ácido 3-({[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-
il]amino}sulfonil)benzóico

Etapa 1: A 5-nitro-1H-indol (1,50 g, 9,26
20 mmoles) em DMF (15 mL) a 0°C, sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 0,43 g, 10,3 mmoles) em 4 porções iguais durante 10 minutos.

A mistura vermelha escura resultante foi agitada a 0°C durante 20 minutos, após o que se adicionou brometo de 4-tert-butilbenzila (2,55 g, 13,88 mmoles) em uma porção. A mistura amarela resultante foi 5 deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante um tempo de reação total de 90 minutos. A reação foi finalizada com H₂O (5 mL) e, então, dividida entre salmoura (50 mL) e EtOAc (50 mL). As camadas foram separadas. A camada orgânica foi extraída com 10 salmoura (4 x 15 mL), secada com MgSO₄, filtrada e concentrada a vácuo para fornecer 1-(4-tert-butilbenzil)-5-nitro-1H-indol como um pó amarelo (2,59 g, 91% de rendimento): MS (ESI) *m/z* 309.

Etapa 2: A 1-(4-tert-butilbenzil)-5-nitro-1H-indol (1,00 g, 3,24 mmoles) em EtOH (35 mL), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se hidrazina (2,0 g, 62,5 mmoles) e Ni Raney (0,20 g de uma pasta semifluída a 50% em H₂O). A mistura amarela foi agitada a 45°C durante 1 h. A 15 mistura foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada através de um chumaço de Celite (1 x 4,25 cm). O chumaço foi lavado com EtOH (10 mL) e concentrado a vácuo, para fornecer um pó amarelo escuro. A 20 cromatografia em SiO₂ de gradiente (Hex : EtOAc)

forneceu 1-(4-tert-butilbenzil)-5-amino-1H-indol como um pó amarelo (0,87 g, 96% de rendimento): MS (ESI) m/z 279.

Etapa 3: Ácido 3-clorossulfonil-benzóico 5 (0,80 g, 0,36 mmoles) foi adicionado em uma porção a 1-(4-tert-butilbenzil)-5-amino-1H-indol (0,30 g, 1,08 mmoles) e diisopropiletilamina (0,25 g, 0,90 mmoles) em acetona (25 mL) a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A solução amarela resultante foi agitada a 0°C durante 10 5 minutos e, então, agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. A reação foi finalizada com água (2 mL) e concentrada a vácuo até um pó marrom. O pó foi dividido entre EtOAc (15 mL) e NaHCO₃ padrão (10 mL). Todas as substâncias orgânicas foram combinadas, 15 extraídas com água (10 mL) e salmoura (10 mL), secadas com MgSO₄, filtradas e concentradas a vácuo, para fornecer um pó marrom. Esse pó marrom foi submetido a RP-HPLC de gradiente (H₂O : CH₃CN), e o composto do título foi isolado como um pó marrom (0,36 g, 8,6% de 20 rendimento): MS (ESI) m/z 463, MS (ESI) m/z 461.

Exemplo 2

Éster metílico de ácido {benzenossulfonil-[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il]amino}acético

Etapa 1: Cloreto de benzenossulfonila (0,56 g, 3,12 mmoles) foi adicionado em uma porção a 1-(4-tert-butilbenzil)-5-amino-1H-indol (0,84 g, 3,02 mmoles) e diisopropiletilamina (0,43 g, 3,17 mmoles) em 5 CH_2Cl_2 (20 mL) a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A solução amarela resultante foi agitada a 0°C durante 5 minutos e, então, à temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi finalizada com água (2 mL) e, então, concentrada a vácuo até um pó marrom. O pó foi 10 dividido entre EtOAc (15 mL) e NaHCO_3 padrão (10 mL). Todas as substâncias orgânicas foram combinadas, extraídas com água (10 mL) e salmoura (10 mL), secadas com MgSO_4 , filtradas e concentradas a vácuo até um pó marrom. A cromatografia em SiO_2 de gradiente (Hexano : 15 EtOAc) forneceu N-[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il]benzenossulfonamida como um pó marrom (1,18 g, 94% de rendimento): MS (ESI) m/z 419, MS (ESI) m/z 417.

Etapa 2: A N-[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il]benzenossulfonamida (0,20 g, 0,48 mmoles) em 20 DMF (5 mL) à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 0,03 g, 0,72 mmoles) em uma porção. A mistura marrom resultante foi agitada durante 10 minutos, após os quais se adicionou éster metílico

de ácido bromoacético (0,19 g, 0,96 mmoles). Após 90 minutos de tempo de reação total, a reação foi finalizada com água (2 mL). A solução marrom foi dividida entre EtOAc (15 mL) e H₂O (10 mL), e as 5 camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (5 mL). Todas as substâncias orgânicas foram combinadas, extraídas com salmoura (3 x 10 mL), secadas com MgSO₄, filtradas e concentradas a vácuo, para fornecer um pó marrom. A cromatografia em SiO₂ de 10 gradiente (Hexano : EtOAc) forneceu éster metílico de ácido {benzenossulfonil-[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il]amino}acético como um pó vermelho pálido (0,18 g, 72% de rendimento): MS (ESI) *m/z* 533.

Etapa 3: A éster metílico de ácido 15 {benzenossulfonil-[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il]amino}acético (0,68 g, 1,39 mmoles) em THF (5 mL), H₂O (2,5 mL), MeOH (2,5 mL), à temperatura ambiente e sob uma atmosfera de laboratório, adicionou-se hidróxido de lítio (0,3 g, 7,14 mmoles, dissolvido em 20 H₂O (1 mL)). A solução vermelha resultante foi agitada a 45°C durante 3 horas e subseqüentemente concentrada a vácuo, para remover os solventes orgânicos, após o que se formou um precipitado rosa. Essa mistura rosa foi tratada com ácido acético (1 mL, pH > 2), deixada em

repouso durante 10 minutos e filtrada, resultando no composto do título como um pó rosa (0,62 g, 94% de rendimento). MS (ESI) m/z 477, MS (ESI) m/z 475.

Exemplo 3

5 Ácido 4-{{[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il] (fenilsulfonil)amino]metil}benzóico

O composto do título foi preparado a partir de éster metílico de ácido 4-({benzenossulfonil-[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il]amino} metil) benzóico, 10 seguindo-se o procedimento do Exemplo 2, Etapa 3: MS (ESI) m/z 553, MS (ESI) m/z 551.

Exemplo 4

Ácido 4-({[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il]amino}sulfonil)benzóico

15 O composto do título foi preparado a partir de 1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-ilamina, seguindo-se o procedimento do Exemplo 1, Etapa 3: MS (ESI) m/z 463, MS (ESI) m/z 461.

Exemplo 5

20 N-({[1-(4-tert-Butilbenzil)-1H-indol-5-il]amino}carbonil)-L-fenilalanina

Uma mistura de 1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-amina (0,233 g, 0,84 mmoles) e éster etílico de ácido 2-isocianato-3-fenil-propiônico (0,10 g, 0,8

mmoles) em 10 mL de diclorometano foi agitada à temperatura ambiente durante uma noite. A mistura de reação foi concentrada e dissolvida em THF/MeOH/água a 2:1:1 (10 mL). Adicionou-se hidróxido de lítio monoidratado (0,30 g, 7,1 mmoles), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma noite. A maior parte dos solventes orgânicos foi removida, e a mistura de reação foi acidificada (pH 6) com ácido acético glacial. O sólido foi coletado e purificado por 10 HPLC semi-preparatória (Coluna: Phenomenex C18 Luna 21,6 mm x 60 mm, 5 µM; Solvente A: água (tampão TFA a 0,1%); Solvente B: acetonitrila (tampão TFA a 0,1%); Gradiente de Solvente: Tempo 0: 0% de B; 10 minutos: 100% de B; Retenção de 100% de B, 5 minutos. Taxa de 15 Fluxo: 22,5 mL/min). O produto foi coletado com base na absorção de UV e concentrado para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado (0,15 g, 40%): MS (ESI) m/z 470, MS (ESI) m/z 468.

Exemplo 6

20 Ácido 3-[{[1-(4-tert-butilbenzil)1-H-indol-5-il]amino}carbonil]amino]benzóico

O composto do título foi preparado a partir de 1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-amina e éster

etílico de ácido 3-isocianato-benzóico, seguindo-se o procedimento do Exemplo 5: MS (ESI) m/z 442.

Exemplo 7

Ácido [4-({5-[{(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil) 5 amino]-1H-indol-1-il}metil}fenóxi]acético

Etapa 1: Éster metílico de ácido {4-[5-(bifenil-4-sulfonilamino)-indol-1-ilmetil]-fenóxi}-acético foi preparado a partir de éster metílico de ácido [4-(5-amino-indol-1-ilmetil)fenóxi]acético, 10 seguindo-se o procedimento do Exemplo 2, Etapa 1. O composto do título foi preparado a partir de éster metílico de ácido {4-[5-(bifenil-4-sulfonilamino)-indol-1-ilmetil]fenóxi}acético, seguindo-se o procedimento do Exemplo 2, Etapa 3: MS (ESI) m/z 513, 15 MS (ESI) m/z 511.

Exemplo 8

Ácido {4-[(5-[(4-tert-butilfenil)sulfonil]amino)-1H-indol-1-il]metil}fenóxi}acético

Éster metílico de ácido {4-[5-(4-tert-20 butilbenzenossulfonilamino)-indol-1-ilmetil]fenóxi}acético foi preparado a partir de éster metílico de ácido [4-(5-amino-indol-1-ilmetil)fenóxi]acético, seguindo-se o procedimento do Exemplo 2, Etapa 1. O composto do título foi preparado a partir de éster

metílico de ácido {4-[(5-{{[(4-tert-butilfenil)sulfonil]amino}-1H-indol-1-il]metil}fenóxi}acético, seguindo-se o procedimento do Exemplo 2, Etapa 3: MS (ESI) m/z 493, MS (ESI) m/z 491.

5 Exemplo 9

Ácido 3-fenil-2-[5-({[4-(trifluorometóxi)fenil]sulfonil}amino)-1H-indol-1-il]propanóico

Etapa 1: Gás ácido clorídrico foi borbulhado em uma solução de ácido 2-hidróxi-3-fenil-propiônico (6,0 g, 36,10 mmoles) em MeOH (250 mL) à temperatura ambiente, sob um tubo de CaSO_4 durante 20 minutos. A solução incolor resultante foi agitada durante 7 horas e concentrada a vácuo, para fornecer éster metílico de ácido 2-hidróxi-3-fenil-propiônico como um xarope marrom (6,36 g, 98% de rendimento): MS (ESI) m/z 181.

Etapa 2: A éster metílico de ácido 2-hidróxi-3-fenil-propiônico (6,36 g, 35,32 mmoles) em CHCl₃ anidro (75 mL) a -78°C, sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se trietilamina (4,29 g, 42,38 mmoles) e anidrido trifluorometanossulfônico (10,96 g, 38,85 mmoles). A solução amarela resultante foi agitada a -78°C durante 5 minutos, após os quais o banho de resfriamento foi removido, e se deixou aquecer à temperatura ambiente. Após 2,5 horas de tempo de

reacão total, a reacão foi finalizada com H_2O (50 mL), seguido por HCl a 1 N (150 mL). Efetuaram-se a extração, separação e extração adicional da camada orgânica com NaHCO_3 padrão (100 mL), H_2O (75 mL), salmoura (50 mL). O extrato foi secado com MgSO_4 , filtrado e concentrado a vácuo, para fornecer éster metílico de ácido 3-fenil-2-trifluorometano-sulfonilóxi-propiônico como um xarope marrom (10,96 g, 98% de rendimento): MS (ESI) m/z 313.

propiônico como um xarope opaco (5,91 g, 57% de rendimento): MS (ESI) m/z 325, MS (ESI) m/z 323.

Etapa 4: Hidrazida de ácido 2-(5-amino-indol-1-il)-3-fenil-propiônico foi preparada a partir de 5 éster metílico de ácido 2-(5-nitro-indol-1-il)-3-fenil-propiônico, seguindo-se o procedimento do Exemplo 1, Etapa 2: MS (ESI) m/z 295, MS (ESI) m/z 293.

Etapa 5: N-[1-(1-Hidrazinocarbonil-2-fenil-etyl)-1H-indol-5-il]-4-trifluorometóxi-benzenossulfonamida foi preparada a partir de hidrazida de ácido 2-(5-amino-indol-1-il)-3-fenil-propiônico, seguindo-se o procedimento do Exemplo 2, Etapa 1, substituindo-se o cloreto de benzenossulfonila por cloreto de 4-trifluoro-metóxi-benzeno sulfonila: MS (ESI) m/z 519, 15 MS (ESI) m/z 517.

Etapa 6: A N-[1-(1-hidrazinocarbonil-2-fenil-etyl)-1H-indol-5-il]-4-trifluorometóxi-benzenossulfonamida (0,07 g, 0,13 mmoles) em ácido acético, à temperatura ambiente e sob uma atmosfera laboratorial, 20 adicionou-se HCl conc. (1 mL), então, o recipiente de reação foi tampado. A mistura vermelha escura foi aquecida a 80°C durante 15 horas (o recipiente foi periodicamente destampado, então, novamente tampado, para liberar o acúmulo de pressão dentro do

recipiente). A reação foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada a vácuo até um pó vermelho escuro. O produto bruto foi submetido a RP-HPLC de gradiente (H_2O : CH_3CN), e o composto do título foi isolado como um pó vermelho (0,06 g, 91% de rendimento): MS (ESI) m/z 505, MS (ESI) m/z 503.

5 Exemplo 10

N-[4-({5-[(Fenilsulfonil)amino]-1H-indol-1-
10 il}metil)benzoil]-L-fenilalanina

10 Etapa 1: Éster metílico de ácido 4-(5-nitro-indol-1-ilmetil)-benzóico foi preparado a partir de 4-[(5-nitro-1H-indol-1-il)metil]benzoato de metila, seguindo-se o Exemplo 1, Etapa 1, exceto que se substituiu o hidreto de sódio por carboneto de césio, e 15 o brometo de 4-tert-butilbenzila por éster metílico de ácido 4-bromometil-benzóico. MS (ESI) m/z 311.

15 Etapa 2: Ácido 4-[(5-nitro-1H-indol-1-il)metil]benzóico foi preparado por hidrólise com NaOH de 4-[(5-nitro-1H-indol-1-il)metil]benzoato de metila:
20 MS (ESI) m/z 295.

Etapa 3: Uma mistura de ácido 4-[(5-nitro-1H-indol-1-il)metil]benzóico (1,78 g, 6,0 mmoles), cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etylcarbodiimida (1,15 g, 6,0 mmoles), hidrato de 1-

hidroxibenzotriazol (0,81 g, 6,0 mmoles) e cloridrato de éster etílico de L-fenilalanina (1,38 g, 6,0 mmoles) foi agitada em CH_2Cl_2 (150 mL). Adicionou-se N-metilmorfolina (3,03 g, 30 mmoles), e a mistura foi 5 agitada à temperatura ambiente durante 15 h. A mistura foi, então, lavada com HCl a 0,05 N e água. A solução resultante foi secada com MgSO_4 e concentrada para fornecer N-{4-[(5-nitro-1H-indol-1-il)metil]benzoil}-L-fenilalaninato de etila como um sólido esbranquiçado 10 (2,55 g, 90%): MS (ESI) m/z 472, MS (ESI) m/z 470.

Etapa 4: Um grande excesso de níquel Raney® foi adicionado em porções a uma solução sob agitação de N-{4-[(5-nitro-1H-indol-1-il)metil]benzoil}-L-fenilalaninato de etila (2,36 g, 5 mmoles) e hidrazina (1,2 mL, 15 38 mmoles) em 100 mL de etanol e 15 mL de THF. Depois de agitar à temperatura ambiente durante 2 h, o catalisador foi, então, removido por filtração através de um chumaço curto de Celite®521. O filtrado foi concentrado para fornecer N-{4-[(5-amino-1H-indol-1-il)metil]benzoil}fenilalaninato de etila como um sólido esbranquiçado: MS (ESI) m/z 442.

Etapa 5: O tratamento de N-{4-[(5-amino-1H-indol-1-il)metil]benzoil}fenilalaninato de etila com cloreto de benzenossulfonila, seguido por hidrólise com

LiOH, conforme descrito no procedimento do Exemplo 1, forneceu o composto do título: MS (ESI) m/z 554, MS (ESI) m/z 552.

Exemplo 11

5 N-(4-{[5-({[4-(Trifluorometóxi)fenil]sulfo-
nil}amino)-1H-indol-1-il]metil}benzoil)-L-fenilalanina

O composto do título foi preparado a partir de N-{4-[(5-amino-1H-indol-1-il)metil]benzoil}fenilalanato de etila e cloreto de 4-trifluorometoxifenil sulfonila, seguindo-se o procedimento do Exemplo 10: MS (ESI) m/z 638, MS (ESI) m/z 636.

Exemplo 12

N-[4-({5-[(1,1'-Bifenil-4-ilsulfônio)amino]-
1H-indol-1-il]metil}benzoil]-L-fenilalanina

15 O composto do título foi preparado a partir de N-{4-[(5-amino-1H-indol-1-il)metil]benzoil}fenilalanato de etila e cloreto de bifenil 4-sulfonila, seguindo-se o procedimento do Exemplo 10: MS (ESI) m/z 630, MS (ESI) m/z 628.

20 Exemplo 13

N-{4-[(5-{[4-tert-Butilfenil]sulfônio}amino)-
1H-indol-1-il]metil}benzoil)-L-fenilalanina

O composto do título foi preparado a partir de N-{4-[(5-amino-1H-indol-1-il)metil]benzoil}fenilalanina

ninato de etila e cloreto de 4-tert-butilfenil sulfonila, seguindo-se o procedimento do Exemplo 10: MS (ESI) m/z 610, MS (ESI) m/z 608.

Exemplo 14

5 N-(4-{[5-({[4-(Trifluorometóxi)fenil]sulfo-
nil}amino)-1H-indol-1-il]metil}benzoil)- β -alanina

O composto do título foi preparado a partir de ácido 4-[(5-nitro-1H-indol-1-il)metil]benzóico, cloridrato de éster etílico de β -alanina e cloreto de 10 4-trifluorometoxifenil sulfonila, seguindo-se o procedimento do Exemplo 10: MS (ESI) m/z 562, MS (ESI) m/z 560.

Exemplo 15

15 N-[4-{[5-[(1,1'-Bifenil-4-ilsulfonil)amino]-
1H-indol-1-il]metil}benzoil]- β -alanina

O composto do título foi preparado a partir de ácido 4-[(5-nitro-1H-indol-1-il)metil]benzóico, cloridrato de éster etílico de β -alanina e cloreto de bifenil 4-sulfonila, seguindo-se o procedimento do 20 Exemplo 10: MS (ESI) m/z 554, MS (ESI) m/z 552.

Exemplo 16

N-{4-[(5-{[(4-tert-Butilfenil)sulfonil]amino-
1H-indol-1-il]metil}benzoil)- β -alanina

O composto do título foi preparado a partir de ácido 4-[(5-nitro-1H-indol-1-il)metil]benzóico, cloridrato de éster etílico de β -alanina e cloreto de bifenil 4-tert-butilfenil sulfonila, seguindo-se o procedimento do Exemplo 10: MS (ESI) m/z 534, MS (ESI) m/z 532.

Exemplo 17

Ácido 1-{4-[(5-{[(3,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-1H-indol-1-il)metil]benzoil}piperidina-4-carboxílico

O composto do título foi preparado a partir de ácido 4-[(5-nitro-1H-indol-1-il)metil]benzóico, nipecotato de etila e cloreto de 3,4-diclorofenil sulfonila, seguindo-se o procedimento do Exemplo 10: MS (ESI) m/z 586, MS (ESI) m/z 584.

Exemplo 18

Ácido 1-[4-({5-[(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}metil)benzoil]piperidina-4-carboxílico

O composto do título foi preparado a partir de ácido 4-[(5-nitro-1H-indol-1-il)metil]benzóico, nipecotato de etila e cloreto de bifenil 4-sulfonila, seguindo-se os procedimentos do Exemplo 10: MS (ESI) m/z 594, MS (ESI) m/z 592.

Exemplo 19

Ácido 1-{4-[5-{[(4-tert-butilfenil)sulfonil]amino}-1H-indol-1-il]metil}benzoil}piperidina-4-carboxílico

5 O composto do título foi preparado a partir de ácido 4-[(5-nitro-1H-indol-1-il)metil]benzóico, nipecotato de etila e cloreto de 4-tert-butilfenil sulfonila, seguindo-se os procedimentos do Exemplo 10: MS (ESI) m/z 574, MS (ESI) m/z 572.

10 Exemplo 20

Ácido {5-[(1,1'-Bifenil-4-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acético

MS (ESI) m/z 407; MS (ESI) m/z 405

15 Etapa 1: Uma mistura de 5-nitroindol (3,24 g, 20 mmoles), bromoacetato de metila (3,36 g, 22 mmoles), carbonato de césio (32,58 g, 100 mmoles) em 150 mL de DMF foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação foi vertida em água, e o sólido foi coletado e secado para fornecer (5-nitro-1H-indol-1-il)acetato de metila como um sólido amarelo pálido: MS (ESI) m/z 235.

20 Etapa 2: O composto do título foi preparado a partir de (5-nitro-1H-indol-1-il)acetato de metila

pelos procedimentos descritos no Exemplo 1 e no Exemplo 3: MS (ESI) m/z 407; MS (ESI) m/z 405.

Exemplo 21

5 N-({5-[(1,1'-Bifenil-4-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetil)-L-fenilalanina

Etapa 1: Ácido (5-nitro-1H-indol-1-il)acético foi preparado a partir de (5-nitro-1H-indol-1-il)acetato de metila por hidrólise com KOH: MS (ESI) m/z 219.

10 Etapa 2: N-[(5-Nitro-1H-indol-1-il)acetil]-L-fenilalaninato de etila foi preparado a partir de ácido (5-nitro-1H-indol-1-il)acético e éster etílico de L-fenilalanina, seguindo-se o procedimento do Exemplo 10, Etapa 3: MS (ESI) m/z 396; MS (ESI) m/z 394.

15 Etapa 3: O composto do título foi preparado a partir de N-[(5-nitro-1H-indol-1-il)acetil]-L-fenilalaninato de etila e cloreto de bifenil-4-sulfonila, seguindo-se os procedimentos do Exemplo 10, Etapa 4 e Etapa 5: MS (ESI) m/z 554; MS (ESI) m/z 552.

20 Exemplo 22

N-[(5-{{(4-tert-Butilfenil)sulfonil}amino}-1H-indol-1-il)acetil]-L-fenilalanina

O composto do título foi preparado a partir de N-[(5-nitro-1H-indol-1-il)acetil]-L-fenilalaninato

de etila e cloreto de 4-tert-butilfenilsulfonila, seguindo-se os procedimentos do Exemplo 10, Etapa 4 e Etapa 5: MS (ESI) m/z 534; MS (ESI) m/z 532.

Exemplo 23

5 N-({5-[(1,1'-Bifenil-4-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetil)-L-leucina

Etapa 1: N-[(5-Nitro-1H-indol-1-il)acetil]-L-leucinato de metila foi preparado a partir de ácido (5-nitro-1H-indol-1-il)acético e éster etílico de L-10 leucina, seguindo-se o procedimento do Exemplo 10, Etapa 3: MS (ESI) m/z 348; MS (ESI) m/z 346.

Etapa 2: O composto do título foi preparado a partir de N-[(5-nitro-1H-indol-1-il)acetil]-L-leucinato de metila e cloreto de bifenil-4-sulfonila, seguindo-se 15 os procedimentos do Exemplo 10, Etapa 4 e Etapa 5: MS (ESI) m/z 520; MS (ESI) m/z 518.

Exemplo 24

N-[(5-{{(4-tert-Butilfenil)sulfonil}amino}-1H-indol-1-il)acetil]-L-leucina

20 O composto do título foi preparado a partir de N-[(5-nitro-1H-indol-1-il)acetil]-L-leucinato de metila e cloreto de 4-tert-butilfenil sulfonila, seguindo-se os procedimentos do Exemplo 10, Etapa 4 e Etapa 5: MS (ESI) m/z 500; MS (ESI) m/z 498.

Exemplo 25

N-[5-({[4-(Trifluorometóxi)fenil]sulfonil}amino)-1H-indol-1-il]acetil)-L-fenilalanina

O composto do título foi preparado seguindo-
5 se os procedimentos do Exemplo 10. MS (ESI) m/z 562.

Exemplo 26

N-({5-[Quinolin-8-ilsulfonil]amino}-1H-indol-1-il)acetil)-L-fenilalanina

O composto do título foi preparado seguindo-
10 se os procedimentos do Exemplo 10. MS (ESI) m/z 529.

Exemplo 27

N-[5-({[4-(Trifluorometóxi)fenil]sulfonil}amino)-1H-indol-1-il]acetil)-L-leucina

O composto do título foi preparado seguindo-
15 se os procedimentos do Exemplo 10. MS (ESI) m/z 528.

Exemplo 28

Ácido 1-[5-({[4-(trifluorometóxi)fenil]sulfonil}amino)-1H-indol-1-il]acetil)piperidina-4-carboxílico

20 O composto do título foi preparado seguindo-
se os procedimentos do Exemplo 10. MS (ESI) m/z 526.

Exemplo 29

Ácido 1-({5-[quinolin-8-ilsulfonil]amino}-1H-indol-1-il)acetil)piperidina-4-carboxílico

O composto do título foi preparado seguindo-se os procedimentos do Exemplo 10. MS (ESI) m/z 493.

Exemplo 30

Ácido 1-({5-[(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetil)piperidina-4-carboxílico

O composto do título foi preparado seguindo-se os procedimentos do Exemplo 10. MS (ESI) m/z 518.

Exemplo 31

Ácido 1-[(5-{[(4-tert-butilfenil)sulfonil]amino}-1H-indol-1-il)acetil]piperidina-4-carboxílico

O composto do título foi preparado seguindo-se os procedimentos do Exemplo 10. MS (ESI) m/z 498.

Exemplo 32

N-[1-(1-Benzil-2-hidrazino-2-oxoetyl)-1H-indol-5-il]-4-(trifluorometóxi)benzenossulfonamida

O composto do título foi preparado seguindo-se os procedimentos do Exemplo 10. MS (ESI) m/z 519.

Exemplo 33

N-({5-[(Quinolin-8-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetil)-L-leucina

O composto do título foi preparado seguindo-se os procedimentos do Exemplo 10. MS (ESI) m/z 495.

Exemplo 34

Triagem Primária da Inibição de PAI-1

A capacidade dos compostos desta invenção de inibir o Inibidor-1 de Ativador de Plaminogênio foi estabelecida pelo seguinte procedimento experimental:

Os compostos de teste foram dissolvidos em 5 DMSO a uma concentração final de 10 mM, então, diluídos a 100X em tampão fisiológico. O ensaio inibitório foi iniciado pela adição do composto de teste (1 - 100 μ M de concentração final, concentração máxima de DMSO de 0,2%) em um tampão a pH 6,6 contendo 140 nM de 10 inibidor-1 de ativador de plasminogênio humano (PAI-1; *Molecular Innovations*, Royal Oak, MI). Após 1 hora de 15 incubação à temperatura ambiente, 70 nM de ativador de plasminogênio tissular humano recombinante (tPA) foram adicionados, e a combinação do composto de teste, PAI-1 20 e tPA foi incubada durante mais 30 minutos. Depois da segunda incubação, Spectrozyme-tPA (American *Diagnostic*, Greenwich, CT), um substrato cromogênico para tPA, foi adicionado, e a absorbância foi lida a 405 nm em 0 e 60 minutos. A inibição relativa de PAI-1 25 é igual à atividade residual de tPA na presença do composto de teste e PAI-1. Os tratamentos de controle incluem a inibição completa de tPA por PAI-1 à razão molar empregada (2:1) e a ausência de qualquer efeito 30 do composto de teste sobre apenas tPA.

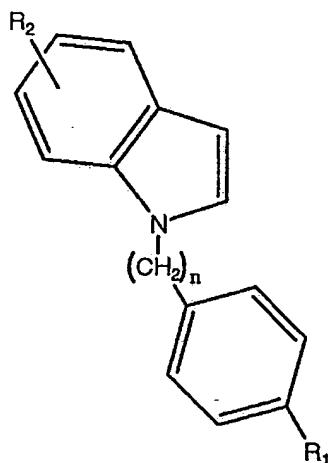
A inibição do Inibidor-1 de Ativador de Plaminogênio pelos compostos dos Exemplos 1 - 24 variou de 6% a 78% de inibição a 25 μ M. Alguns dos restantes foram testados, e alguns não mostraram nenhuma atividade inibitória a 25 μ M. Entretanto, espera-se que os Exemplos 25 a 33 mostrem atividade inibitória quando empregados em níveis mais elevados, como 100 μ M.

Embora a invenção precedente tenha sido descrita em detalhes a título de exemplo para fins de clareza de entendimento, ficará claro para aqueles versados na técnica que certas alterações e modificações estão compreendidas pela exposição e podem ser praticadas sem experimentação excessiva dentro do âmbito das reivindicações anexas, que são apresentadas a título de ilustração, não limitação.

Todas as publicações e documentos de patente acima citados são aqui incorporados por referência em sua inteireza para todas as finalidades, na mesma medida em que se cada uma fosse individualmente citada.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **caracterizado** pelo fato de que tem a Fórmula 1:



5

Fórmula 1

ou sua forma de sal ou éster

farmaceuticamente aceitável, em que:

R₁ é C₁₋₆ alquila;

R₂ é NR₃SO₂R₄ ou NHC(=O)NHR₅;

10 R₃ é hidrogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila;

R₄ é C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila;

contanto que pelo menos um de R₃ ou R₄ seja

15 substituído por COOR₆;

R₅ é fenil(CO₂H) ou -C₁₋₆ alquil(CO₂H), em que o grupo alquila é opcionalmente substituído com fenila ou benzila;

R_6 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila; e
n é de 1 a 4.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de que R_5 é $-C_{1-6}$ alquil(CO_2H),
5 em que o grupo alquila é substituído com fenila ou
benzila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1
ou 2, **caracterizado** pelo fato de que R_3 é hidrogênio,
 C_{1-6} alquila, C_{1-6} perfluoroalquila, benzila, fenila ou
10 heterociclila não substituída ou substituída com $COOR_6$.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das
reivindicações de 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que
 R_4 é C_{1-6} alquila, C_{1-6} perfluoroalquila, benzila, fenila
ou heterociclila não substituída ou substituída com
15 $COOR_6$.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das
reivindicações de 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que
n é 1.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
20 **caracterizado** pelo fato de que é um dos seguintes:

ácido 3-[({[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-
5-il]amino}carbonil)amino]benzóico;

ácido 3-({[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-
il]amino}sulfonil)benzóico;

ácido {benzenossulfonil-[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il]amino}acético;

ácido 4-{{[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il](fenilsulfonil)amino]metil}benzóico;

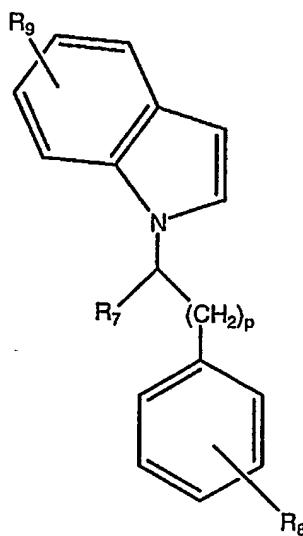
5 ácido 4-({[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il]amino}sulfonil)benzóico;

N-({[1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol-5-il]amino}carbonil)-L-fenilalanina;

ou sua forma de sal ou éster

10 farmaceuticamente aceitável.

7. Composto, **caracterizado** pelo fato de que tem a Fórmula 2:



Fórmula 2

15 ou sua forma de sal ou éster farmaceuticamente aceitável, em que:

R₇ é hidrogênio, CO₂H ou CONHNH₂;

p é de 0 a 4;

R₈ é hidrogênio, -C₁₋₆ alcóxi (CO₂H), C(=O)NR₁₀R₁₁ ou C(=O)aminoácido;

R₁₀ e R₁₁ estão unidos juntamente com o 5 nitrogênio ao qual estão ligados para formar um anel saturado de 3 a 9 elementos, compreendendo 2 a 8 átomos de carbono no anel;

contanto que, quando R₈ é hidrogênio, R₇ seja CO₂H ou CONHNH₂;

10 R₉ é NR₁₂SO₂R₁₃;

R₁₂ é H, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila não substituída ou substituída com OCF₃, halogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila; e

15 R₁₃ é C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila não substituída ou substituída com OCF₃, halogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila.

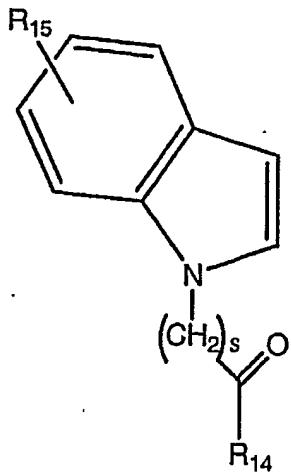
8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, 20 **caracterizado** pelo fato de que os ditos grupos alquila, perfluoroalquila, benzila, fenila e heterociclila são não substituídos ou substituídos com OCF₃, halogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 7 ou 8, **caracterizado** pelo fato de que o aminoácido é β -alanina, fenilalanina ou $-\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$, em que R_{18} e R_{19} estão unidos juntamente com o nitrogênio ao qual estão ligados para formar um anel saturado de 3 a 9 elementos, compreendendo de 2 a 8 átomos de carbono de anel e substituídos com CO_2H ou $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ alcóxi.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que é um dos seguintes:

10 ácido $[\text{4}-\{\text{5}-[(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)amino]-1\text{H-indol-1-il}\}\text{metil}]\text{fenóxi}]\text{acético};$
 ácido $\{\text{4}-[(5-\{[(4\text{-tert-butilfenil})\text{sulfonil}]\text{amino}\}-1\text{H-indol-1-il})\text{metil}]\text{fenóxi}\}\text{acético};$
 ácido $3\text{-fenil-2-[5-([4\text{-trifluorometóxi})fenil]sulfonil}]\text{amino)-1H-indol-1-il}]\text{propanóico};$
15 ácido $1-\{4-\[(5-\{[(3,4\text{-diclorofenil})\text{sulfonil}]\text{amino}\}-1\text{H-indol-1-il})\text{metil}]\text{benzoil}\}\text{piperidina-4-carboxílico};$
 ácido $1-\{4-\{5-\[(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)amino\]-1\text{H-indol-1-il}\}\text{metil}]\text{benzoil}\}\text{piperidina-4-carboxílico};$
20 ácido $1-\{4-\{5-\{[(4\text{-tert-butilfenil})\text{sulfonil}]\text{amino}\}-1\text{H-indol-1-il}\}\text{metil}]\text{benzoil}\}\text{piperidina-4-carboxílico};$

N- (4- { [5- ({ [4- (trifluorometóxi) fenil]
sulfonil}amino)-1H-indol-1-il]metil}benzoil)-β-alanina;
N- [4- ({5- [(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)amino]-
1H-indol-1-il}metil}benzoil)-β-alanina;
5 N- { 4- [(5- { [(4-tert-butilfenil)sulfonil]
amino)-1H-indol-1-il}metil}benzoil}-β-alanina;
N- [4- ({5- [(fenilsulfonil)amino]-1H-indol-1-
il}metil}benzoil]-L-fenilalanina;
N- (4- { [5- ({ [4- (trifluorometóxi) fenil]
10 sulfonil}amino)-1H-indol-1-il]metil}benzoil)-L-
fenilalanina;
N- [4- ({5- [(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)amino]-
1H-indol-1-il}metil}benzoil]-L-fenilalanina;
N- { 4- [(5- { [(4-tert-butilfenil)sulfonil]
15 amino)-1H-indol-1-il}metil}benzoil}-L-fenilalanina;
N- [1- (1-benzil-2-hidrazino-2-oxoetil)-1H-
indol-5-il]-4- (trifluorometóxi)benzenossulfonamida; ou
sua forma de sal ou éster farmaceuticamente
aceitável.
20 11. Composto, **caracterizado** pelo fato de que
tem a Fórmula 3:



Fórmula 3

ou sua forma de sal ou éster

farmaceuticamente aceitável, em que:

5 R₁₄ é -OH, C₁₋₆ alcóxi ou aminoácido;

R_{15} é $NR_{16}SO_2R_{17}$;

R₁₆ é H ou uma C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila não substituída ou substituída com OCF₃, halogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila;

R₁₇ é C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila não substituída ou substituída com OCF₃, halogênio, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ perfluoroalquila, benzila, fenila ou heterociclila; e

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que, quando R_{14} é -OH ou

C_{1-6} alcóxi, R_{16} ou R_{17} é substituído com OCF_3 , benzila, fenila ou heterociclila.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 11 ou 12, **caracterizado** pelo fato de que R_{14} é alfa 5 aminoácido ou $NR_{18}R_{19}$, em que R_{18} e R_{19} estão unidos juntamente com o nitrogênio ao qual estão ligados para formar um anel saturado de 3 a 9 elementos, compreendendo de 2 a 8 átomos de carbono de anel e substituídos com CO_2H ou $C(O)C_{1-6}$ alcóxi.

10 14. Composto, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que é um dos seguintes:

ácido {5-[(1,1'-bifenil-4-ilsulfônio)amino]-1H-indol-1-il}acético;

$N-((5-[(1,1'-bifenil-4-ilsulfônio)amino]-1H-$

15 indol-1-il)acetil)-L-fenilalanina;

$N-[(5-[(4-tert-butilfenil)sulfônio]amino)-$

1H-indol-1-il)acetil]-L-fenilalanina;

$N-((5-[(1,1'-bifenil-4-ilsulfônio)amino]-1H-$

indol-1-il)acetil)-L-leucina;

20 $N-[(5-[(4-tert-butilfenil)sulfônio]amino)-$

1H-indol-1-il)acetil]-L-leucina;

$N-[(5-[(4-(trifluorometóxi)fenil)sulfônio]amino)-$

1H-indol-1-il]acetil]-L-fenilalanina;

N-({5-[(quinolin-8-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetil)-L-fenilalanina;

N-{{5-({[4-(trifluorometóxi)fenil]sulfonil)amino}-1H-indol-1-il}acetil}-L-leucina;

5 ácido 1-{{5-({[4-(trifluorometóxi)fenil]sulfonil)amino}-1H-indol-1-il}acetil}piperidina-4-carboxílico;

 ácido 1-({5-[(quinolin-8-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetil)piperidina-4-carboxílico;

10 ácido 1-({5-[(1,1'-bifenil-4-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetil)piperidina-4-carboxílico;

 ácido 1-[(5-{{(4-tert-butilfenil)sulfonil)amino}-1H-indol-1-il}acetil)piperidina-4-carboxílico;

 N-({5-[(quinolin-8-ilsulfonil)amino]-1H-indol-1-il}acetil)-L-leucina;

15 ou sua forma de sal ou éster farmaceuticamente aceitável.

15. Método de inibição da atividade de PAI-1, **caracterizado** pelo fato de que compreende a etapa de 20 administração a um sujeito necessitado de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14.

16. Método para tratamento de um transtorno relacionado a PAI-1, **caracterizado** pelo fato de que

compreende a etapa de administração a um sujeito necessitado de uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14.

5 17. Método, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que o transtorno relacionado a PAI-1 é uma disfunção do sistema fibrinolítico.

18. Método, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que o transtorno relacionado 10 a PAI-1 é trombose, fibrilação atrial, fibrose pulmonar, isquemia miocárdica, acidente vascular cerebral, complicações tromboembólicas de cirurgias, doença cardiovascular, formação de placas ateroscleróticas, doença pulmonar obstrutiva crônica, 15 fibrose renal, síndrome do ovário policístico, diabetes, doença de Alzheimer ou câncer.

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que a trombose é selecionada do grupo que consiste em trombose venosa, trombose 20 arterial, trombose cerebral e trombose de veias profundas.

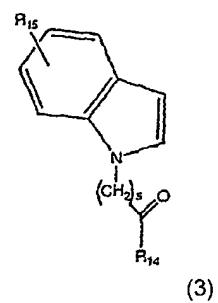
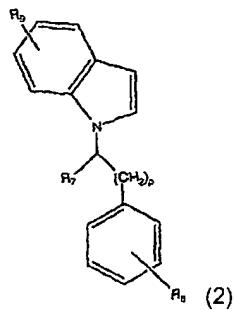
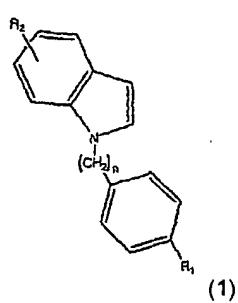
20. Método, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que o transtorno relacionado

a PAI-1 é doença cardiovascular causada por diabetes melito não dependente de insulina em um sujeito.

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 a 20, **caracterizado** pelo fato de 5 que a quantidade farmaceuticamente eficaz é de 25 mg/kg/dia a 200 mg/kg/dia.

22. Método, **caracterizado** pelo fato de que 10 compreende a etapa de contato de uma célula com um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14.

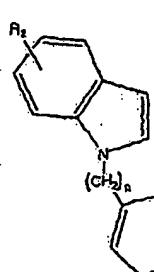
PI 0614340-7



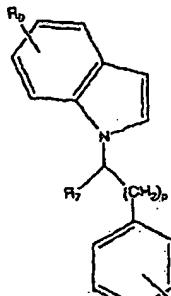
RESUMO

INDÓIS SUBSTITUÍDOS E MÉTODOS DE SEU USO

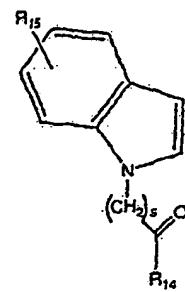
A presente invenção se refere genericamente a indóis substituídos de fórmulas (1), (2) e (3) e a 5 métodos de seu uso.



(1)



(2)



(3)