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

(21) **PI 0615334-8 A2**

BRPI0615334A2

(22) Data de Depósito: 29/08/2006
(43) Data da Publicação: 11/12/2012
(RPI 2188)

(51) Int.Cl.:
C07D 209/18
C07D 401/12
C07D 403/12
C07D 405/12
A61K 31/405
A61K 31/4155
A61K 31/4178
A61P 3/00
A61P 25/00
C07D 413/12
C07D 413/14
C07D 417/12
A61K 31/422
A61K 31/427
A61K 31/433

(54) Título: NOVOS COMPOSTOS DE INDOLINA

(30) Prioridade Unionista: 30/08/2005 FR 0508858

(73) Titular(es): LABORATOIRES FOURNIER S.A.

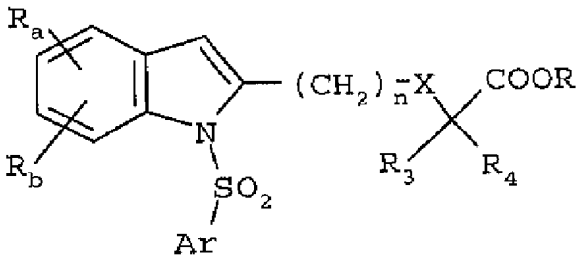
(72) Inventor(es): Benaïssa Boubia, Christiane Legendre, Jean Binet, Martine Barth, Olivia Poupardin-Olivier, Pierre Dodey

(74) Procurador(es): Matos & Associados - Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT FR2006050818 de 29/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/026097de 08/03/2007

(57) Resumo: NOVOS COMPOSTOS DE INDOLINA. A invenção se refere a compostos derivados da indol da fórmula geral (I), como definida nas reivindicações, e aos seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis. Ela se refere ainda ao processo para a sua preparação, ás composições faramcológicas em que eles estão presente e ao seu uso como substâncias farmacologicamente ativas, especialmente no tratamento de hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, diabetes, disfunção endoletial, doenças cardiovasculares, doenças inflamatórias e doenças neurodegenerativas.



RELATÓRIO DESCRITIVO

Pedido de Patente de Invenção para **"NOVOS COMPOSTOS DE INDOLINA".**

A presente invenção se refere a novos compostos de indolina, ao processo para a sua fabricação e ao seu uso em terapias para a prevenção ou o tratamento de condições patológicas envolvendo uma disfunção dos receptores nucleares do tipo PPAR.

Estado da Técnica

É sabido na medicina que as doenças do sistema cardiovascular são um importante fator de risco para a saúde. Estas doenças são freqüentemente a conseqüência de um alto nível de colesterol e/ou triglicerídeos, de modo que é importante manter esses níveis abaixo de valores atualmente aceitos na profissão médica.

No caso do colesterol, é particularmente necessário avaliar as quantidades de colesterol ligadas às diferentes lipoproteínas de modo a adaptar os tratamentos para eliminar o colesterol ligado aos LDLs. As famílias de compostos conhecidas utilizadas para regular estes parâmetros incluem as estatinas, que são inibidores de reductase de HMG CoA e que tornam essencialmente possível o tratamento de elevados níveis de colesterol-LDL, e os compostos da família dos fibratos, que atua ativando os receptores nucleares PPARα (receptor alfa ativador da proliferação de peroxissomos), e torna possível a redução dos níveis de triglicerídeos e de colesterol.

Estudos sobre os receptores nucleares PPAR levaram à identificação de 3 subtipos chamados PPARα, PPARγ e PPARδ. Ao ligarem-se a fragmentos precisos do DNA, estes diferentes receptores regulam a expressão de genes alvo que codificam proteína envolvidas nos mecanismos de regulação do metabolismo lipídico.

Sendo assim:

- o PPARα é expresso essencialmente no fígado e está envolvido no catabolismo de ácidos graxos através da regulação da oxidação –β e –ω;

- o PPARδ é expresso em toda parte, mas está presente principalmente nos rins, nos músculos esqueléticos, no coração e no intestino.

Como os outros receptores do tipo PPAR, o PPARδ forma um hetero-dímero com RXR (receptor X retinóide), e se torna então capaz de ligar-se a certos elementos dos genes alvo do núcleo e de controlar os fatores de transcrição. Nos diferentes estudos dedicados a esse receptor nuclear, já foi demonstrado, por exemplo, que a ativação de PPARδ torna possível aumentar o nível de colesterol –HDL em camundongos db/db (FEBS Letters (2000), 473 333-336) e em macacos rhesus dependentes de insulina, e favorece o influxo de colesterol via Apo A1 em células THP-1 humanas (Proc. Nat. Ac. Sci. EUA (2001), 98, 5306-5311).

Como resultado dos estudos desses diferentes receptores nucleares, aparentemente os compostos que são capazes de ativar os receptores PPARα, ou os receptores PPARδ, ou ambos estes receptores simultaneamente, podem ter um perfil farmacológico extremamente valioso para o tratamento de condições patológicas como a hiperlipidemia, hipercolesterolemia, e as várias doenças do sistema cardiovascular que são conseqüência de uma síndrome metabólica.

Os documentos conhecidos do estado da técnica que mencionam tais compostos incluem, por ex., o documento WO 97/28149, que descreve agonistas do receptor PPARδ; o documento WO 01/60807, que descreve agonistas do receptor PPARα, e os documentos WO 05/009958 e WO 06/060535, que propõem compostos de indol que atuam sobre receptores PPAR.

Outras referências incluem os documentos WO 02/071827 e Bioorg. Med. Chem. Lett., 14 (11) pp 2759-2763 (06/2004), que descreve derivados moduladores do receptor RXR e seus usos na medicina para o tratamento de condições patológicas envolvidas na síndrome metabólica.

Além disso, vários compostos de indol foram descritos em outras partes no estado da técnica. Assim:

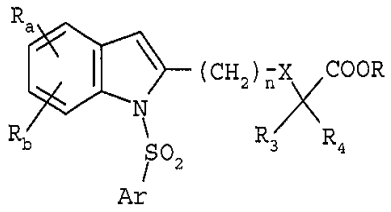
- os documentos WO 00/46196 e WO 99/07678 revelam compostos derivados de ácido indol-2-carboxílico quanto às suas atividades antiinflamatórias;

- o documento WO 98/41092 descreve derivados de indol-2-carboxamida que atuam sobre a dor.

Matéria da Invenção

A presente invenção se refere a novos compostos derivados de indol que são ativadores de PPAR selecionados a partir de:

i) os compostos da fórmula



(I)

na qual:

- R_a e R_b são cada um deles independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo halogênio, um grupo alquila C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2 ou OR_2, ou um grupo fenil opcionalmente substituído por um grupo alquila C_1-C_4 ou um grupo CF_3;

- R_2 é um grupo alquila C_1-C_4 ou um grupo CF_3, ou um grupo fenil opcionalmente substituído por um grupo alquila C_1-C_4 ou um grupo CF_3;

- R_3 e R_4 são cada um deles independentemente um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_4;

- R é um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_3;

- n = 1, 2 ou 3;

- X é uma ligação simples, um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre; e

- Ar é um anel aromático ou hetero-aromático selecionado dentre os grupos fenil, naftil, quinolinil, isoquinolinil, piridinil, pirazolil, imidazolil, isoxazolil, tiazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, 2,1,3-benzotiadiazolil, 3,4-dihidro-1,4-benzoxazinil, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenil, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidro-2-oxoquinolinil, 3,4-dihidro-2H-benzopiranil, indolil, 2,3-dihidroindolil, benzofuranil, 2,3-dihidrobenzofuranil, 1,3-benzodioxolil, 1,4-benzodioxanil, e benzoxazolil, opcionalmente substituídos por um ou mais átomos ou grupos de

átomos selecionados dentre os átomos halogênios e os grupos alquila C_1-C_6, fenil, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2, SR_2, NH-COR_2, morfolinil, amino e 4-morfolinosulfonil; e

ii) seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Os compostos preferidos de acordo com a invenção são os compostos da fórmula (I) dada acima em que ao menos uma das seguintes condições seja satisfeita:

- ao menos um dentre R_a e R_b não é um átomo de hidrogênio;
- Ar é um grupo fenil ou hetero-aromático contendo nitrogênio selecionado dentre os grupos quinolinil, isoquinolinil, piridinil, pirazolil, imidazolil, isoxazolil, tiazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, 2,1,3-benzotiadiazolil, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidro-2-oxoquinolinil, indolil, 2,3-dihidroindolil e benzoxazolil, opcionalmente substituídos por ou um mais átomos ou grupos de átomos selecionados dentre os átomos halogênios e os grupos alquila C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2, SR_2, NH-COR_2, morfolinil, amino e 4-morfolino-sulfonil; e
- n é igual a 1 ou 2.

Uma primeira família particular de compostos de acordo com a invenção consiste nos compostos da fórmula (I) em que X seja um átomo de oxigênio, e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Uma segunda família particular de compostos de acordo com a invenção consiste nos compostos da fórmula (I) em que X seja uma ligação simples e ao menos um dentre R_3 e R_4 seja um grupo alquila C_1-C_4, e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Uma terceira família particular de compostos de acordo com a invenção consiste nos compostos da fórmula (I) em que X seja uma ligação simples e R_3 e R_4 sejam um átomo de hidrogênio, e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

De acordo com uma segunda característica, a invenção se refere aos compostos mencionados acima quanto ao seu uso como substâncias farmacologicamente ativas, e quanto às composições farmacêuticas em que eles estejam presentes.

A invenção se refere também ao uso de ao menos um composto da fórmula (I) ou de um de seus sais farmacologicamente aceitáveis como um princípio ativo para a preparação de um remédio voltado para o uso médico, especialmente no combate a hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, resistência à insulina, diabetes ou obesidade, assim como às doenças cardiovasculares que sejam conseqüência de um desequilíbrio de lipoproteínas no soro sanguíneo. Os compostos de acordo com a invenção são úteis também como princípios ativos de remédios voltados para a prevenção ou o tratamento de doenças associadas a uma disfunção endotelial, aterosclerose, infarto do miocárdio, hipertensão, problemas neurovasculares, certas doenças inflamatórias, por ex., artrite reumatóide, e neurodegenerações, tais como o mal de Alzheimer ou o mal de Parkinson em particular.

Descrição Detalhada

Na presente descrição, um grupo alquila C_1-C_n (sendo n um inteiro) significa uma cadeia de hidrocarbonetos linear, ramificada ou cíclica possuindo de 1 a n átomos de carbono. A título de exemplo, e sem querer sugerir uma limitação, um grupo alquila C_1-C_6 pode ser um grupo linear ou ramificado da fórmula genérica C_nH_{2n+1}, tal como metil, etil, propil, butil, pentil, hexil, 1-metiletil, 1-metilpropil, 2-metilpropil, 1,1-dimetiletil, 1-metilbutil, 1,1-dimetilpropil, 1-metilpentil ou 1,1-dimetilbutil, ou um grupo cíclico da fórmula genérica C_nH_{2n-1}, tal como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil ou ciclopentilmetil. Halogênio deve ser entendido como significando um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, sendo os átomos de flúor e de cloro preferidos.

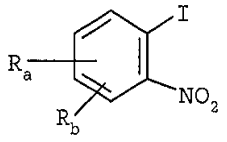
Os compostos da fórmula (I) em que R é um átomo de hidrogênio são ácidos carboxílicos, os quais podem ser utilizados na forma de ácidos livres ou na forma de sais, sendo os referidos sais obtidos pela combinação do ácido com uma base mineral ou orgânica não tóxica e farmacologicamente aceitável. Exemplos de bases minerais que podem ser utilizadas são os hidróxidos de sódio, potássio, magnésio e cálcio. Exemplos de bases orgânicas que podem ser utilizadas são as aminas, os amino alcoóis, os aminoácidos básicos, tal como a lisina ou a arginina, ou os compostos que portam um grupo amônio quaternário, por ex., betaína ou colina.

Os compostos da fórmula em que os substitutos R_3 e R_4 são diferentes possuem um centro de assimetria. Com relação a estes compostos, a invenção abrange tanto os compostos racêmicos como cada um dos isômeros ópticos, considerados separadamente.

Os compostos preferidos de acordo com a invenção são aqueles em que Ar é um grupo fenil ou um hetero-ciclo contendo nitrogênio. Outros compostos preferidos são aqueles em que R_a é um átomo halogênio ou um grupo trifluorometil, assim como aqueles em que n é igual a 1 ou 2.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser preparados através de um primeiro processo que consiste em:

a) uso da reação de SONOGASHIRA (ver, por exemplo, Tet. Lett., 1975, 4467) para reagir um composto da fórmula

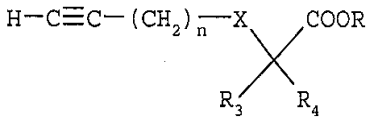


(II)

na qual:

- R_a e R_b são cada um deles independentemente um átomo de hidrogênio, flúor, cloro ou bromo, ou um grupo alquila C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2 ou OR_2; e
- R_2 é uma alquila C_1-C_4 ou um grupo CF_3, ou um grupo fenil opcionalmente substituído por um grupo alquila C_1-C_4 ou um grupo CF_3,

com um derivado acetilênico da fórmula

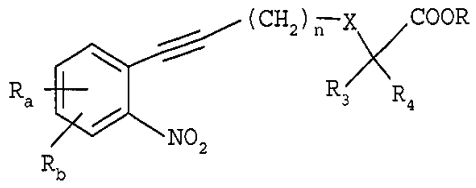


(III)

na qual:

- n = 1, 2 ou 3;
- R_3 e R_4 são cada um deles independentemente um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_4;
- R é um grupo alquila C_1-C_3; e
- X é uma ligação simples, um átomo de oxigênio e um átomo de enxofre,

na presença de iodeto cuproso, um catalisador baseado em paládio, por ex., tetrakis-(trifenilfosfina)paládio, e uma base orgânica, por ex., trietilamina, em um solvente, por ex., dimetilformamida (DMF), a uma temperatura entre 0 e 60°C, por 2 a 24 horas, para dar o composto da fórmula

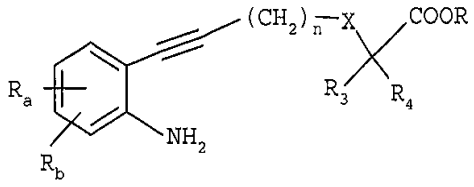


(IV)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4 e R são como definidos nos compostos iniciais;

b) redução do grupo "nitro" portado pelo composto da fórmula (IV) acima, por ex., através de reação com cloreto (stannous chloride) na presença de etanol, em um solvente, por ex., acetato etílico, a uma temperatura próxima à temperatura ambiente, por 1 a 24 horas, para dar a anilina da fórmula



(V)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4 e R são como definidos no composto inicial;

c) reação do composto da fórmula (V) com um cloreto de arilsulfonila da fórmula

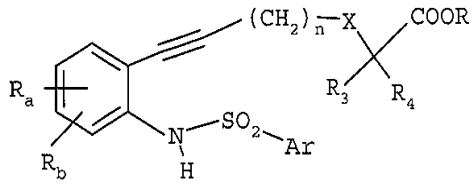
$$Ar–SO_2–Cl \qquad (VI)$$

na qual:

- Ar é um anel aromético ou hetero-aromático selecionado dentre os grupos fenil, naftil, quinolinil, isoquinolinil, piridinil, pirazolil, imidazolil, isoxazolil, tiazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, 2,1,3-benzotiadiazolil, 3,4-dihidro-1,4-benzoxazinil, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenil, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidro-2-oxoquinolinil, 3,4-dihidro-2H-benzopiranil, indolil, 2,3-dihidroindolil,

benzofuranil, 2,3-dihidrobenzofuranil, 1,3-benzodioxolil, 1,4-benzodioxanil e benzoxazolil, opcionalmente substituídos por um ou mais átomos ou grupos de átomos selecionados dentre os átomos halogênios e os grupos alquila C_1-C_6, fenil, CF_3, CN, CO-R_2, SR_2, OR_2, NH-COR_2, morfolinil, amino e 4-morfolinosulfonil,

na presença de piridina, na temperatura ambiente, por 10 a 120 minutos, para dar o composto da fórmula

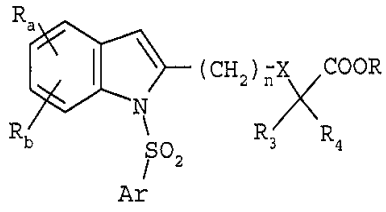


(VII)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R a Ar são como definidos nos compostos iniciais;

d) ciclização do composto da fórmula (VII), por ex., através de reação com acetato de cobre (II) (ver, por exemplo, J. Org. Chem., 2004, ***69*** (4), 1126-1136) em um solvente tal como 1,2-dicloroetano, a uma temperatura próxima à temperatura de refluxo do solvente, por 4 a 24 horas, pa dar o composto da fórmula

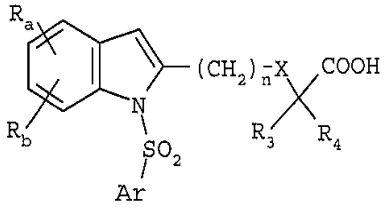


(Ia)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R a Ar são como definidos nos compostos iniciais; e

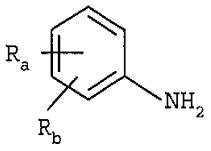
e) caso necessário, a hidrólise do grupo éster do composto da fórmula Ia, por ex., através de reação com uma base mineral tal como o hidróxido de sódio ou hidróxido de lítio, por procedimentos bem conhecidos pelos versados no assunto, e então o tratamento do produto com ácido para dar o composto da fórmula (I) em sua forma de ácido livre:



(Ib)

Em uma primeira variante do processo preparativo, os compostos da fórmula (I) podem ser obtidos através de uma série de reações consistindo em:

a) realização de uma reação de halogenação, preferivelmente uma iodinação, em uma anilina da fórmula



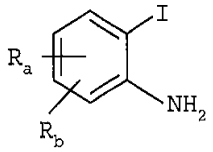
(VIII)

na qual:

- R_a e R_b são cada um deles independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo halogênio ou um grupo alquila C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2 ou OR_2; e

- R_2 é um grupo alquila C_1-C_3 ou CF_3, ou um grupo fenil opcionalmente substituído por um grupo alquila C_1-C_4 ou CF_3,

com o auxílio de um agente halogenante, por ex., benziltrimetilamônio dicloroiodato, em um solvente tal como diclorometano ou metanol, na temperatura ambiente, por 5 a 24 horas, para dar o composto da fórmula

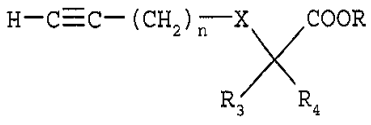


(IX)

na qual:

- R_a e R_b são como definidos nos compostos iniciais;

b) reação do composto da fórmula (IX) com um derivado acetilênico da fórmula



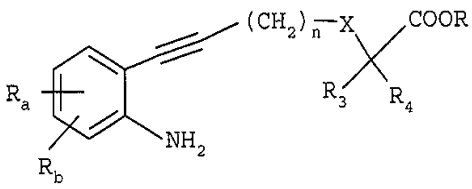
(III)

na qual:

- n = 1, 2 ou 3;
- R_3 e R_4 são cada um deles independentemente um grupo alquila C_1-C_4;
- R é um grupo alquila C_1-C_3; e
- X é uma ligação simples, um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre,

sob condições análogas às descritas para a etapa (a) do processo genérico acima,

para dar o composto da fórmula

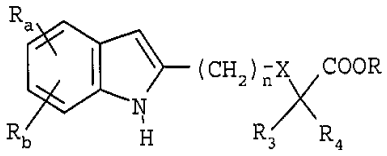


(V)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4 e R são como definidos no composto inicial;

c) ciclização do composto da fórmula (V) acima, sob condições análogas às descritas para a realização da etapa (d) do processo genérico acima, para dar o composto de indol da fórmula



(X)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4 e R são como definidos no composto inicial;

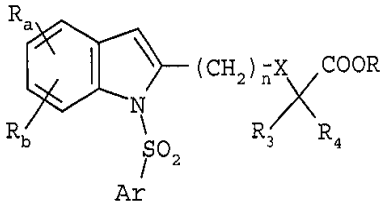
d) reação do composto da fórmula (X) acima com um cloreto de arilsulfonila da fórmula

$Ar–SO_2–Cl$ (VI)

na qual:

- Ar é um anel aromético ou hetero-aromático selecionado dentre os grupos fenil, naftil, quinolinil, isoquinolinil, piridinil, pirazolil, imidazolil, isoxazolil, tiazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, 2,1,3-benzotiadiazolil, 3,4-dihidro-1,4-benzoxazinil, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenil, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidro-2-oxoquinolinil, 3,4-dihidro-2H-benzopiranil, indolil, 2,3-dihidroindolil, benzofuranil, 2,3-dihidrobenzofuranil, 1,3-benzodioxolil, 1,4-benzodioxanil e benzoxazolil, opcionalmente substituídos por um ou mais átomos ou grupos de átomos selecionados dentre os átomos halogênios e os grupos alquila C_1-C_6, fenil, CF_3, CN, CO-R_2, SR_2, OR_2, NH-COR_2, morfolinil, amino e 4-morfolinosulfonil,

em um solvente, por ex., dimetilformamida, na temperatura ambiente, por 1 a 12 horas, geralmente após a ativação dos compostos de indol da fórmula (X) com hidreto de sódio, para dar o composto da fórmula (Ia):

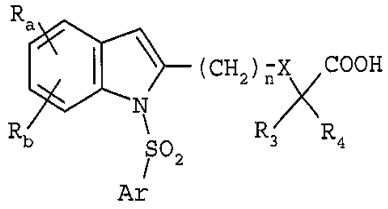


(Ia)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R e Ar são como definidos nos compostos iniciais; e

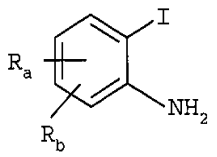
e) caso necessário, a hidrólise do grupo éster do composto da fórmula (Ia), por ex., através de reação com uma base mineral tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de lítio, por procedimentos bem conhecidos pelos técnicos no assunto, e então o tratamento do produto com ácido para dar o composto da fórmula (I) em sua forma de ácido livre:



(Ib)

Em uma segunda variante do processo preparativo, os compostos da fórmula (I) podem ser obtidos por uma série de reações consistindo em

a) reação do composto da fórmula (IX):



(IX)

na qual:

- R_a e R_b são cada um deles independentemente um átomo de hidrogênio, flúor, cloro ou bromo, ou um grupo alquila C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2 ou OR_2; e

- R_2 é um grupo alquila C_1-C_4 ou CF_3, ou um grupo fenil opcionalmente substituído por um grupo alquila C_1-C_4 ou CF_3,

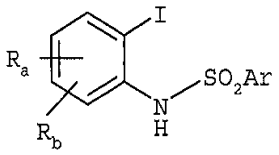
com um cloreto de arilsulfonila da fórmula

$$Ar–SO_2–Cl \qquad (VI)$$

na qual:

- Ar é um anel aromático ou hetero-aromático selecionado dentre os grupos fenil, naftil, quinolinil, isoquinolinil, piridinil, pirazolil, imidazolil, isoxazolil, tiazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, 2,1,3-benzotiadiazolil, 3,4-dihidro-1,4-benzoxazinil, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenil, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidro-2-oxoquinolinil, 3,4-dihidro-2H-benzopiranil, indolil, 2,3-dihidroindolil, benzofuranil, 2,3-dihidrobenzofuranil, 1,3-benzodioxolil, 1,4-benzodioxanil, e benzoxazolil, opcionalmente substituídos por um ou mais átomos ou grupos de átomos selecionados dentre os átomos halogênios e os grupos alquila C_1-C_6, fenil, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2, SR_2, NH-COR_2, morfolinil, amino e 4-morfolinosulfonil;

em um solvente, por ex., dimetilformamida, na temperatura ambiente, por 1 a 12 horas, para dar o composto da fórmula

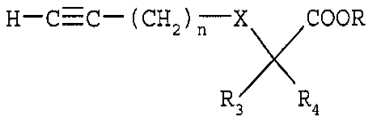


(XI)

na qual:

- Ra, Rb e Ar são como definidos nos compostos iniciais;

b) reação do composto da fórmula (XI) com um derivado acetilênico da fórmula

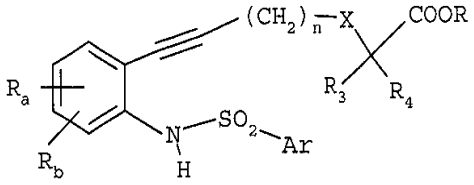


(III)

na qual:

- n = 1, 2 ou 3;
- R_3 e R_4 são cada um deles independentemente um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_4;
- R é um grupo alquila C_1-C_3; e
- X é uma ligação simples, um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre,

sob condições análogas às descritas para a etapa (a) do processo geral acima, para dar o composto da fórmula

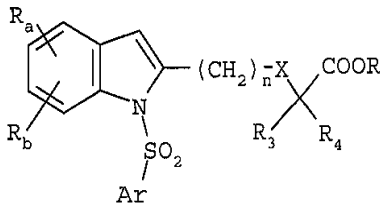


(VII)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R e Ar são como definidos nos compostos iniciais; e

c) ciclização do composto da fórmula (VII) acima, sob condições análogas às descritas para a realização da etapa (d) do processo geral acima, para dar o composto de indol da fórmula

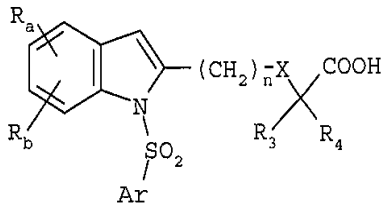


(Ia)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R e Ar são como definidos nos compostos iniciais; e

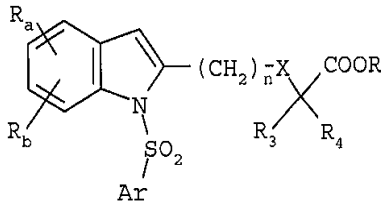
d) caso necessário, a hidrólise do grupo éster do composto da fórmula (Ia), por ex., através de reação com uma base mineral tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de lítio, por procedimentos bem conhecidos pelos técnicos no assunto, e então o tratamento do produto com ácido para dar o composto da fórmula (I) em sua forma de ácido livre:



(Ib)

Durante este último processo, é possível realizar as duas etapas (b) e (c) em uma única operação.

Os compostos da fórmula (I) de acordo com a invenção em que R_a (este processo também se aplica a R_b) é um anel de fenil opcionalmente substituído podem ser obtidos a partir do composto halogenado da fórmula



(Ic)

na qual:

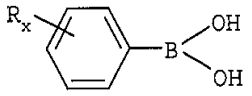
- R_a é um átomo halogênio, preferivelmente um átomo de bromo, R_b é um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor ou um átomo de cloro, ou um grupo alquila C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2 ou OR_2;

- R_2 é um grupo alquila C_1-C_4 ou CF_3, ou um grupo fenil

opcionalmente substituído por um grupo alquila C_1-C_6 ou CF_3;

- R_3 e R_4 são cada um deles independentemente um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_4 ou CF_3;
- n = 1, 2 ou 3;
- X é uma ligação simples, um átomo de oxigênio, ou um átomo de enxofre; e
- Ar é um anel aromático ou hetero-aromático selecionado dentre os grupos fenil, naftil, quinolinil, isoquinolinil, piridinil, pirazolil, imidazolil, isoxazolil, tiazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, 2,1,3-benzotiadiazolil, 3,4-dihidro-1,4-benzoxazinil, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenil, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidro-2-oxoquinolinil, 3,4-dihidro-2H-benzopiranil, indolil, 2,3-dihidroindolil, benzofuranil, 2,3-dihidrobenzofuranil, 1,3-benzodioxolil, 1,4-benzodioxanil, e benzoxazolil, opcionalmente substituídos por um ou mais átomos ou grupos de átomos selecionados dentre os átomos halogênios e os grupos alquila C_1-C_6, fenil, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2, SR_2, NH-COR_2, morfolinil, amino e 4-morfolinosulfonil;

com um ácido fenilborônico da fórmula

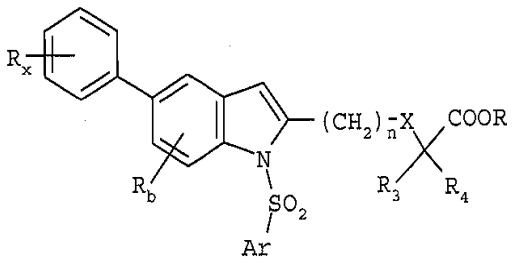


(XII)

na qual:

- R_x é um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_4 ou CF_3,

de acordo com uma reação de SUZUKI (ver, por exemplo, *Chem. Rev.*, 1995, ***95***, 2457), na presença de tetrakis(trifenilfosfina)paládio e de uma base, por ex., carbonato de sódio, em um solvente, por ex., uma mistura de tetrahidrofuran, metanol e água, a uma temperatura entre 30°C e a temperatura de refluxo do solvente, por 5 a 24 horas, para dar o composto da fórmula (Id):



(Id)

na qual:

- R, R_b, R_x, X, R_3, R_4, n e Ar são como definidos nos compostos iniciais.

Os compostos da invenção na forma de sais de um ácido da fórmula (Ib) com uma base mineral ou orgânica podem ser obtidos de maneira convencional utilizando-se métodos bem conhecidos pelos técnicos no assunto, por ex., pela mistura de quantidades estequiométricas do ácido e da base em um solvente, por ex., água ou uma mistura de água/álcool, e então liofilizando-se a solução obtida.

Em algumas das etapas de reação descritas acima, é possível substituir vantajosamente os métodos de aquecimento tradicionais, bem conhecidos pelos técnicos no assunto, por aquecimento a microondas utilizando-se reatores adaptados a este modo de reação. Nesse caso, os técnicos no assunto irão compreender que os tempos de "aquecimento" serão consideravelmente reduzidos em comparação com os tempos necessários para o aquecimento convencional.

Os seguintes exemplos de preparação de compostos de fórmula (I) fornecerão um melhor entendimento da invenção.

Nesses Exemplos, que não limitam o escopo da invenção, 'Preparação' denota os Exemplos que descrevem a síntese de intermediários, e 'Exemplo' denota aqueles que descrevem a síntese de compostos da fórmula (I) de acordo com a invenção. Dentre as abreviações, 'mM' denota milimol. Os pontos de fusão são medidas sobre uma bancada de *Koffler* ou com um aparelho de *Mettler* e os valores espectrais de ressonância magnética nuclear são caracterizados pela mudança química calculada com relação ao TMS, pelo número de prótons associado ao sinal e pela forma do sinal (s para '*singlet*', d

para '*doublet*', dd para '*doublet de doublets*', t para '*triplet*', q para '*quadruplet*', quin para '*quintuplet*', m para '*multiplet*'). A freqüência de operação e o solvente utilizados são indicados para cada composto. A temperatura ambiente é igual a 20°C ± 5°C. Em certos casos, a estrutura dos compostos foi confirmada por espectroscopia de massa seguida por cromatografia líquida (acoplamento LC/MS); as medições foram feitas em uma coluna UPTISPHERE HDO com uma fase HDO (coluna: 50 x 2 mm x 3 µm), taxa de fluxo: 0,6 ml/min ('*split*': 1/3), fase móvel: A = H_2O + 0,5% TFA (ácido trifluoroacético), B = acetonitrila + 0,5% TFA (programação de gradiente: B = 10 a 90% em 7 min, depois '*plateau*' em 90% por 2 min, e então retorno a 10% em 1 min e estabilização a 10% por 3 min); temperatura de trabalho: 45°C; detecção UV: 210 a 260 nm. O espectro de massa é obtido por *spray*, ESI+: 3500 V, temperatura de bloqueio de fonte: 130°C, dessolvação: 230°C, gás de dessolvação: 600 l/h, gás de cone: 100 l/h, tensão: 10V/30V/60V. O resultado é expresso pela massa (m/z) e pelo tempo de retenção (Tr).

PREPARAÇÃO 1

Ácido 5-(5-Cloro-2-nitrofenil)-4-pentinóico, metil éster

35,5 g (125 mM) de 4-cloro-2-iodo-1-nitrobenzeno, 510 ml de trietilamina, 2,88 g (2,5 mM) de tetrakis(trifenilfosfina)paládio, 0,72 g de iodeto cuproso e 50 ml de dimetilformamida (DMF) são misturados. 14 g (125 mM) do éster metílico de ácido 4-pentinóico são então adicionados na temperatura ambiente, com agitação, e a mistura reativa é mexida por 24 horas na temperatura ambiente. 100 ml de tolueno são adicionados e os solventes são repelidos sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é suspenso com 150 ml de acetato etílico e 80 ml de ácido clorídrico. A fase orgânica é separada, lavada com água e então secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O óleo marrom obtido é purificado por cromatografia em sílica gel utilizando-se uma mistura de ciclohexano/acetato etílico (9/1; v/v) como o eluente para dar 21,5 g do produto esperado na forma de um sólido amarelo (rendimento = 65%).

M.p. = 75-78°C.

PREPARAÇÃO 2

Ácido 5-(2-Amino-5-clorofenil)-4-pentinóico, metil éster

90,6 g (400 mM) de cloreto de estanho, 70 ml de acetato etílico e 22 ml de etanol são introduzidos em um frasco de fundo arredondado. Esta mistura é mexida por 15 minutos na temperatura ambiente e uma solução de 21,5 g (80 mM) do composto obtido de acordo com a Preparação 1 é então adicionada lentamente. A mistura de reação é mexida por 24 horas na temperatura ambiente e então derramada em uma mistura de 200 g de gelo e 200 ml de solução de hidróxido de sódio N. A mistura obtida é extraída duas vezes com 200 ml de acetato etílico; as fases orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas sob pressão reduzida. O óleo obtido é purificado por cromatografia em sílica gel utilizando-se uma mistura de ciclohexano/acetato etílico (80/20; v/v) como o eluente para dar 9,1 g do composto esperado na forma de um sólido amarelo-alaranjado (rendimento = 30%).

M.p. = 67°C.

PREPARAÇÃO 3

Ácido [5-Cloro-2-(fenilsulfonilamino)fenil]-4-pentinóico, metil éster

Uma solução de 1,2 g (5 mM) do composto obtido de acordo com a Preparação 2 em 15 ml de piridina é preparada e 0,77 ml (6 mM) de cloreto de benzenosulfonila é adicionado. A mistura é mexida por 1 hora na temperatura ambiente e então concentrada sob pressão reduzida. O óleo residual é purificado por cromatografia em sílica gel utilizando-se uma mistura de ciclohexano/acetato (8/2; v/v) etílico como o eluente para dar o composto esperado na forma de um sólido bege (rendimento = 95%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,56 (s, 4H); 3,65 (s, 3H); 7,28-7,36 (m, 3H); 7,54-7,72 (m, 5H); 9,69 (s, 1H).

Exemplo 1

Ácido 5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Uma solução de 300 mg (0,79 mM) do éster obtido de acordo com a Preparação 3 em 35 ml de 1,2-dicloroetano é preparada, 15 mg (0,08 mM) de acetato de cobre (cúprico) são adicionados e a mistura é submetida a refluxo por 24 horas, com agitação. O solvente é então removido sob pressão reduzida e o sólido viscoso residual é purificado por cromatografia em sílica gel utilizando-se

uma mistura de tolueno/acetato etílico (9/1; v/v) como o eluente para dar 230 mg do composto obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 77%).

M.p. = 93-96°C.

Exemplo 2

Ácido 5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico

180 mg (0,46 mM) do éster obtido de acordo com o Exemplo 1 são misturados com 16 ml de THF e 4 ml de água, e 20 mg (0,48 mM) de hidróxido de lítio ($LiOH.1H_2O$) são adicionados. A mistura é mexida por 3 horas na temperatura ambiente e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação suspenso em 10 ml de água e a solução é acidificada com solução 1N de ácido clorídrico. O precipitado branco é extraído com acetato etílico e a fase orgânica é separada, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para dar 160 mg do produto esperado na forma de um sólido amarelo (rendimento = 93%).

M.p. = 165-168°C.

Exemplo 2a

Ácido 5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico, sal de sódio

114 mg (0,313 mM) do ácido obtido de acordo com o Exemplo 2 são misturados com 10 ml de água e 0,313 ml de solução N de hidróxido de sódio. Algumas poucas gotas de metanol são adicionadas, com agitação, para dar uma solução. A mistura é mexida por 15 minutos na temperatura ambiente e então parcialmente concentrada sob pressão reduzida. A solução residual é então filtrada e liofilizada para dar 115 mg do sal esperado na forma de um pó branco fino (rendimento = 95%).

M.p. $\geq$ 250°C.

PREPARAÇÃO 4

2-Iodo-4-(trifluorometil)anilina

Uma solução de 5 g (31 mM) de 4-(trifluorometil)anilina em 90 ml de metanol e 30 ml de diclorometano é preparada e 3,56 g (35,6 mM) de carbonato de cálcio são adicionados. 14,9 g (42,7 mM) de trimetilbenzilamônio dicloroiodeto são então adicionados em porções na temperatura ambiente, com agitação. O meio de reação é mexido por 24 horas na temperatura ambiente e

então filtrado para remover os sais minerais. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida e o produto bruto é purificado por cromatografia em sílica gel utilizando-se uma mistura de ciclohexano/acetato etílico (8/2; v/v) como o eluente para dar 6,65 g do composto esperado na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 75%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 5,0 (s, 2H); 6,82 (d, *J* = 5,5 Hz; 1H); 7,38 (dd, *J* = 5,5 Hz; 1,3 Hz; 1H); 7,79 (d, J = 1,3 Hz, 1H).

PREPARAÇÃO 5

Ácido 5-[2-Amino-5-(trifluorometil)fenil]-4-pentinóico, metil éster

Uma solução de 1,5 g (5,23 mM) do composto obtido de acordo com a Preparação 4, 0,644 g (5,75 mM) de metil 4-pentanoato e 90 mg (0,13 mM) de diclorobis(trifenilfosfina)paládio em 1 ml de dimetilformamida e 2 ml de dietilamina é preparada e 50 mg (0,26 mM) de iodeto cuproso são adicionados. A mistura reativa é irradiada em um forno microondas a 120°C por 10 minutos. Os solventes são então removidos sob pressão reduzida e o resíduo de evaporação é purificado por cromatografia em sílica gel utilizando-se uma mistura de ciclohexano/acetato etílico (8/2; v/v) como o eluente para dar 1,16 g do composto esperado na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 82%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,65-2,75 (m, 4H); 3,64 (s, 3H); 5,99 (s, 2H); 6,78 (d, *J* = 8,3 Hz; 1H); 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz; 1H); 7,33 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 6

Ácido 5-(Trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Uma solução de 1,16 g (4,28 mM) do éster obtido de acordo com a Preparação 5 em 5 ml de 1,2-dicloroetano é preparada e 1,3 g (6,4 mM) de acetato cúprico são adicionados. A mistura reativa é irradiada em um forno microondas a 150°C por 30 minutos e então resfriada e filtrada. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida para dar 1 g do composto esperado na forma de um sólido marrom (rendimento = 86%).

M.p. = 106-108°C.

Exemplo 3

Ácido 1-(Fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

0,18 g (4,6 mM) de hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo) é adicionado em 0°C a uma solução de 1 g (3,69 mM) do éster obtido de acordo com a Preparação 6. Esta mistura é mexida por 15 minutos e 0,98 g (5,5 mM) de cloreto de benzenosulfonila é adicionado, ainda a 0°C. A mistura é mexida por 30 minutos na temperatura ambiente e 100 ml de solução 15% de cloreto de amônio aquoso são então adicionados. A mistura é extraída 3 vezes com 50 ml de diclorometano. As fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas sob pressão reduzida. O óleo residual é purificado por cromatografia em sílica gel utilizando-se uma mistura de ciclohexano/acetato etílico (8/2; v/v) como o eluente para dar 0,95 g do produto esperado na forma de um óleo, que se cristaliza em estrelas alaranjadas (rendimento = 62%).

M.p. = 81-83°C.

Exemplo 4

Ácido (1-Fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 3, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 85%).

M.p. = 170-172°C.

PREPARAÇÃO 7

Ácido 5-(2-Amino-5-bromofenil)-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 5 começando a partir de 4-bromo-2-iodoanilina, o composto esperado é obtido na forma um óleo amarelo (rendimento = 23%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,61-2,74 (m, 4H); 3,63 (s, 3H); 5,46 (s, 2H); 6,63 (dd, *J* = 8,3 Hz; 0,7 Hz; 1H); 7,1-7,2 (m, 2H).

PREPARAÇÃO 8

Ácido 5-Bromo-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 7, o composto esperado é obtido na forma de um sólido marrom (rendimento = 98%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,60 (s, 3H); 6,14 (s, 1H); 7,1 (dd, *J* = 8,5 Hz; 1,9 Hz; 1H); 7,2 (d, *J*

= 7,2 Hz; 2H); 3,60 (s, 3H); 6,14 (s, 1H); 7,1 (dd, *J* = 8,5 Hz; 1,9 Hz; 1H); 7,2 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 7,58 (d, *J* = 1,9 Hz; 1H); 11,1 (s, 1H).

Exemplo 5

Ácido 5-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 8, o composto esperado é obtido na forma de um sólido marrom claro (rendimento = 25%).

M.p. = 109-113°C.

Exemplo 6

Ácido 5-Bromo-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 5, o composto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento 81%).

M.p. = 188-190°C.

Exemplo 7

Ácido 1-(Fenilsulfonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Uma solução de 0,5 g (1,18 mM) do éster obtido de acordo com o Exemplo 5 e 0,68 g (0,59 mM) de tetrakis(trifenilfosfina)paládio em 5 ml de THF é preparado e uma solução de 0,84 g (4,4 mM) de ácido 4-(trifluorometil)fenilborônico em 2,5 ml de metanol é adicionado, seguido por uma solução de 282 mg (2,6 mM) de carbonato de sódio em 1 ml de água. A mistura é então mexida na temperatura de refluxo do solvente por 24 horas. Após ter retornado à temperatura ambiente, a mistura é diluída com 20 ml de diclorometano e secada sobre sulfato de magnésio. A solução obtida é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo de evaporação é suspenso em solução em 50 ml de éter etílico. A solução obtida é lavada 3 vezes com 15 ml de solução de hidróxido de sódio 1N e depois com água até que as lavagens fiquem neutras, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O óleo residual é purificado por cromatografia em sílica gel utilizando-se uma mistura de ciclohexano/acetato etílico (85/15; v/v) como o eluente para dar 57

mg do composto esperado na forma de um óleo bege (rendimento = 10%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,84 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 3,32 (d, J = 7,2 Hz; 2H); 3,62 (s, 3H); 6,68 (s, 1H); 7,56-7,71 (m, 5H); 7,78-7,91 (m, 6H); 8,13 (d, 1H).

Exemplo 8

Ácido 1-(Fenilsulfonil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 7, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 76%).

M.p. = 162°C.

PREPARAÇÃO 9

Ácido 5-(2-Nitrofenil)-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 1 começando a partir de 1-iodo-2-nitrobenzeno, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 53%).

M.p. = 44-46°C.

PREPARAÇÃO 10

Ácido 6-(5-Cloro-2-nitrofenil)-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 1 começando a partir de éster metílico de ácido 5-hexinóico, o produto esperado é obtido na forma de um óleo marrom (rendimento = 73%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,81 (m, 2H); 2,54 (m, 4H); 3,60 (s, 3H); 7,69 (dd, 1H); 7,81 (d, 1H); 8,09 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 11

Ácido 7-(5-Cloro-2-nitrofenil)-6-heptinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 1 começando a partir de ácido 6-heptinóico, o produto esperado é obtido na forma de um óleo marrom (rendimento = 98%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ 1,34-1,73 (m, 4H); 2,36 (t, 2H); 2,53 (t, 2H); 3,59 (s, 3H); 7,66 (dd, 1H); 7,79 (d, 1H); 8,09 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 12

Ácido 5-(2-Aminofenil)-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 2 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 9, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 53%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ 2,67 (m, 4H); 3,63 (s, 3H); 5,25 (s, 2H); 6,46 (m, 1H); 6,65 (dd, 1H); 7,02 (m, 2H).

PREPARAÇÃO 13

Ácido 6-(2-Amino-5-clorofenil)-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 2 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 10, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 41%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ 1,83 (m, 2H); 2,48 (m, 4H); 3,59 (s, 3H); 5,40 (s, 2H); 6,67 (d, 1H); 7,03 (dd, 1H); 7,08 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 14

Ácido 7-(2-Amino-5-clorofenil)-6-heptinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 2 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 11, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 68%).

M.p. = 66°C.

PREPARAÇÃO 15

Ácido 5-(2-Amino-5-fluorofenil)-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 5 começando a partir de 4-fluoro-2-iodoanilina, o produto esperado é obtido na forma de um sólido marrom (rendimento = 45%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ 2,6-2,75 (m, 4H); 3,63 (s, 3H); 5,16 (s, 2H); 6,6-6,7 (m, 1H); 6,8-6,85 (m, 2H).

PREPARAÇÃO 16

Ácido 5-(2-Amino-4,5-diclorofenil)-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 5 começando a partir de 4,5-dicloro-2-iodoanilina, o produto esperado é obtido na

forma de cristais beges (rendimento = 87%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ 2,65-2,75 (m, 4H); 3,63 (s, 3H); 5,70 (s, 2H); 6,87 (s, 1H); 7,24 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 17

Ácido 5-(2-Amino-5,6-diclorofenil)-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 5 começando a partir de 3,4-dicloro-2-iodoanilina, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 49%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ 2,6-2,8 (m, 4H); 3,63 (s, 3H); 5,74 (s, 2H); 6,65 (d, 1H); 7,20 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 18

Ácido 5-(2-Amino-4-(trifluorometil)fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 5 começando a partir de 5-(trifluorometil)-2-iodoanilina, o produto esperado é obtido na forma de cristais alaranjados (rendimento = 71%).

M.p. = 42°C.

PREPARAÇÃO 19

Ácido 5-(2-Amino-5-acetilfenil)-4-pentinóico, meti léster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 5 começando a partir de 4-amino-3-iodoacetofenona, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 39%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ 2,39 (s, 3H); 2,65-2,75 (m, 4H); 3,64 (s, 3H); 6,15 (s, 2H); 6,69 (d, 1H); 7,64 (dd, 1H); 7,69 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 20

Ácido 5-(2-Amino-4-cloro-5-fluorofenil)-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 5 começando a partir de 5-cloro-4-fluoro-2-iodoanilina, o produto esperado é obtido na forma de cristais marrons (rendimento = 81%).

M.p. = 67-68°C.

PREPARAÇÃO 21

Ácido 5-(2-Amino-5-cianofenil)-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 5 começando a partir de 4-amino-3-iodobenzonitrila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 52%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ 2,65-2,75 (m, 4H); 3,63 (s, 3H); 6,27 (s, 2H); 6,73 (d, 1H); 7,38 (dd, 1H); 7,46 (d, 1 Hz, 1H).

PREPARAÇÃO 22

Ácido 5-(2-Amino-5-benzoilfenil)-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 5 começando a partir de 4-amino-3-iodobenzofenona, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 54%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ 2,63-2,73 (m, 4H); 3,62 (s, 3H); 6,28 (s, 2H); 6,75 (d, 1H); 7,47-7,61 (m, 7H).

PREPARAÇÃO 23

Ácido 5-(2-Amino-3,5-diclorofenil)-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 5 começando a partir de 2,4-dicloro-6-iodoanilina, o produto esperado é obtido na forma de um óleo escuro (rendimento = 87%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ 2,6-2,8 (m, 4H); 3,64 (s, 3H); 5,55 (s, 2H); 7,13 (d, 1H); 7,33 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 24

Ácido 5-[2-[(Fenilsulfonil)amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 12, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 82%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ 2,57 (s, 4H); 3,65 (s, 3H); 7,13 (m, 1H); 7,22-7,28 (m, 3H); 7,52-7,62 (m, 3H); 7,71 (dd, 2H); 9,49 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 25

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[(4-metilfenil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de p-tolueno-sulfonila, o produto esperado é obtido

na forma de um óleo amarelo (rendimento = 85%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ 2,35 (s, 3H); 2,56 (s, 4H); 3,65 (s, 3H); 7,31 (m, 5H); 7,59 (d, 2H); 9,57 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 26

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de cloreto de 2,3-dicloro-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 85%).

M.p. = 64°C.

PREPARAÇÃO 27

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[3-metilfenil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de m-tolueno-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 82%).

M.p. = 69°C.

PREPARAÇÃO 28

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[(2,4-diclorofenil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 2,4-dicloro-benzenosulfonil, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 96%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ 2,56 (s, 4H); 3,64 (s, 3H); 7,27 (dd, J = 8,4; 0,78 Hz; 1H); 7,36 (m, 2H); 7,58 (dd, 1H); 7,84 (d, 1H); 7,89 (s, 1H); 10,06 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 29

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 4-(trifluorometil)benzenosulfonil, o produto esperado é obtido na forma de um sólido cor-de-rosa (rendimento = 50%).

M.p. = 80°C.

PREPARAÇÃO 30

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[4-metoxifenil)sulfoni]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 4-metoxi-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 84%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ 2,58 (s, 4H); 3,65 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 7,05 (m, 2H); 7,29 (m, 2H); 7,36 (dd, 1H); 7,63 (m, 2H); 9,47 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 31

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[4-acetilfenil)sulfoni]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 4-acetil-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 59%).

M.p. = 88°C.

PREPARAÇÃO 32

Ácido 5-[2-[([1,1'-Bifenil]-4-ilsulfonil)amino]-5-clorofenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de (1,1'-bifenil)-4-ilsulfonil, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 81%).

M.p. = 93°C.

PREPARAÇÃO 33

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 2-(trifluoro-metil)benzenofulsonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 73%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ 2,56 (s, 4H); 3,63 (s, 3H); 7,27-7,42 (m, 3H); 7,83 (m, 2H); 7,96 (m, 2H); 9,95 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 34

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[3-(metoxifenil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 3-metoxi-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 86%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ 2,56 (s, 4H); 3.65 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 7,12-7,31 (m, 4H); 7,37 (dd, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,69 (s, 1H); 9,69 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 35

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[2,5-dimetoxifenil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 2,5-dimetoxi-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 92%).

LC/MS: m/z = 438; Tr = 5,97 min.

PREPARAÇÃO 36

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 4-tert-butil-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 88%).

LC/MS: m/z = 434; Tr = 6,89 min.

PREPARAÇÃO 37

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[(4-etilfenil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 4-etil-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 37%).

LC/MS: m/z = 406; Tr = 6,40 min.

PREPARAÇÃO 38

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3

começando a partir de cloreto de 4-isopropil-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 92%).

LC/MS: m/z = 420; Tr = 6,95 min.

PREPARAÇÃO 39

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[(4-propilfenil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 4-propil-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 22%).

LC/MS: m/z = 420; Tr = 6,92 min.

PREPARAÇÃO 40

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[(4-pentilfenil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 4-pentil-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 88%).

LC/MS: m/z = 448; Tr = 7,61 min.

PREPARAÇÃO 41

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[(3,5-dimetilfenil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 3,5-dimetil-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 92%).

LC/MS: m/z = 406; Tr = 6,70 min.

PREPARAÇÃO 42

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 2,4,6-trimetil-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 23%).

LC/MS: m/z = 420; Tr = 6,66 min.

PREPARAÇÃO 43

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[(4-clorofenil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 4-cloro-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 56%).

LC/MS: m/z = 412; Tr = 6,27 min.

PREPARAÇÃO 44

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[(4-fluorofenil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 4-fluoro-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 28%).

LC/MS: m/z = 396; Tr = 5,99 min.

PREPARAÇÃO 45

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[(4-cloro-3-metilfenil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 4-cloro-3-metilbenzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 59%).

LC/MS: m/z = 426; Tr = 6,80 min.

PREPARAÇÃO 46

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 3-(trifluorometil)benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 50%).

LC/MS: m/z = 446; Tr = 6,58 min.

PREPARAÇÃO 47

Ácido 5-[2-[[[4-(Acetilamino)fenil]sulfonil]amino]-5-clorofenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 4-(acetilamino)benzenosulfonila, o produto

esperado é obtido na forma de um sólido alaranjado (rendimento = 74%).

LC/MS: m/z = 435; Tr = 5,15 min.

PREPARAÇÃO 48

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[(4-cianofenil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 4-ciano-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 87%).

LC/MS: m/z = 403; Tr = 5,71 min.

PREPARAÇÃO 49

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[(4-fenoxifenil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 4-fenoxi-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 71%).

LC/MS: m/z = 470; Tr = 6,67 min.

PREPARAÇÃO 50

Ácido 5-[5-Cloro-2-[(1-naftalenilsulfonil)amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 1-naftalenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 89%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ 2,15 (t, 2H); 2,44 (t, 2H); 3,63 (s, 3H); 7,18 (s, 1H); 7,34 (s, 2H); 7,62 (m, 3H); 8,01 (dd, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,72 (d, 1H); 10,01 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 51

Ácido 5-[5-Cloro-2-[(2-naftalenilsulfonil)amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 2-naftalenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 22%).

LC/MS: m/z = 428; Tr = 6,63 min.

PREPARAÇÃO 52

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[(4-metil-1-naftalenil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 4-metil-1-naftalenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 77%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ 2,24 (t, 2H); 2,37 (t, 2H); 2,70 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 7,25 (s, 1H); 7,33 (s, 2H); 7,45 (dd, 1H); 7,68 (m, 2H); 7,93 (d, 1H); 8,15 (m, 1H); 8,75 (m, 1H); 9,91 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 53

Ácido 5-[2-[[[5-(Acetilamino)-1-naftalenil]sulfonil]amino]-5-clorofenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 5-(acetilamino)-1-naftalenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 94%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ 2,18 (s, 3H); 2,23 (t, 2H); 2,41 (t, 2H); 3,62 (s, 3H); 7,18 (s, 1H); 7,32 (s, 2H); 7,62 (m, 2H); 7,76 (d, 1H); 8,04 (dd, 1H); 8,35 (d, 1H); 8,58 (d, 1H); 10,03 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 54

Ácido 5-[5-Cloro-2-[(8-quinolinilsulfonil)amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 8-quinolina-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 76%).

LC/MS: m/z = 429; Tr = 5,96 min.

PREPARAÇÃO 55

Ácido 6-[5-Cloro-2-[(fenilsulfonilamino)fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 13, o produto esperado é obtido na forma de um sólido alaranjado (rendimento = 66%).

M.p. = 90°C.

PREPARAÇÃO 56

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 2,3-dicloro-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 87%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,72 (m, 2H); 2,35 (t, 2H); 2,43 (t, 2H); 3,60 (s, 3H); 7,25-7,36 (m, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,48 (t, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 10,28 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 57

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(4-metoxifenil)sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 4-metoxi-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 43%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,73 (m, 2H); 2,35-2,48 (m, 4H); 3,62 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 7,04 (d, 2H); 7,25-7,35 (m, 3H); 7,60 (d, 2H); 9,57 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 58

Ácido 6-[5-Cloro-2-[(8-quinolinilsulfonil)amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 8-quinolina-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 48%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,77 (m, 2H); 2,44 (m, 4H); 3,61 (s, 3H); 7,29 (s, 2H); 7,43 (d, 1H); 7,75 (m, 2H); 8,32 (d, 1H); 8,39 (d, 1H); 8,55 (d, 1H); 9,01 (s, 1H); 9,08 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 59

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 4-isopropil-benzenosulfonila, o produto

esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 86%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,20 (d, 6H); 1,71 (m, 2H); 2,34 (t, 2H); 2,41 (t, 2H); 2,73 (m, 1H); 3,61 (s, 3H); 7,26-7,62 (m, 5H); 9,71 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 60

Ácido 6-[5-Cloro-2-[(2-naftalenilsulfonil)amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 2-naftalenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 69%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,59 (m, 2H); 2,20 (t, J = 7,1 Hz; 2H); 2,32 (t, J = 7,4 Hz; 2H); 3,61 (s, 3H); 7,08-7,34 (m, 3H); 7,63-7,74 (m, 3H); 7,99-8,33 (m, 3H); 9,91 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 61

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(3,5-dimetilfenil)sulfonil]amini]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 3,5-dimetil-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 71%).

M.p. = 92-94°C.

PREPARAÇÃO 62

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(3-metoxifenil)sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 3-metoxi-benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 82%).

M.p. = 71-76°C.

PREPARAÇÃO 63

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 2,5-dimetoxibenzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 80%).

M.p. = 115-117°C.

PREPARAÇÃO 64

Ácido 6-[5-Cloro-2-[(1-naftalenilsulfonil)amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 1-naftalenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 81%).

M.p. = 93-95°C.

PREPARAÇÃO 65

Ácido 5-Fluoro-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 15, o produto esperado é obtido na forma de um sólido cinza (rendimento = 71%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,75 (t, 2H); 2,98 (t, 2H); 3,61 (s, 3H); 6,14 (dd, 1H); 6,82 (ddd, 1H); 7,15 (dd, 1H); 7,25 (dd, 4,68 Hz, 1H); 11,02 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 66

Ácido 5,6-Dicloro-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 16, o produto esperado é obtido na forma de um sólido marrom (rendimento = 100%).

M.p. = 142°C.

PREPARAÇÃO 67

Ácido 4,5-Dicloro-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 17, o produto esperado é obtido na forma de um sólido marrom (rendimento = 90%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,78 (t, 2H); 3,01 (t, 2H); 3,61 (s, 3H); 6,24 (s, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,29 (d, 1H); 11,49 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 68

Ácido 6-(Trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6

começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 18, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 91%).

M.p. = 108-110°C.

PREPARAÇÃO 69

Ácido 5-Acetil-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 19, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 91%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,57 (s, 3H); 2,77 (t, 2H); 3,01 (t, 2H); 3,61 (s, 3H); 6,32 (s, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,66 (dd, 1H); 8,15 (d, 1H); 11,33 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 70

Ácido 6-Cloro-5-fluoro-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 20, o produto esperado é obtido na forma de um sólido cinza (rendimento = 92%).

M.p. = 138-139°C.

PREPARAÇÃO 71

Ácido 5,7-Dicloro-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 23, o produto esperado é obtido na forma de um sólido marrom (rendimento = 30%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,77 (t, 2H); 3,02 (t, 2H); 3,61 (s, 3H); 6,26 (s, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,47 (d, 1H); 11,47 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 72

Ácido 5-Ciano-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 21, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 72%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,77 (t, 2H); 3,02 (t, 2H); 3,60 (s, 3H); 6,33 (s, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,35 (dd, 1,6 Hz; 1H); 7,4 (d, 1H); 7,93 (d,

1H); 11,56 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 73

Ácido 5-Benzoil-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 22, o produto esperado é obtido na forma de um sólido marrom (rendimento = 44%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,77 (t, 2H); 3,02 (t, 2H); 3,61 (s, 3H); 6,33 (s, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,45-7,75 (m, 7H); 7,86 (d, 1H); 11,42 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 74

Ácido 7-[5-Cloro-2-[(fenilsulfonil)amino]fenil]-6-heptinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 14, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 54%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,55 (m, 4H); 2,33 (m, 4H); 3,60 (s, 3H); 7,22 (m, 3H); 7,61 (m, 5H); 9,75 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 75

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[3,4-dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)sulfonil]-amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 3,4-dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazina-7-sulfonil, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 88%).

M.p. = 131-133°C.

PREPARAÇÃO 76

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[[1,2,3,4-tetrahidro-2-(trifluoroacetil)-7-isoquinolinil]-sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 1,2,3,4-tetrahidro-2-(trifluoroacetil)-7-isoquinolinosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 89%).

^{1}H NMR (DMSOd$_6$, 300 MHz) δ = 1,70-1,75 (m, 2H); 2,35-2,45 (m, 4H); 3,0 (t, 2H); 3,85 (t, 2H); 4,80 (s, 2H); 7,30-7,35 (m, 4H); 7,60 (dd, 1H); 7,65 (d, 1H); 9,80 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 77

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-il)sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 95%).

^{1}H NMR (DMSOd$_6$, 250 MHz) d = 1,70-1,81 (m, 2H); 2,37-2,51 (m, 4H); 3,61 (s, 3H); 4,25-4,32 (m, 4H); 6,59-7,37 (m, 6H); 9,63 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 78

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(6-benzotiazolil)sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 6-benzo-tiazolesulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 63%).

^{1}H NMR (DMSOd$_6$, 300 MHz) δ = 1,56-1,66 (m, 2H); 2,23 (t, 2H); 2,35 (t, 2H); 3,60 (s, 3H); 7,27-7,39 (m, 3H); 7,79 (d, 1H); 8,21 (d, 1H); 8,60 (s, 1H); 9,61 (s, 1H); 9,97 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 79

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 6-(4-morfolinil)-3-piridinasulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 66%).

^{1}H NMR (DMSOd$_6$, 300 MHz) δ = 1,69-1,79 (m, 2H); 2,36-2,51 (m, 4H); 3,55-3,58 (m, 4H); 3,60 (s, 3H); 3,64-3,68 (m, 4H); 6,87 (d, 1H); 7,29-7,39 (m, 3H); 7,64 (dd, 1H); 8,30 (d, 1H); 9,58 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 80

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(3,5-dimetil-4-isoxazolil)sulfonil]amino]fenil]-5-

hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 3,5-dimetil-4-isoxazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 62%).

M.p. = 107-109°C.

PREPARAÇÃO 81

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 86%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,73-1,81 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 2,15 (s, 3H); 2,36 (d, 2H); 2,42 (d, 2H); 3,61 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 7,31-7,41 (m, 3H); 9,38 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 82

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 89%).

M.p. = 76-79°C.

PREPARAÇÃO 83

Ácido 6-[2-[[(2,1,3-Benzotiadiazol-4-il)sulfonil]amino]-5-clorofenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 87%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,49-1,59 (m, 2H; 2,03 (t, 2H); 2,32 (t, 2H); 3,60 (s, 3H); 7,25-7,38 (m, 3H); 7,82 (dd, 1H); 8,13 (dd, 1H); 8,37 (dd, 1H); 9,83 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 84

Ácido 6-[2-[[(2,1,3-Benzotiadiazol-5-il)sulfonil]amino]-5-clorofenil]-5-

hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 2,1,3-benzo-tiadiazol-5-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 22%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,52-1,62 (m, 2H); 2,20 (t, 2H); 2,33 (t, 2H); 3,59 (s, 3H); 7,31-7,40 (m, 3H); 7,95 (dd, 1H); 8,31 (dd, 1H); 8,36 (dd, 1H); 10,3 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 85

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(3,4-dihidro-2,2-dimetil-2*H*-1-benzopiran-6-il)sulfonil]-amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 3,4-dihidro-2,2-dimetil-2*H*-1-benzopiran-6-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 88%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,28 (s, 6H); 1,70-1,79 (m, 4H); 2,35-2,51 (m, 4H); 2,72 (t, 2H); 3,60 (s, 3H); 6,80 (d, 1H); 7,25-7,65 (m, 5H); 9,48 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 86

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 65%).

M.p. = 113-115°C.

PREPARAÇÃO 87

Ácido 6-[2-[[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]amino]-5-clorofenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido pastoso (rendimento = 88%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,68-1,80 (m, 2H); 2,17 (s, 3H);

2,39 (t, 2H); 2,43 (t, 2H); 3,14 (t, 2H); 3,61 (s, 3H); 4,14 (t, 2H); 7,25 (dd, 1H); 7,32-7,37 (m, 2H); 7,48 (d, 1H); 7,52 (d, 1H); 8,07 (d, 1H); 9,59 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 88

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(2-metil-6-benzotiazolil)sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 2-metil-6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 68%).

M.p. = 103-106°C.

PREPARAÇÃO 89

Ácido 6-[2-[[[2-(Acetilamino)-6-benzotiazolil]sulfonil]amino]-5-clorofenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 2-(acetilamino)-6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 80%).

M.p. = 138-140°C.

PREPARAÇÃO 90

Ácido 6-[2-[[(2-Amino-6-benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-clorofenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 2-amino-6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido alaranjado (rendimento = 96%).

M.p. = 61-65°C.

PREPARAÇÃO 91

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(2-metil-6-benzoxazolil)sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 2-metil-6-benzoxazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 93%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,65 (m, 2H); 2,15 (t, 2H); 2,39 (t, 2H); 2,65 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 7,26-7,39 (m, 3H); 7,65 (dd, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,95 (s, 1H); 9,93 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 92

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(2,3-dihidro-5-benzofuranil)sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 2,3-dihidro-5-benzofuransulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 99%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,76 (m, 2H); 2,40-2,49 (m, 4H); 3,23 (t, 2H); 3,85 (s, 3H); 4,62 (t, 2H); 6,85 (d, 1H); 7,25-7,45 (m, 4H); 7,77 (s, 1H); 9,51 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 93

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(2-metil-5-benzotiazolil)sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 2-metil-5-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 42%).

M.p. = 68-72°C.

PREPARAÇÃO 94

Ácido 6-[2-[[(2-Amino-6-benzoxazolil)sulfonil]amino]-5-clorofenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 2-amino-6-benzoxazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 9%).

M.p. = 135°C.

PREPARAÇÃO 95

Ácido 6-[2-[[[2-(Acetilamino)-4-metil-5-tiazolil]sulfonil]amino]-5-clorofenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 2-(acetilamino)-4-metil-5-tiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 62%).

M.p. = 147-149°C.

PREPARAÇÃO 96

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(1,2,3,4-tetrahidro-2-oxo-6-

quinolinil)sulfonil]amino]-fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 1,2,3,4-tetrahidro-2-oxo-6-quinolinasulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 27%).

M.p. = 53-57°C.

PREPARAÇÃO 97

Ácido 5-[2-[[(6-Benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-clorofenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 6-benzo-tiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 92%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 2,44 (s, 4H); 3,63 (s, 3H); 7,26-7,39 (m, 3H); 7,25-7,65 (m, 5H); 7,80 (dd, 1H); 8,21 (dd, 1H); 8,62 (d, 1H); 9,62 (s, 1H); 9,88 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 98

Ácido 5-[2-[[[2-(Acetilamino)-6-benzotiazolil]sulfonil]amino]-5-clorofenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 2-(acetilamino)-6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 99%).

M.p. = 85°C.

PREPARAÇÃO 99

Ácido 5-[2-[[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]amino]-5-clorofenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3 começando a partir de cloreto de 1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfonil, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 84%).

M.p. = 154°C.

PREPARAÇÃO 100

Ácido 5-[2-[[(1,3-Benzodioxol-5-il)sulfonil]amino]-5-clorofenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 3

começando a partir de cloreto de 1,3-benzo-dioxol-5-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo marrom (rendimento = 98%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 2,60 (s, 4H); 3,65 (s, 3H); 6,15 (s, 2H); 7,01 (d, J = 8,73 Hz, 1H); 7,20 (dd, 2H); 7,27 (s, H); 7,30-7,38 (m, 2H).

PREPARAÇÃO 101

Ácido 6-[2-[[(1,3-Benzodioxol-5-il)sulfonil]amino]-5-clorofenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 1,3-benzo-dioxol-5-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo marrom (rendimento = 89%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 1,76 (m, 2H); 2,37-2,45 (m, 4H); 3,61 (s, 3H); 6,14 (s, 2H); 7,0 (d, 1H); 7,38-7,71 (m, 5H); 9,68 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 102

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[[4-(4-morfolinilsulfonil)fenil]sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 4-(4-morfolinilsulfonila)benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 66%).

M.p. = 135-139°C.

PREPARAÇÃO 103

Ácido 6-[2-Amino-5-(trifluorometil)fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 5 começando a partir de éster metílico de ácido 5-hexinóico, o produto esperado é obtido na forma de um pasta amarela (rendimento = 84%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 250 MHz) δ = 1,86 (q, 2H); 2,45-2,54 (m, 4H); 3,6 (s, 3H); 5,96 (s, NH_2); 6,78 (d, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,36 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 104

Ácido 5-[2-[[(6-Benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 97 começando a partir de éster metílico de ácido 5-[2-amino-5-(trifluorometil)fenil]-

4-pentinóico (Preparação 5), o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 83%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 500 MHz) δ = 2,53 (d, 2H); 2,55 (d, 2H); 3,65 (s, 3H); 6,80 (d, 1H); 7,54-7,66 (m, 3H); 7,90 (dd, J1H); 8,22 (d, 1H); 8,73 (d, 1H); 9,63 (s, 1H); 10,13 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 105

Ácido 6-[2-[[(2-Metil-6-benzoxazolil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 91 começando a partir de éster metílico de ácido 6-[2-amino-5-(trifluorometil)fenil]-5-hexinóico (Preparação 103) e de cloreto de 2-metil-6-benzoxazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 54%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 1,65-1,75 (m, 2H); 2,33-2,43 (m, 4H); 2,65 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 7,49 (d, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,74 (dd, 1H); 7,82 (d, 1H); 8,07 (s, 1H); 10,16 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 106

Ácido 6-[2-[[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 105 começando a partir de cloreto de 1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido pastoso (rendimento = 56%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 1,74-1,83 (m, 2H); 2,16 (s, 3H); 2,43-2,48 (m, 4H); 3,15 (t, 2H); 3,61 (s, 3H); 4,13 (t, 2H); 7,44-7,47 (m, 1H); 7,58-7,61 (m, 4H); 8,07-8,10 (m, 1H); 9,86 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 107

Ácido 6-[2-[[2,3-Dihidro-5-benzofuranil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)-fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 105 começando a partir de cloreto de 2,3-dihidro-5-benzofuranosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de uma pasta amarela (rendimento = 19%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 250 MHz) δ = 1,80 (t, 2H); 2,43-2,51 (m, 4H);

3,21 (t, 2H); 3,61 (s, 3H); 4,62 (t, 2H); 6,87 (d, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,55 (dd, 1H); 7,60-7,67 (m, 3H); 9,77 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 108

Ácido 6-[2-[[(2-Metil-5-benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 105 começando a partir de cloreto de 2-metil-5-benzotiazolilsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um pasta amarela (rendimento = 17%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 250 MHz) δ = 1,61-1,73 (m, 2H); 2,32 (t, 2H); 2,38 (t, 2H); 2,83 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 7,52 (d, 1H); 7,60-7,66 (m, 3H); 7,72 (dd, 1H); 8,23 (d, 1H); 8,25 (s, 1H); 10,19 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 109

Ácido 5-[2-[[2-Amino-6-benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 104 começando a partir de cloreto de 2-amino-6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 69%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 250 MHz) δ = 2,65 (m, 4H); 3,68 (s, 3H); 7,40 (d, 1H); 7,54-7,66 (m, 4H); 7,99 (s, 2H); 8,19 (d, 1H); 9,71 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 110

Ácido 5-[2-[[(2-Metil-6-benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 104 começando a partir de cloreto de 2-metil-6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 24%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 2,54 (m, 4H); 2,84 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 7,53 (m, 2H); 7,56 (m, 1H); 7,65 (dd, 1H); 7,83 (dd, 1H); 8,05 (dd, 1H); 8,57 (d, 1H); 10,05 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 111

Ácido 5-[2-[[2-Metil-5-benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 104 começando a partir de cloreto de 2-metil-5-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 46%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 250 MHz) δ = 2,55 (m, 4H); 2,83 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 7,55 (m, 2H); 7,66 (dd, 1H); 7,72 (dd, 1H); 8,24 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 10,09 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 112

Ácido 5-[2-[[(2-Metil-6-benzoxazolil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 104 começando a partir de cloreto de 2-metil-6-benzoxazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 41%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 250 MHz) δ = 2,56 (m, 4H); 2,66 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 7,55 (m, 2H); 7,62 (d, 1H); 7,75 (dd, 1H); 7,83 (dd, 1H); 8,12 (dd, 1H); 10,04 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 113

Ácido 5-[2-[[2-Metil-7-benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 104 começando a partir de cloreto de 2-metil-7-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 32%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 250 MHz) δ = 2,40 (m, 4H); 2,78 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 7,68 (m, 3H); 8,17 (dd, 1H); 10,40 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 114

Ácido 5-[2-[[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 104 começando a partir de cloreto de 1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 32%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 2,63 (m, 4H); 3,16 (t, 2H); 3,66 (s, 3H); 4,13 (t, 2H); 7,50 (d, 1H); 7,62 (m, 4H); 8,10 (d, 1H); 9,74 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 115

Ácido 5-[2-[[(2,3-Dihidro-5-benzofuranil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)-fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 104 começando a partir de cloreto de 2,3-dihidro-5-benzofurasulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 53%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 250 MHz) δ = 2,66 (m, 4H); 3,20 (t, 2H); 3,66 (s, 3H); 4,63 (t, 2H); 6,88 (d, 1H); 7,59 (m, 5H); 9,65 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 116

Ácido 5-[2-[[[(4-(4-Morfolinilsulfonil)fenil]sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 104 começando a partir de cloreto 4-(4-morfolinilsulfonil)benzeno sulfonil, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 53%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 250 MHz) δ = 2,60 (s, 4H); 2,88 (t, 4H); 3,60 (t, 4H); 3,65 (s, 3H); 7,53 (s, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,92 (dd, 1H); 7,99 (dd, 2H); 10,37 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 117

***N*-(4-cloro-2-iodofenil)-2-piridinasulfonamida**

Uma solução de 1 g (3,95 mM) de 4-cloro-2-iodoanilina e 0,65 ml de piridina em 10 ml de diclorometano é preparada e 1,68 g (9,5 mM) de cloreto de 2-piridinasulfonil são adicionados a 0°C, com agitação. A mistura de reação é subseqüentemente mexida na temperatura ambiente por 16 horas e então concentrada sob pressão reduzida. O óleo residual é purificado por cromatografia em sílica gel utilizando uma mistura de ciclohexano/acetato etílico (8/2; v/v) como o eluente para dar 0,74 g do produto esperado na forma de um sólido branco (rendimento = 48%).

M.p. = 112-114°C.

PREPARAÇÃO 118

Ácido 6-[2-[[(6-Benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6

começando a partir de cloreto de 6-benzo-tiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de uma pasta alaranjada (rendimento = 59%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 250 MHz) δ = 1,62-1,73 (m, 2H); 2,32 (t, 2H); 2,39 (t, 2H); 3,60 (s, 3H); 7,51 (d, 1H); 7,61-7,65 (m, 2H); 7,89 (dd, 1H); 8,23 (d, 1H); 8,69 (s, 1H); 9,62 (s, 1H); 10,22 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 119

Ácido 5-(Trifluorometil)-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do éster obtido de acordo com a Preparação 103, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 36%).

M.p. = 115°C.

PREPARAÇÃO 120

***N*-(4-cloro-2-iodofenil)benzenosulfonamida**

Uma solução de 2 g (7,89 mM) de 4-cloro-2-iodoanilina em 30 ml de piridina é preparada e 1,21 ml (9,5 mM) de cloreto de benzenosulfonila são adicionados a 0°C, com agitação. A mistura de reação é subseqüentemente mexida na temperatura ambiente por 16 horas e então concentrada sob pressão reduzida. O óleo residual é suspenso com 50 ml de acetato etílico e a solução obtida é lavada com água e então secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. A análise do produto bruto mostra a presença de aproximadamente 12% de *N*-(4-cloro-2-iodofenil)-*N*-(fenilsulfonil)benzenosulfonamida. O produto bruto é por conseguinte suspenso em solução em 60 ml de dioxano e tratado com 19 ml de solução 3 M de hidróxido de potássio sob suave refluxo por 8 horas. O solvente é tirado fora sob pressão reduzida e o resíduo é suspenso com água e acidificado para pH 2 com solução de ácido clorídrico diluído. O precipitado formado é filtrado, lavado com água no filtro e secado para dar 2,79 g do produto esperado na forma de um sólido branco (rendimento = 90%).

M.p. = 126-128°C.

PREPARAÇÃO 121

***N*-[2-iodo-4-(trifluorometil)fenil]benzenosulfonamida**

177

PREPARAÇÃO 122

Ácido 2-[[3-(2-Amino-5-clorofenil)-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Uma mistura de 2 g (7,89 mM) de 4-cloro-2-iodoanilina, 75 mg (0,395 mM) de iodeto cuproso, 277 mg (0,39 mM) de bis(trifenilfosfina)dicloropaládio, 221 mg (0,79 mM) de tri(ciclohexil)fosfina, 3,08 g (19,7 mM) do éster metílico de ácido 2-metil-2-(propiniloxi)propanóico e 15 ml de *tert*-butilamina é preparada. A mistura de reação é posta em suave refluxo por 16 horas e então resfriada, hidrolisada em 60 ml de água e extraída com 3 x 40 ml de diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e então secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas sob pressão reduzida. O óleo residual é purificado por cromatografia em sílica gel utilizando-se uma mistura de diclorometano/acetato etílico (98/2; v/v) como o eluente para dar 1,84 g do produto esperado na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 83%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 250 MHz) δ = 1,41 (s, 6H); 3,66 (s, 3H); 4,40 (s, 2H); 5,22 (s amplo, 2H); 6,69 (d, 1H); 7,07 (dd, 1H); 7,13 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 123

Ácido 2-[[3-[2-[[(6-Benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-clorofenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 117 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 122 e de cloreto de 6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 53%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 1,63 (s, 6H); 3,67 (s, 3H); 4,14 (s, 2H); 7,30 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,85 (dd, 1H); 8,23 (d, 1H); 8,62 (d, 1H); 9,61 (s, 1H); 10,05 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 124

Ácido 2-[[3-[2-Amino-5-(trifluorometil)fenil]-2-propinil]oxi]-2-metil-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 122 começando a partir de 2-iodo-5-(trifluorometil)anilina, o produto esperado é

obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 80%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 1,42 (s, 6H); 3,65 (s, 3H); 4,41 (s, 2H); 6,08 (s, 2H); 6,79 (d, 1H); 7,34 (d, 1H); 7,39 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 125

Ácido 2-[[3-[2-[[(6-Benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 123 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 124 e cloreto de 6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de uma pasta amarela (rendimento = 23%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 1,38 (s, 6H); 3,67 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 7,52 (d, 1H); 7,66 (d, 2H); 7,94 (dd, 1H); 8,24 (dd, 1H); 8,72 (d, 1H); 9,63 (s, 1H); 10,33 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 126

Ácido 2-[[3-[2-[[(2-Metil-6-benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-clorofenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 117 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 122 e cloreto de 2-metil-6-benzotiazol-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de uma pasta amarela (rendimento = 58%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 250 MHz) δ = 1,36 (s, 6H); 2,84 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 4,14 (s, 2H); 7,28 (d, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,78 (dd, 1H); 8,03 (d, 1H); 8,46 (d, 1H); 9,96 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 127

Ácido 2-[[3-[2-[[(2-Metil-5-benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-clorofenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 117 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 122 e cloreto de 2-metil-5-benzotiazol-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 45%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 1,36 (s, 6H); 2,83 (s, 3H); 3,67

(s, 3H); 4,11 (s, 2H); 7,30 (d, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,41 (dd, 1H); 7,66 (dd, 1H); 8,18 (d, 1H); 8,21 (d, 1H); 10,01 (s, 1H).

PREPARAÇÃO 128

Ácido 2-[[3-(2-Amino-5-clorofenil)-2-propinil]oxi]propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 122 começando a partir do éster etílico de ácido 2-(2-propiniloxi)propanóico, o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 69%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 1,19 (t, 3H); 1,31 (d, 3H); 4,13 (q, 2H); 4,25 (q, 1H); 4,42 (d, 1H); 4,53 (d, 1H); 5,56 (s, 2H); 6,69 (d, 1H); 7,08 (dd, 1H); 7,14 (d, 1H).

PREPARAÇÃO 129

Ácido 2-[[3-[2-[[(6-Benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-clorofenil]-2-propinil]oxi]-propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 123 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 128 e de cloreto de 6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 82%).

M.p. = 166-168°C.

PREPARAÇÃO 130

Ácido 6-[2-[[(1,3-Benzodioxol-5-il)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 118 começando a partir de cloreto de 1,3-benzo-dioxol-5-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo marrom, o qual é utilizado na próxima etapa sem purificação adicional (rendimento = 73%).

PREPARAÇÃO 131

Ácido 5-[2-[[[2-(Acetilamino)-6-benzotiazolil]sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)-fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 104 começando a partir de cloreto de 2-(acetilamino)-6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo marrom, o qual é utilizado na

próxima etapa sem purificação adicional (rendimento = 66%).

PREPARAÇÃO 132

Ácido 2-[[3-[2-[[(2-Metil-5-benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)-fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 124 e cloreto de 2-metil-5-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 16%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 10,30 (s, 1H); 8,27 (m, 2H); 7,76 (dd, 1H); 7,69 (m, 2H); 7,53 (d, 1H); 4,22 (s, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,83 (s, 3H); 1,39 (s, 6H).

PREPARAÇÃO 133

Ácido 2-[[3-[2-[(1,3-Benzodioxol-5-ilsulfonil)amino]-5-(trifluorometil)fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 124 e cloreto de 1,3-benzodioxol-5-sulfonil, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 21%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 9,99 (s, 1H); 7,69 (m, 2H); 7,47 (d, 1H); 7,34 (m, 2H); 7,04 (d, 1H); 6,15 (s, 2H); 4,37 (s, 2H); 3,68 (s, 3H); 1,43 (s, 6H).

PREPARAÇÃO 134

Ácido 2-[[3-[2-[[[2-(Acetilamino)-6-benzotiazolil]sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 124 e cloreto de 2-(acetilamino)-6-benzo-tiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 63%).

M.p. = 104-106°C.

PREPARAÇÃO 135

Ácido 2-[[3-[2-[(2,3-Dihidrobenzofuran-5-ilsulfonil)amino]-5-(trifluorometil)-fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 124 e cloreto de 2,3-dihidro-5-benzenofuransulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 87%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 9,88 (s, 1H); 7,68 (m, 3H); 7,61 (m, 1H); 7,49 (dd, 1H); 6,88 (d, 1H); 4,63 (t, 2H); 4,38 (s, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,22 (t, 2H); 1,43 (s, 6H).

PREPARAÇÃO 136

Ácido 2-[[3-[2-[[(2-Metil-7-benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)-fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 124 e cloreto de 2-metil-7-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 44%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 10,57 (s, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,64 (m, 3H); 7,46 (d, 1H); 4,06 (s, 2H); 3,68 (s, 3H); 2,79 (s, 3H); 1,37 (s, 6H).

PREPARAÇÃO 137

Ácido 2-[[3-[2-[[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 124 e cloreto de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de uma pasta bege (rendimento = 79%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 9,98 (s, 1H); 7,68 (m, 2H); 7,48 (d, 1H); 7,31 (m, 2H); 7,02 (d, 1H); 4,37 (s, 2H); 4,29 (m, 4H); 3,68 (s, 3H); 1,43 (s, 6H).

PREPARAÇÃO 138

Ácido 2-[[3-[2-[[(3,4-Dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 124 e cloreto de 3,4-dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazina-7-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 69%).

M.p. = 98-100°C.

PREPARAÇÃO 139

Ácido 2-[[3-[2-[[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 124 e cloreto de 1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 44%).

M.p. = 134-136°C.

PREPARAÇÃO 140

Ácido 2-[[3-[2-[[(3,5-Dimetilfenil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 124 e cloreto de 3,5-dimetilbenzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 70%).

M.p. = 128-130°C.

PREPARAÇÃO 141

Ácido 2-[[3-[2-[[(2,5-Dimetoxifenil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 124 e cloreto de 2,5-dimetoxibenzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 76%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 9,13 (s, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,20 (dd, 1H); 7,15 (d, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 1,42 (s, 6H).

PREPARAÇÃO 142

Ácido 2-[[3-[2-[[[4-(1-Metiletil)fenil]sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)-fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 124 e cloreto de 4-(1-metiletil)benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 77%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 10,08 (s, 1H); 8,23 (d, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,92 (dd, 1H); 7,76 (d, 2H); 7,67 (m, 2H); 7,46 (m, 4H); 4,33 (s, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,96 (hep, 1H); 1,42 (s, 6H); 1,19 (d, 6H).

PREPARAÇÃO 143

Ácido 2-[[3-[2-[(1,3-Benzodioxol-5-ilsulfonil)amino]-5-clorofenil]-2-propinil]-oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 122 e cloreto de 1,3-benzodioxol-5-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 55%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 9,71 (s, 1H); 7,39 (m, 2H); 7,23 (m, 3H); 7,02 (d, 1H); 6,15 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 3,67 (s, 3H); 1,42 (s, 6H).

PREPARAÇÃO 144

Ácido 2-[[3-[2-[[[2-(Acetilamino)-6-benzotiazolil]sulfonil]amino]-5-clorofenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 122 e cloreto de 2-(acetilamino)-6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 50%).

M.p. = 80°C.

PREPARAÇÃO 145

Ácido 2-[[3-[2-[[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]amino]-5-clorofenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 122 e cloreto de 1-acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfonila, o produto esperado é obtido

na forma de uma pasta amarela (rendimento = 44%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 9,68 (s, 1H); 8,08 (d, 1H); 7,54 (m, 2H); 7,38 (m, 2H); 7,27 (dd, 1H); 4,30 (s, 2H); 4,13 (t, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,17 (s, 3H); 1,41 (s, 6H).

PREPARAÇÃO 146

Ácido 2-[[3-[5-Cloro-2-[(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilsulfonil)amino]fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 122 e cloreto de 2,3-dihidro-5-benzofuransulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 49%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 9,59 (s, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7.39 (m, 2H); 7,27 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 4,62 (t, 2H); 4,28 (s, 2H); 3,64 (s, 3H); 3,21 (t, 2H); 1,42 (s, 6H).

PREPARAÇÃO 147

Ácido 2-[[3-[5-Cloro-2-[[(2-metil-7-benzotiazolil)sulfonil]amino]fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 122 e cloreto de 2-metil-7-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 33%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 10,30 (s, 1H); 8,14 (dd, 1H); 7,64 (m, 2H); 7,41 (dd, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,26 (d, 1H); 3,91 (s, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,79 (s, 3H); 1,34 (s, 6H).

PREPARAÇÃO 148

Ácido 2-[[3-[5-Cloro-2-[[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil]amino]fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 122 e cloreto de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonil, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 94%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 9,70 (s, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,24 (m, 3H); 6,97 (d, 1H); 4,28 (m, 6H); 3,67 (s, 3H); 1,41 (s, 6H).

PREPARAÇÃO 149

Ácido 2-[[3-[5-Cloro-2-[[(3,4-dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)sulfonil]-amino]fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 122 e cloreto de 3,4-dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-7-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 69%).

M.p. = 98-100°C.

PREPARAÇÃO 150

Ácido 2-[[3-[5-Cloro-2-[[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]amino]fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 122 e cloreto de 4-(1-metiletil)benzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 86%).

M.p. = 65-67°C.

PREPARAÇÃO 151

Ácido 2-[[3-[5-Cloro-2-[[(3,5-dimetilfenil)sulfonil]amino]fenil]-2-propinil]-oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 122 e cloreto de 3,5-dimetilbenzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 62%).

M.p. = 78-80°C.

PREPARAÇÃO 152

Ácido 2-[[3-[5-Cloro-2-[[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]amino]fenil]-2-propinil]oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 122 e cloreto de 2,5-dimetoxibenzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma

de um óleo amarelo (rendimento = 90%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 8,93 (s, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,17 (m, 2H); 4,36 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 1,41 (s, 6H).

PREPARAÇÃO 153

Ácido 2-[[3-[5-Cloro-2-[[(4-metoxifenil)sulfonil]amino]fenil]-2-propinil]-oxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 122 e cloreto de 4-metoxibenzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 83%).

M.p. = 98-100°C.

PREPARAÇÃO 154

Ácido 2-[[3-[5-Cloro-2-[[(2-metil-6-benzotiazolil)sulfonil]amino]fenil]-2-propinil]oxi]propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 128 e cloreto de 2-metil-6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de uma pasta amarela (rendimento = 49%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 10,04 (s, 1H); 8,45 (d, 1H); 8,03 (d, 1H); 7,78 (dd, 1H); 7,41 (m, 2H); 7,27 (dd, 1H); 4,34 (d, 1H); 4,16 (m, 4H); 2,83 (s, 3H); 1,29 (d, 3H); 1,19 (t, 3H).

PREPARAÇÃO 155

Ácido 2-[[3-[5-Cloro-2-[[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil]amino]fenil]-2-propinil]oxi]propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 128 e cloreto de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 65%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 9,78 (s, 1H); 7,43 (dd, 2H); 7,25 (d, 1H); 7,19 (m, 2H); 6,97 (d, 1H); 4,45 (d, 1H); 4,29 (m, 6H); 4,14 (m,

2H); 1,33 (d, 3H); 1,21 (t, 3H).

PREPARAÇÃO 156

Ácido 2-[[3-[5-Cloro-2-[[(3,4-dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)sulfonil]-amino]fenil]-2-propinil]oxi]propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 128 e cloreto de 3,4-dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazina-7-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 63%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 9,57 (s, 1H); 7,41 (m, 2H); 7,26 (d, 1H); 6,93 (m, 2H); 6,74 (d, 1H); 4,45 (d, 1H); 4,26 (m, 4H); 4,15 (m, 2H); 3,26 (m, 2H); 2,79 (s, 3H); 1,32 (d, 3H); 1,21 (t, 3H).

PREPARAÇÃO 157

Ácido 2-[[3-[5-Cloro-2-[[(3,5-dimetil-4-isoxazolil)sulfonil]amino]fenil]-2-propinil]oxi]propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 128 e cloreto de 3,5-dimetil-4-isoxazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 30%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 10,29 (s, 1H); 7,52 (m, 2H); 7,37 (d, 1H); 4,43 (d, 1H); 4,26 (m, 2H); 4,15 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 2,16 (s, 3H); 1,32 (d, 3H); 1,22 (t, 3H).

PREPARAÇÃO 158

Ácido 2-[[3-[5-Cloro-2-[[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]amino]fenil]-2-propinil]oxi]propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 128 e cloreto de 2,5-dimetoxibenzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 62%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 9,11 (s, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,24 (m, 1H); 7,16 (m, 2H); 4,49 (d, 1H); 4,36 (d, 1H); 4,24 (q, 1H); 4,16 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 1,31 (d, 3H); 1,21 (t, 3H).

188

PREPARAÇÃO 159

Ácido 2-[[3-[2-Amino-5-(trifluorometil)fenil]-2-propinil]oxi]propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 122 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 4 e do éster etílico de ácido 2-(2-propiniloxi)propanóico, o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 82%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 7,42 (d, 1H); 7,35 (dd, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,11 (s, 2H); 4,54 (d, 1H); 4,43 (d, 1H); 4,27 (q, 1H); 4,11 (m, 2H); 1,32 (d, 3H); 1,20 (t, 3H).

PREPARAÇÃO 160

Ácido 2-[[3-[2-[[(2-Metil-6-benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)-fenil]-2-propinil]oxi]propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 159 e cloreto de 2-metil-6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 44%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 10,33 (s, 1H); 8,55 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 7,87 (dd, 1H); 6,68 (m, 2H); 7,50 (d, 1H); 4,43 (d, 1H); 4,26 (m, 2H); 4,15 (m, 2H); 2,84 (s, 3H); 1,31 (d, 3H); 1,20 (t, 3H).

PREPARAÇÃO 161

Ácido 2-[[3-[2-[[(6-Benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-2-propinil]oxi]propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 159 e cloreto de 6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 28%).

M.p. = 112-114°C.

PREPARAÇÃO 162

Ácido 2-[[3-[2-[[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-2-propinil]oxi]propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3

começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 159 e cloreto de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 68%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 10,07 (s, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,48 (d, 1H); 7,29 (m, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,51 (d, 1H); 4,38 (d, 1H); 4,31 (m, 5H); 4,16 (m, 2H); 1,34 (d, 3H); 1,20 (t, 3H).

PREPARAÇÃO 163

Ácido 2-[[3-[2-[[(3,4-Dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-2-propinil]oxi]propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 159 e cloreto de 3,4-dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazina-7-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 57%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 9,88 (s, 1H); 7,69 (m, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,02 (m, 2H); 7,78 (d, 1H); 4,51 (d, 1H); 4,37 (d, 1H); 4,28 (m, 3H); 4,15 (m, 2H); 3,27 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 1,33 (d, 3H); 1,20 (t, 3H).

PREPARAÇÃO 164

Ácido 2-[[3-[2-[[(2,5-Dimetoxifenil)sulfonil]amino]-5-(trifluorometil)fenil]-2-propinil]oxi]propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 159 e cloreto de 2,5-dimetoxibenzenosulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 65%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 9,29 (s, 1H); 7,74 (s, 1H); 7,67 (d, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,18 (m, 2H); 4,55 (d, 1H); 4,41 (d, 1H); 4,25 (q, 1H); 4,13 (m, 2H); 3,74 (s, 6H); 1,32 (d, 3H).

PREPARAÇÃO 165

Ácido (2S)-2-[[3-[2-amino-5-clorofenil]-2-propinil]oxi]propanóico, etil éster

a) Éster etílico de ácido (2S)-2-(2-propiniloxi)propanóico: Este

composto é obtido com um rendimento de 24% através da reação de brometo de propargil com o éster etílico de ácido (S)-(−)-lático que fora tratado previamente com hidreto de sódio em tetrahidrofuran (b.p. = 70-73°C sob 13 hPa).

b) Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 122 começando a partir do éster etílico de ácido (2S)-2-(2-propiniloxi)propanóico, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 99%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 7,14 (d, 1H); 7,08 (dd, 1H); 6,69 (d, 1H); 5,56 (s, 2H); 4,53 (d, 1H); 4,42 (d, 1H); 4,25 (q, 1H); 4,13 (m, 2H); 1,30 (d, 3H); 1,21 (t, 3H).

PREPARAÇÃO 166

Ácido (2S)-2-[[3-[5-cloro-2-[[(6-benzotiazolil)sulfonil]amino]fenil]-2-propinil]oxi]propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 165 e cloreto de 6-benzotiazlsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 43%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 10,11 (s, 1H); 9,61 (s, 1H); 8,60 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 7,84 (dd, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,30 (d, 1H); 4,32 (d, 1H); 4,15 (m, 4H); 1,28 (d, 3H); 1,21 (t, 3H).

PREPARAÇÃO 167

Ácido (2R)-2-[[3-[2-amino-5-clorofenil]-2-propinil]oxi]propanóico, metil éster

a) Éster metílico de ácido (2R)-2-(2-propiniloxi)propanóico: Este composto é obtido com um rendimento de 9,5% através da reação de brometo de propargil com o éster metílico de ácido (R)-(+)-lático que fora previamente tratado com hidreto de sódio em tetrahidrofuran (b.p. = 81-88°C na pressão atmosférica).

b) Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 122 começando a partir do éster metílico de ácido (2R)-2-(2-propiniloxi)propanóico, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 89%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 7,14 (d, 1H); 7,08 (dd, 1H);

6,69 (d, 1H); 5,57 (s, 2H); 4,53 (d, 1H); 4,41 (d, 1H); 4,25 (q, 1H); 3,66 (s, 3H); 1,31 (d, 3H).

PREPARAÇÃO 168

Ácido (2R)-2-[[3-[5-cloro-2-[[(6-benzotiazolil)sulfonil]amino]fenil]-2-propinil]oxi]propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 167 e cloreto de 6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 65%).

M.p. = 136°C.

PREPARAÇÃO 169

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(2-metil-7-benzotiazolil)sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 2-metil-7-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo marrom (rendimento = 97%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 10,21 (s, 1H); 8,13 (m, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,38 (dd, 1H); 7,28 (m, 2H); 3,61 (s, 3H); 2,78 (s, 3H); 2,33 (t, 2H); 2,04 (t, 2H); 1,55 (quin, 2H).

PREPARAÇÃO 170

Ácido 6-[2-[[(1-Acetil-1*H*-indol-5-il)sulfonil]amino]-5-clorofenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 1-acetil-1*H*-indol-5-sulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um óleo marrom (rendimento = 79%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 9,72 (s, 1H); 8,42 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,99 (d, 1H); 7,62 (dd, 1H); 7,33 (m, 3H); 6,87 (d, 1H); 3,59 (s, 3H); 2,67 (s, 3H); 2,35 (t, 2H); 2,27 (y, 2H); 1,64 (quin, 2H).

PREPARAÇÃO 171

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[(2-metil-7-benzotiazolil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3

começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 2 e cloreto de 2-metil-7-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amorfo (rendimento = 45%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 10,15 (s, 1H); 8,15 (m, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,40 (dd, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,23 (d, 1H); 3,63 (s, 3H); 2,79 (s, 3H); 2,37 (m, 2H); 2,25 (m, 2H).

PREPARAÇÃO 172

Ácido 5-[2-[[(2-Amino-6-benzoxazolil)sulfonil]amino]-5-clorofenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 2 e cloreto de 2-amino-6-benzoxazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amorfo (rendimento = 9%).

M.p. = 170-171°C.

PREPARAÇÃO 173

Ácido 5-[5-Cloro-2-[[(2,3-dihidro-5-benzofuranil)sulfonil]amino]fenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 2 e cloreto de 2,3-dihidro-5-benzofuransulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amorfo (rendimento = 98%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 9,39 (s, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,44 (dd, 1H); 7,31 (m, 3H); 6,85 (d, 1H); 4,62 (t, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,21 (t, 2H); 2,60 (m, 4H).

PREPARAÇÃO 174

Ácido 5-[2-[[(2-Amino-6-benzotiazolil)sulfonil]amino]-5-clorofenil]-4-pentinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 2 e cloreto de 2-amino-6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 93%).

M.p. = 175°C.

PREPARAÇÃO 175

Ácido *N*-(2-bromo-4-metilfenil)-6-benzotiazolsulfonamida

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir de 2-bromo-4-metilanilina e cloreto de 6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido alaranjado (rendimento = 76%).

M.p. = 171-174°C.

PREPARAÇÃO 176

***N*-(2-bromo-4-metilfenil)benzenosulfonamida**

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 120 começando a partir de 2-bromo-4-metilanilina, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 95%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 9,75 (s, 1H); 7,69 (m, 3H); 7,40 (s, 1H); 7,09 (d, 1H); 7,02 (d, 1H); 2,23 (s, 3H).

PREPARAÇÃO 177

***N*-(4-cloro-2-iodofenil)-6-benzotiazolsulfonamida**

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 120 começando a partir de cloreto de 6-benzo-tiazolsulfonila e utilizando-se fluoreto de tetrabutilamônio em reação em THF para remover o composto descondensado, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 91%).

M.p. = 162°C.

PREPARAÇÃO 178

Ácido 6-[5-Cloro-2-[[(4-fluoro-3-nitrofenil)sulfonil]amino]fenil]-5-hexinóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 55 começando a partir de cloreto de 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonila e utilizando-se trietilamina como um agente básico, o produto esperado é obtido na forma de um óleo alaranjado (rendimento = 98%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 10,31 (s, 1H); 8,38 (dd, 1H); 8,00 (m, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,38 (m, 1H); 7,23 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 2,41 (t, 2H); 2,34 (t, 2H); 1,68 (quin, 2H).

Exemplo 9

Ácido 1-(Fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 24, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 75%).

M.p. = 95-99°C.

Exemplo 10

1-(Fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 9, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 99%).

M.p. = 180-185°C.

Exemplo 11

Ácido 5-Cloro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 25, produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 89%).

M.p. = 100-103°C.

Exemplo 12

Ácido 5-Cloro-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 11, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 93%).

M.p. = 165-168°C.

Exemplo 13

Ácido 5-Cloro-1-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 26, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 96%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,77 (t, 2H); 3,15 (t, 2H); 3,59

(s, 3H); 6,65 (s, 1H); 7,26 (dd, 1H); 7,67 (m, 3H); 7,84 (dd, 1H); 8,04 (dd, 1H).

Exemplo 14

Ácido 5-Cloro-1-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 13, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 76%).

M.p. = 163-166°C.

Exemplo 15

Ácido 5-Cloro-1-[(3-metilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 27, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 68%).

M.p. = 105-108°C.

Exemplo 16

Ácido 5-Cloro-1-[(3-metilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 15, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 92%).

M.p. = 161-165°C.

Exemplo 17

Ácido 5-Cloro-1-[(2,4-diclorofenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 28, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 83%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,76 (t, 2H); 3,15 (t, 2H); 3,59 (s, 3H); 6,63 (s, 1H); 7,26 (dd, 1H); 7,71 (m, 3H); 7,94 (m, 2H).

Exemplo 18

Ácido 5-Cloro-1-[(2,4-diclorofenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 17, o produto

esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 76%).

M.p. = 179-181°C.

Exemplo 19

Ácido 5-Cloro-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 29, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 97%).

M.p. = 82-86°C.

Exemplo 20

Ácido 5-Cloro-1-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 19, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 78%).

M.p. = 179-182°C.

Exemplo 21

Ácido 5-Cloro-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 30, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 68%).

M.p. = 98-99°C.

Exemplo 22

Ácido 5-Cloro-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 21, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 86%).

M.p. = 95-98°C.

Exemplo 23

Ácido 1-[(4-Acetilfenil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 31, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 93%).

M.p. = 83-87°C.

Exemplo 24

Ácido 1-[(4-Acetilfenil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 23, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 70%).

M.p. = 159-161°C.

Exemplo 25

Ácido 5-Cloro-1-[(4-fenilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 32, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 58%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,84 (t, 2H); 3,37 (t, 2H); 3,62 (s, 3H); 6,62 (s, 1H); 7,34 (dd, 1H); 7,47 (m, 3H); 7,61 (s, 1H); 7,68 (dd, 2H); 7,88 (d, 4H); 8,07 (d, 1H).

Exemplo 26

Ácido 5-Cloro-1-[(4-fenifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 25, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 78%).

M.p. = 160-162°C.

Exemplo 27

Ácido 5-Cloro-1-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 34, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 63%).

M.p. = 106-109°C.

Exemplo 28

Ácido 5-Cloro-1-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 27, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 62%).

M.p. = 182-184°C.

Exemplo 29

Ácido 5-Cloro-1-[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 35, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 85%).

M.p. = 120-124°C.

Exemplo 30

Ácido 5-Cloro-1-[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 29, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 88%).

M.p. = 185-189°C.

Exemplo 31

Ácido 5-Cloro-1-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 36, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 87%).

M.p. = 130-133°C.

Exemplo 32

Ácido 5-Cloro-1-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 31, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 98%).

M.p. = 169-171°C.

Exemplo 33

Ácido 5-Cloro-1-[(4-etilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 37, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 86%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,12 (t, *J* = 7,56 Hz, 3H); 2,63 (q, 2H); 2,81 (t, *J* = 7,62 Hz, 2H); 3,28 (t, *J* = 4,08 Hz, 2H); 3,61 (s, 3H); 6,57 (s, 1H); 7,31 (dd, *J* = 8,9 Hz; 2,22 Hz; 1H); 7,45 (t, *J* = 12,8 Hz, 2H); 7,59 (s, 1H); 7,74 (t, *J* = 12,78 Hz, 2H); 8,02 (t, *J* = 8,91 Hz, 1H).

Exemplo 34

Ácido 5-Cloro-1-[(4-etilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 33, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 70%).

M.p. = 130-133°C.

Exemplo 35

Ácido 5-Cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 38, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 58%).

M.p. = 90-94°C.

Exemplo 36

Ácido 5-Cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 35, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 70%).

M.p. = 150-154°C.

Exemplo 37

Ácido 5-Cloro-1-[(4-propilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil

éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 39, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 87%).

M.p. = 85-88°C.

Exemplo 38

Ácido 5-Cloro-1-[(4-propilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 37, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 92%).

M.p. = 144-148°C.

Exemplo 39

Ácido 5-Cloro-1-[(4-pentilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 40, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 76%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 0,81 (t, 3H); 1,22 (m, 4H); 1,50 (m, 2H); 2,58 (t, 2H); 2,81 (t, 2H); 3,28 (t, 2H); 3,61 (s, 3H); 6,58 (s, 1H); 7,31 (dd, 1H); 7,39 (d, 2H); 7,59 (d, 1H); 7,72 (d, 2H); 8,02 (d, 1H).

Exemplo 40

Ácido 5-Cloro-1-[(4-pentilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 39, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 79%).

M.p. = 131-134°C.

Exemplo 41

Ácido 5-Cloro-1-[(3,5-dimetilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 41, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 90%).

M.p. = 146-150°C.

Exemplo 42

Ácido 5-Cloro-1-[(3,5-dimetilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 41, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 88%).

M.p. = 189-193°C.

Exemplo 43

Ácido 5-Cloro-1-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 42, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 75%).

M.p. = 145-148°C.

Exemplo 44

Ácido 5-Cloro-1-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 43, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 50%).

M.p. = 132-134°C.

Exemplo 45

Ácido 5-Cloro-1-[(4-clorofenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 43, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 98%).

M.p. = 89-92°C.

Exemplo 46

Ácido 5-Cloro-1-[(4-clorofenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 45, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 81%).

M.p. = 158-160°C.

Exemplo 47

Ácido 5-Cloro-1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 44, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 79%).

M.p. = 129-131°C.

Exemplo 48

Ácido 5-Cloro-1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 47, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 78%).

M.p. = 145-148°C.

Exemplo 49

Ácido 5-Cloro-1-[(4-cloro-3-metilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 45, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 59%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,35 (s, 3H); 2,82 (t, 2H); 3,27 (t, 2H); 3,60 (s, 3H); 6,61 (s, 1H); 7,31 (dd, 1H); 7,62 (m, 3H); 7,90 (s, 1H); 8,00 (d, J = 9,48; 1H).

Exemplo 50

Ácido 5-Cloro-1-[(4-cloro-3-metilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 49, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 81%).

M.p. = 160-164°C.

Exemplo 51

Ácido 5-Cloro-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1*H*-indol-2-

propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 46, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 39%).

M.p. = 98-100°C.

Exemplo 52

Ácido 5-Cloro-1-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 51, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 81%).

M.p. = 203-206°C.

Exemplo 53

Ácido 1-[[4-(Acetilamino)fenil]sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 47, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 71%).

M.p. = 154-157°C.

Exemplo 54

Ácido 5-Cloro-1-[(4-cianofenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 48, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 72%).

M.p. = 155-159°C.

Exemplo 55

Ácido 5-Cloro-1-[(4-fenoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 49, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 80%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,81 (t, 2H); 3,27 (t, 2H); 3,61 (s, 3H); 6,59 (s, 1H); 7,02-7,13 (m, 4H); 7,30 (m, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,60 (s, 1H); 7,83 (d, 2H); 8,01 (d, 1H).

Exemplo 56

Ácido 5-Cloro-1-[(4-fenoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 55, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 93%).

M.p. = 70-75°C.

Exemplo 57

Ácido 5-Cloro-1-[(1-naftalenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 50, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 80%).

M.p. = 88-93°C.

Exemplo 58

Ácido 5-Cloro-1-[(1-naftalenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 57, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 98%).

M.p. = 165-175°C.

Exemplo 59

Ácido 5-Cloro-1-[(2-naftalenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 51, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 90%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,84 (t, 2H); 3,35 (t, 2H); 3,60 (s, 3H); 6,59 (s, 1H); 7,31 (dd, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,69 (m, 3H); 7,99-8,2 (m, 4H); 8,72 (s, 1H).

Exemplo 60

Ácido 5-Cloro-1-[(2-naftalenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 59, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 48%).

M.p. = 160°C.

Exemplo 61

Ácido 5-Cloro-1-[(4-metil-1-naftalenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 52, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 94%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,72 (t, 5H); 3,14 (t, 2H); 3,57 (s, 3H); 6,64 (s, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,69 (m, 3H); 7,92 (d, 1H); 8,21 (m, 1H); 8,37 (m, 1H).

Exemplo 62

Ácido 5-Cloro-1-[(4-metil-1-naftalenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 61, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 95%).

M.p. = 190-196°C.

Exemplo 63

Ácido 5-Cloro-1-[[5-(aminoacetil)-1-naftalenil]sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 53, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 66%).

M.p. = 206-210°C.

Exemplo 64

Ácido 5-Cloro-1-[[5-(aminoacetil)-1-naftalenil]sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2

começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 63, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 96%).

M.p. = 130-135°C.

Exemplo 65

Ácido 5-Cloro-1-[(8-quinolinil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 54, o produto esperado é obtido na forma de um sólido marrom (rendimento = 78%).

M.p. = 157-161°C.

Exemplo 66

Ácido 5-Cloro-1-[(8-quinolinil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 65, o produto esperado é obtido na forma de um sólido marrom (rendimento = 80%).

M.p. = 215-222°C.

Exemplo 67

Ácido 5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 55, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 81%).

M.p. = 109-112°C.

Exemplo 68

Ácido 5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 67, o produto esperado é obtido na forma de um sólido cor-de-rosa (rendimento = 92%).

M.p. = 198-202°C.

Exemplo 69

Ácido 5-Cloro-1-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1

começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 56, o produto esperado é obtido na forma de um pó cor-de-rosa (rendimento = 72%).

M.p. = 115-117°C.

Exemplo 70

Ácido 5-Cloro-1-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 69, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 93%).

M.p. = 195-197°C.

Exemplo 71

Ácido 5-Cloro-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 57, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 98%).

M.p. = 97-98°C.

Exemplo 72

Ácido 5-Cloro-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 71, o produto esperado é obtido na forma de um pó cor-de-rosa (rendimento = 96%).

M.p. = 138-142°C.

Exemplo 73

Ácido 5-Cloro-1-[(8-quinolinil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 58, o produto esperado é obtido na forma de um pó cor-de-rosa (rendimento = 93%).

M.p. = 120-124°C.

Exemplo 74

Ácido 5-Cloro-1-[(8-quinolinil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2

começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 73, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 64%).

M.p. = 217-219°C.

Exemplo 75

Ácido 5-Cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 59, o produto esperado é obtido na forma de um pó cor-de-rosa (rendimento = 81%).

M.p. = 95-97°C.

Exemplo 76

Ácido 5-Cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 75, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 95%).

M.p. = 148°C.

Exemplo 77

Ácido 5-Cloro-1-[[(2-naftalenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 60, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 71%).

M.p. = 116-118°C.

Exemplo 78

Ácido 5-Cloro-1-[[(2-naftalenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 77, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 90%).

M.p. = 166°C.

Exemplo 79

Ácido 5-Cloro-1-[(3,5-dimetilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 61, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 81%).

M.p. = 140-143°C.

Exemplo 80

Ácido 5-Cloro-1-[(3,5-dimetilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 79, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 91%).

M.p. = 204-206°C.

Exemplo 81

Ácido 5-Cloro-1-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 62, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 87%).

M.p. = 107-109°C.

Exemplo 82

Ácido 5-Cloro-1-[(3-metoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 81, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 79%).

M.p. = 170-172°C.

Exemplo 83

Ácido 5-Cloro-1-[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 63, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 92%).

M.p. = 152-154°C.

Exemplo 84

Ácido 5-Cloro-1-[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 83, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 92%).

M.p. = 201-209°C.

Exemplo 85

Ácido 5-Cloro-1-[(1-naftalenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 64, o produto esperado é obtido na forma de um pó de cor creme (rendimento = 44%).

M.p. = 94-97°C.

Exemplo 86

Ácido 5-Cloro-1-[(1-naftalenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 85, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 89%).

M.p. = 206-210°C.

Exemplo 87

Ácido 5-Fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 65, o produto esperado é obtido na forma de um pó de cristais beges (rendimento = 58%).

M.p. = 79-80°C.

Exemplo 88

Ácido 5,6-Dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 66, o produto esperado é obtido na forma de um pó de cristais beges (rendimento = 23%).

M.p. = 280°C.

Exemplo 89

Ácido 5,6-Dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 88, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 61%).

M.p. = 192-198°C.

Exemplo 90

Ácido 4,5-Dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 67, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 68%).

M.p. = 142°C.

Exemplo 91

Ácido 4,5-Dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 90, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 52%).

M.p. = 220°C.

Exemplo 92

Ácido 1-(Fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 68, o produto esperado é obtido na forma de cristais brancos (rendimento = 38%).

M.p. = 112-114°C.

Exemplo 93

Ácido 1-(Fenilsulfonil)-6-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 92, o produto esperado é obtido na forma de cristais brancos (rendimento = 72%).

M.p. = 168-169°C.

Exemplo 94

Ácido 5-Acetil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 69, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 41%).

M.p. = 122-127°C.

Exemplo 95

Ácido 5-Acetil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 94, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 83%).

M.p. = 175-181°C.

Exemplo 96

Ácido 6-Cloro-5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 70, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 51%).

M.p. = 127-130°C.

Exemplo 97

Ácido 6-Cloro-5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 96, o produto esperado é obtido na forma de um sólido marrom (rendimento = 94%).

M.p. = 199-204°C.

Exemplo 98

Ácido 5,7-Dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 71, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 74%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,77 (t, 2H); 3,24 (t, 2H); 3,61 (s, 3H); 6,73 (s, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,55-7,65 (m, 3H); 7,65-7,8 (m, 3H).

Exemplo 99

Ácido 5,7-Dicloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 98, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 73%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,63 (t, 2H); 3,19 (t, 2H); 6,71 (s, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,55-7,85 (m, 6H).

Exemplo 100

Ácido 5-Ciano-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 72, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 12%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 2,84 (t, 2H); 3,31 (t, 2H); 3,61 (s, 3H); 6,72 (s, 1H); 7,55-7,9 (m, 6H); 8,07 (d, 1H); 8,20 (d, 1H).

Exemplo 101

Ácido 5-Ciano-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 100, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 67%).

M.p. = 187-190°C.

Exemplo 102

Ácido 5-Benzoil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 73, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 43%).

M.p. = 37-51°C.

Exemplo 103

Ácido 5-Benzoil-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 102, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 83%).

M.p. = 138°C.

Exemplo 104

Ácido 5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-pentanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 1 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 74, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 75%).

M.p. = 95-98°C.

Exemplo 105

Ácido 5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-pentanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 104, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 79%).

M.p. = 144-148°C.

Exemplo 106

Ácido 1-(Fenilsulfonil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao das Preparações 1, 2 e 3 e ao do Exemplo 1 começando a partir de 2-iodo-4-(trifluorometoxi)-1-nitrobenzeno, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento da última etapa = 64%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 2,82 (t, 2H); 3,30 (t, 2H); 3,62 (s, 3H); 6,66 (s, 1H); 7,28 (ddd, 1H); 7,53-7,57 (m, 1H); 7,57-7,64 (m, 1H); 7,68-7,75 (m, 1H); 7,83-7,88 (m, 1H); 8,11 (d, *J* = 9,1 Hz; 1H).

Exemplo 107

Ácido 1-(Fenilsulfonil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 106, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 98%).

M.p. = 138-146°C.

Exemplo 108

Ácido 5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-propanóico, 1-metiletil éster

Uma mistura de 130 mg (0,34 mM) do éster metílico obtido de acordo com o Exemplo 1, 3 ml de isopropanol (1-metiletanol) e 8,6 mg (0,34 mM) de óxido dibutilina é posta em refluxo por 40 horas. O meio de reação é

então concentrado sob pressão reduzida e o óleo residual é suspenso em 10 ml de acetato etílico. A fase orgânica obtida é lavada com solução de bicarbonato de sódio e então com água e finalmente secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O produto obtido é purificado por cromatografia em sílica gel utilizando-se uma mistura de tolueno/acetato etílico (9/1; v/v) como o eluente para 96 mg do éster esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 69%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,14 (d, 6H); 2,75 (t, 2H); 3,26 (t, 2H); 4,89 (m, 1H); 6,57 (s, 1H); 7,31 (dd, 1H); 7,58 (m, 3H); 7,69 (d, 1H); 7,82 (d, 2H); 8,02 (d, 1H).

Exemplo 109

Ácido 5-Cloro-1-[(3,4-dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 75, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 90%).

M.p. = 139-140°C.

Exemplo 110

Ácido 5-Cloro-1-[(3,4-dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 109, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 94%).

M.p. = 164-166°C.

Exemplo 111

Ácido 5-Cloro-1-[[1,2,3,4-tetrahidro-2-(trifluoroacetil)-7-isoquinolinil]sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 76, o produto esperado é obtido na forma de um pó cor-de-rosa (rendimento = 89%).

M.p. = 111-114°C.

Exemplo 112

Ácido 5-Cloro-1-[[1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 111, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 74%).

M.p. = 176-182°C.

Exemplo 113

Ácido 5-Cloro-1-[[1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil]sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 utilizando-se 1,6 equivalentes de hidróxido de lítio e começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 112, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 63%).

M.p. > 250°C.

Exemplo 114

Ácido 5-Cloro-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 77, o produto esperado é obtido na forma de um sólido cor-de-rosa (rendimento = 87%).

M.p. = 101-104°C.

Exemplo 115

Ácido 5-Cloro-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 utilizando-se 1,6 equivalentes de hidróxido de lítio e começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 114, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 95%).

M.p. = 131-134°C.

Exemplo 116

Ácido 5-Cloro-1-[(6-benzotiazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico,

metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 78, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 61%).

M.p. = 121-123°C.

Exemplo 117

Ácido 5-Cloro-1-[(6-benzotiazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 116, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 83%).

M.p. = 74-80°C.

Exemplo 118

Ácido 5-Cloro-1-[[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 79, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 89%).

M.p. = 130-132°C.

Exemplo 119

Ácido 5-Cloro-1-[[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 118, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 99%).

M.p. = 78-82°C.

Exemplo 120

Ácido 5-Cloro-1-[(3,5-dimetil-4-isoxazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 80, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 91%).

M.p. = 96-98°C.

Exemplo 121

Ácido 5-Cloro-1-[(3,5-dimetil-4-isoxazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 120, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 98%).

M.p. = 150-154°C.

Exemplo 122

Ácido 5-Cloro-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 81, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 73%).

M.p. = 125-127°C.

Exemplo 123

Ácido 5-Cloro-1-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 122, o produto esperado é obtido na forma de um pó rosado (rendimento = 98%).

M.p. = 142-145°C.

Exemplo 124

Ácido 5-Cloro-1-[(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 82, o produto esperado é obtido na forma de um pó bege (rendimento = 42%).

M.p. = 163-165°C.

Exemplo 125

Ácido 5-Cloro-1-[(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2

começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 124, o produto esperado é obtido na forma de um pó bege (rendimento = 87%).

M.p. = 222-225°C.

Exemplo 126

Ácido 5-Cloro-1-[(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 83, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 89%).

M.p. = 123-126°C.

Exemplo 127

Ácido 5-Cloro-1-[(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 126, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 89%).

Exemplo 128

Ácido 5-Cloro-1-[(2,1,3-benzotiadiazol-5-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 84, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 83%).

M.p. = 103-106°C.

Exemplo 129

Ácido 5-Cloro-1-[(2,1,3-benzotiadiazol-5-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 128, o produto esperado é obtido na forma de um pó marrom (rendimento = 92%).

M.p. = 172-175°C.

Exemplo 130

Ácido 5-Cloro-1-[(3,4-dihidro-2,2-dimetil-2*H*-1-benzopiran-6-

il)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 85, o produto esperado é obtido na forma de um pó cor-de-rosa (rendimento = 94%).

M.p. = 126-129°C.

Exemplo 131

Ácido 5-Cloro-1-[(3,4-dihidro-2,2-dimetil-2*H*-1-benzopiran-6-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 130, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 88%).

M.p. = 166-169°C.

Exemplo 132

Ácido 5-Cloro-1-[(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 86, o produto esperado é obtido na forma de um óleo (rendimento = 89%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 300 MHz) δ = 1,12 (s, 6H); 1,17 (s, 6H); 1,58 (s, 4H); 1,90-2,00 (m, 2H); 2,41 (t, 2H); 3,00 (t, 2H); 3,58 (s, 3H); 6,61 (s, 1H); 7,33 (dd, 1H); 7,46-7,62 (m, 4H); 8,09 (d, 1H).

Exemplo 133

Ácido 5-Cloro-1-[(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 132, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 95%).

M.p. = 64-66°C.

Exemplo 134

Ácido 1-[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6

começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 87, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 82%).

M.p. = 162-165°C.

Exemplo 135

Ácido 1-[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 134, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 94%).

M.p. = 115-117°C.

Exemplo 136

Ácido 5-Cloro-1-[(2-metil-6-benzotiazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 88, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 74%).

M.p. = 151-153°C.

Exemplo 137

Ácido 5-Cloro-1-[(2-metil-6-benzotiazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 136, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 85%).

M.p. = 163-165°C.

Exemplo 138

Ácido 1-[[2-(Acetilamino)-6-benzotiazolil]sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 89, o produto esperado é obtido na forma de um pó bege (rendimento = 63%).

M.p. = 120°C.

Exemplo 139

Ácido 1-[[2-(Acetilamino)-6-benzotiazolil]sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 138, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 70%).

M.p. > 250°C.

Exemplo 140

Ácido 5-Cloro-1-[(2-metil-6-benzoxazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 91, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 83%).

M.p. = 100-110°C.

Exemplo 141

Ácido 5-Cloro-1-[(2,3-dihidro-5-benzofuranil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 92, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 85%).

M.p. = 132-137°C.

Exemplo 142

Ácido 5-Cloro-1-[(2,3-dihidro-5-benzofuranil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 141, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 98%).

M.p. = 174-179°C.

Exemplo 143

Ácido 5-Cloro-1-[(2-metil-5-benzotiazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 93, o

produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 77%).

M.p. = 136-138°C.

Exemplo 144

Ácido 5-Cloro-1-[(2-metil-5-benzotiazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 143, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 98%).

M.p. = 164°C.

Exemplo 145

Ácido 1-[(2-Amino-6-benzoxazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 94, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 46%).

M.p. = 238°C.

Exemplo 146

Ácido 1-[(2-Amino-6-benzoxazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 145, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 76%).

M.p. = 220°C.

Exemplo 147

Ácido 1-[[2-(Acetilamino)-4-metil-5-tiazolil]sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 95, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 36%).

M.p. = 150-160°C.

Exemplo 148

Ácido 1-[[2-(Acetilamino)-4-metil-5-tiazolil]sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-

2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 147, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 74%).

M.p. = 231-233°C.

Exemplo 149

Ácido 5-Cloro-1-[(1,2,3,4-tetrahidro-2-oxo-6-quinolinil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 96, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 19%).

M.p. = 198-205°C.

Exemplo 150

Ácido 1-[(2-Acetil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Uma solução de 1,25 g (2,8 mM) do composto obtido de acordo com o Exemplo 112 em 12 ml de diclorometano é preparada e 0,860 ml (6,17 mM) de tiretilamina é adicionado, seguido pela adição em gotas de 0,2 ml de cloreto acetílico. A mistura de reação é mexida na temperatura ambiente por 2 horas e então derramada dentro de 15 ml de água com gelo. A mistura é decantada, a fase aquosa é extraída com 20 ml de diclorometano e as fases orgânicas combinadas são lavadas com água e então secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas sob pressão reduzida. O óleo residual é purificado por cromatografia em sílica gel utilizando-se uma mistura diclorometano/meanol (99/1; v/v) como o eluente. Isto dá 0,93 g do composto esperado na forma de um pó branco (rendimento = 67%).

M.p. = 50-52°C.

Exemplo 151

Ácido 1-[(2-Acetil-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 150, o

produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 98%).

M.p. = 95-97°C.

Exemplo 152

Ácido 5-Cloro-1-[(2-piridinil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Uma solução de 350 mg (0,89 mM) de N-(4-cloro-2-iodofenil)-2-piridina-sulfonamida (Preparação 117) em 6 ml de dimetilformamida é preparada e 10 ml de dietilamina, 8 mg (0,042 mM) de iodeto cuproso, 16 mg (0,02 mM) de bis(trifenilfosfina)dicloropaládio e, finalmente, 134 mg (1,06 mM) do éster metílico de ácido 5-hexinóico são adicionados. A mistura é mexida na temperatura de refluxo dos solventes por 1 hora e então na temperatura ambiente até o dia seguinte. Após a hidrólise em 20 ml de água, a mistura é extraída com 40 ml de acetato etílico. A fase orgânica obtida é lavada com solução N de ácido clorídrico e então com solução de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo oleoso é purificada por cromatografia em sílica gel utilizando-se uma mistura de ciclohexano/acetato etílico (80/20; v/v) como o eluente para dar 0,23 g do composto esperado na forma de um sólido marrom (rendimento = 84%).

M.p. = 94°C.

Exemplo 153

Ácido 5-Cloro-1-[(2-piridinil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 152, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 97%).

M.p. = 192°C.

Exemplo 154

Ácido 1-[(6-Benzotiazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 97, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 73%).

M.p. = 134-138°C.

Exemplo 155

Ácido 1-[(6-Benzotiazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 154, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 96%).

M.p. = 96-100°C.

Exemplo 156

Ácido 1-[[2-(Acetilamino)-6-benzotiazolil]sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 98, o produto esperado é obtido na forma de um pó bege (rendimento = 60%).

M.p. = 217-221°C.

Exemplo 157

Ácido 1-[[2-(Acetilamino)-6-benzotiazolil]sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 156, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 88%).

M.p. > 250°C.

Exemplo 158

Ácido 1-[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 99, o produto esperado é obtido na forma de um pó bege (rendimento = 89%).

M.p. = 129°C.

Exemplo 159

Ácido 1-[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 158, o

produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 94%).

M.p. = 220-223°C.

Exemplo 160

Ácido 1-[(1,3-Benzodioxol-5-il)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 100, o produto esperado é obtido na forma de um pó bege (rendimento = 90%).

M.p. = 122-129°C.

Exemplo 161

Ácido 1-[(1,3-Benzodioxol-5-il)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 160, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 98%).

M.p. = 207°C.

Exemplo 162

Ácido 1-[(1,3-Benzodioxol-5-il)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 101, o produto esperado é obtido na forma de um pó bege (rendimento = 97%).

M.p. = 98-103°C.

Exemplo 163

Ácido 1-[(1,3-Benzodioxol-5-il)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 162, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 96%).

M.p. = 154-156°C.

Exemplo 164

Ácido 5-Cloro-1-[[4-(4-morfolinosulfonil)fenil]sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 102, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 94%).

M.p. = 54°C.

Exemplo 165

Ácido 5-Cloro-1-[[4-(4-morfolinosulfonil)fenil]sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 164, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 93%).

M.p. = 181°C.

Exemplo 166

Ácido 5-Cloro-1-[(2-piridinil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 152 começando a partir do éster metílico de ácido 4-pentinóico, o produto esperado é obtido na forma de um sólido alaranjado (rendimento = 72%).

M.p. = 121°C.

Exemplo 167

Ácido 5-Cloro-1-[(2-piridinil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 166, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 90%).

M.p. = 189°C.

Exemplo 168

Ácido 1-[(6-Benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 118, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 49%).

M.p. = 117-121°C.

Exemplo 169

Ácido 1-[(6-Benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 168, o produto esperado é obtido na forma de um pó bege (rendimento = 97%).

M.p. = 175-181°C.

Exemplo 170

Ácido 1-[(6-Benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 104, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 64%).

M.p. = 130-132°C.

Exemplo 171

Ácido 1-[(6-Benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 170, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 97%).

Exemplo 172

Ácido 1-[(2-Metil-6-benzoxazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 105, o produto esperado é obtido na forma de um pó bege (rendimento = 90%).

M.p. = 78-82°C.

Exemplo 173

Ácido 1-[(2-Metil-6-benzoxazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 172, o produto esperado é obtido na forma de um pó bege (rendimento = 31%).

M.p. = 214-220°C.

Exemplo 174

Ácido 1-[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 106, o produto esperado é obtido na forma de um pó bege (rendimento = 70%).

M.p. = 135-139°C.

Exemplo 175

Ácido 1-[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 174, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 45%).

M.p. = 183°C.

Exemplo 176

Ácido 1-[(2,3-Dihidro-5-benzofuranil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 107, o produto esperado é obtido na forma de uma pasta incolor (rendimento = 47%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 1,95-2,03 (m, 2H); 2,45 (t, 2H); 3,06 (t, 2H); 3,16 (t, 2H); 3,59 (s, 3H); 4,60 (t, 2H); 6,74 (s, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,66 (dd, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 8,23 (d, 1H).

Exemplo 177

Ácido 1-[(2,3-Dihidro-5-benzofuranil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 176, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 98%).

M.p. = 144-149°C.

Exemplo 178

Ácido 1-[(2-Metil-5-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 108, o produto esperado é obtido na forma de uma pasta marrom (rendimento = 70%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 1,99 (t, 2H); 2,46 (t, 2H); 2,81 (s, 3H); 3,11 (t, 2H); 3,58 (s, 3H); 6,77 (s, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,80 (dd, 1H); 7,92 (s, 1H); 8,27 (d, 1H); 8,31 (d, 1H); 8,34 (s, 1H).

Exemplo 179

Ácido 1-[(2-Metil-5-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 178, o produto esperado é obtido na forma de um pó bege (rendimento = 98%).

M.p. = 171-178°C.

Exemplo 180

Ácido 1-[(2-Amino-6-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 109, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 62%).

M.p. = 135-136°C.

Exemplo 181

Ácido 1-[(2-Amino-6-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 180, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 19%).

M.p. > 250°C.

Exemplo 182

Ácido 1-[(2-Metil-6-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 110, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 44%).

M.p. = 214-215°C.

Exemplo 183

Ácido 1-[(2-Metil-6-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 182, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 62%).

M.p. = 186-187°C.

Exemplo 184

Ácido 1-[(2-Metil-5-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 111, o produto esperado é obtido na forma de um pó bege (rendimento = 53%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 2,81 (s, 3H); 2,85 (d, 2H); 3,32 (d, 2H); 3,61 (s, 3H); 6,74 (s, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,81 (dd, 1H); 7,93 (s, 1H); 8,27-8,31 (m, 2H); 8,35 (d, 1H).

Exemplo 185

Ácido 1-[(2-Metil-5-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 184, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 80%).

M.p. = 235-236°C.

Exemplo 186

Ácido 1-[(2-Metil-6-benzoxazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 112, o

produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 56%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 2,63 (s, 3H); 2,84 (d, 2H); 3,33 (d, 2H); 3,53 (s, 3H); 6,73 (s, 1H); 7,61 (dd, 1H); 7,78-7,93 (m, 3H); 8,29 (d, 1H); 8,35 (s, 1H).

Exemplo 187

Ácido 1-[(2-Metil-7-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 113, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 83%).

M.p. = 106-108°C.

Exemplo 188

Ácido 1-[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 114, o produto esperado é obtido na forma de um óleo (rendimento = 66%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 2,1 (s, 3H); 2,8 (t, 2H); 3,1 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 3,61 (s, 3H); 4,1 (t, 2H); 6,7 (s, 1H); 7,6 (dd, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,7 (dd, 1H); 7,9 (d, 1H); 8,2 (d, 1H).

Exemplo 189

Ácido 1-[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 188, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 40%).

M.p. = 205-207°C.

Exemplo 190

Ácido 1-[(2,3-Dihidro-5-benzofuranil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 115, o

produto esperado é obtido na forma de uma pasta incolor (rendimento = 79%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 2,83 (t, 2H); 3,19 (t, 2H); 3,32 (t, 2H); 3,62 (s, 3H); 4,61 (t, 2H); 6,71 (d, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,60 (dd, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,23 (dd, 1H).

Exemplo 191

Ácido 1-[(2,3-Dihidro-5-benzofuranil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 190, o produto esperado é obtido na forma de um pó bege (rendimento = 34%).

M.p. = 161-164°C.

Exemplo 192

Ácido 1-[[4-(4-Morfolinilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 116, o produto esperado é obtido na forma de sólido branco (rendimento = 78%).

M.p. = 186-187°C.

Exemplo 193

Ácido 1-[[4-(4-Morfolinilsulfonil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 192, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 36%).

M.p. = 238-239°C.

Exemplo 194

Ácido 1-[(2-Amino-6-benzotiazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 90, o produto esperado é obtido na forma de sólido amarelo (rendimento = 44%).

M.p. = 235-239°C.

Exemplo 195

Ácido 1-[(2-Amino-6-benzotiazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 194, o produto esperado é obtido na forma de um pó bege (rendimento = 49%).

M.p. = 155-162°C.

Exemplo 196

Ácido 1-[(2,3-Dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 (com a exceção de que 4 equivalentes de hidróxido de lítio serem utilizados) começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 174, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 36%).

M.p. = 175°C.

Exemplo 197

Ácido 1-[[2-(Acetilamino)-6-benzotiazolil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 3 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 119 e cloreto de 2-(acetilamino)-6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 14%).

M.p. = 215°C.

Exemplo 198

Ácido 1-[[2-(Acetilamino)-6-benzotiazolil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 197, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 57%).

M.p. > 250°C.

Exemplo 199

Ácido 1-[(2-Metil-6-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-

2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 197 começando a partir de cloreto de 2-metil-6-benzotiazolsulfonila, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 12%).

M.p. = 163-168°C.

Exemplo 200

Ácido 1-[(2-Metil-6-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 199, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 87%).

M.p. = 163-168°C.

Exemplo 201

Ácido 2-[[5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]propanóico, etil éster

Uma mistura de 600 mg (1,52 mM) de N-(4-cloro-2-iodofenil)benzenosulfonamida (Preparação 120) e 0,5 ml de dimetilformamida é preparada em um tubo de reação de microondas e 14 mg (0,076 mM) de iodeto cuproso, 27 mg (0,038 mM) de bis(trifenilfosfina)dicloropaládio, 357 mg (2,3 mM) do éster etílico de ácido 2-(2-propiniloxi)propanóico e, finalmente, 0,5 ml de dietilamina são adicionados. A mistura é aquecida por microondas a 130°C por 15 minutos e então resfriada e hidrolisada com 10 ml de água. A mistura é extraída três vezes com 15 ml de acetato etílico e as fases orgânicas combinadas são lavadas com água e então secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica gel utilizando-se uma mistura de ciclohexano/acetato etílico (95/5; v/v) como o eluente para dar 0,44 g do composto esperado na forma de um óleo amarelo (rendimento = 69%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 1,17 (t, 3H); 1,32 (d, 3H); 4,13 (q, 2H); 4,22 (q, 1H); 4,87 (d, 1H); 4,99 (d, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,36 (dd, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,96 (d, 2H); 7,99 (d, 1H).

Exemplo 202

Ácido 2-[[5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 201, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 85%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 1,31 (d, 3H); 4,14 (q, 1H); 4,84 (d, 1H); 5,02 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,57 (t, 2H); 7,67 (d, 1H); 7,70 (tt, 1H); 7,96 (dt, 2H); 7,99 (d, 1H); 12,80 (m vasto, 1H).

Exemplo 203

Ácido [[5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]acético, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 201 começando a partir do éster metílico de ácido (2-propiniloxi)acético, o composto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 71%).

M.p. = 98-100°C.

Exemplo 204

Ácido [[5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]acético

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 203, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 98%).

M.p. = 140-142°C.

Exemplo 205

Ácido 2-[[5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 201 começando a partir do éster metílico de ácido 2-metil-2-(2-propiniloxi)propanóico, o composto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 59%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 1,45 (s, 6H); 3,66 (s, 3H); 4,83 (s, 2H); 6,82 (s, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,61 (t, 2H); 7,68 (m, 2H); 7,96 (dt, 2H); 8,01 (d, 1H).

Exemplo 206

Ácido 2-[[5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-

metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 205, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco pastoso (rendimento = 83%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 1,43 (s, 6H); 4,86 (s, 2H); 6,81 (s, 1H); 7,33 (dd, 1H); 7,58 (t, 2H); 7,67 (m, 2H); 7,94 (dt, 2H); 7,99 (d, 1H); 12,80 (m vasto, 1H).

Exemplo 207

Ácido [[1-(Fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]acético, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 203 começando a partir da sulfonamida obtida de acordo com a Preparação 121, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 50%).

M.p. = 90-92°C.

Exemplo 208

Ácido [[1-(Fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]acético

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 207, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 85%).

M.p. = 158-160°C.

Exemplo 209

Ácido 2-[[1-(Fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 201 começando a partir da sulfonamida obtida de acordo com a Preparação 121, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 74%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 1,19 (t, 3H); 1,32 (d, 3H); 4,13 (q, 2H); 4,24 (d, 1H); 4,91 (d, 1H); 5,03 (d, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,60 (t, 2H); 7,69 (dd, 1H); 7,72 (t, 1H); 8,01 (dt, 2H); 8,21 (d, 1H).

Exemplo 210

Ácido 2-[[1-(Fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 209, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 50%).

M.p. = 72-74°C.

Exemplo 211

Ácido 2-Metil-2-[[1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 205 começando a partir da sulfonamida obtida de acordo com a Preparação 121, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 46%).

M.p. = 62-64°C.

Exemplo 212

Ácido 2-Metil-2-[[1-(fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 211, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 50%).

M.p. = 134-136°C.

Exemplo 213

Ácido [2-[5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il]etoxi]acético, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 201 começando a partir do éster etílico de ácido 3-(butilinoxi)acético, o composto esperado é obtido na forma de um sólido alaranjado (rendimento = 79%).

M.p. = 60-62°C.

Exemplo 214

Ácido [2-[5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il]etoxi]acético

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 213, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 97%).

M.p. = 135-137°C.

Exemplo 215

Ácido 2-Metil-2-[[1-[(6-benzotiazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, metil éster

Uma mistura de 126 mg (0,26 mM) do éster obtido de acordo com a Preparação 123 e 1 ml de 1,2-dicloroetano é preparada em um tubo de reação de microondas e 48 mg (0,26 mM) de acetato de cobre (cúprico) são adicionados. A mistura é aquecida por microondas a 150°C por 15 minutos e então resfriada, diluída com 6 ml de diclorometano e filtrada sobre papel de Whatman. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida e o produto bruto é purificado por cromatografia em sílica gel utilizando-se uma mistura de diclorometano/acetato etílico (97/3; v/v) como o eluente para dar o composto esperado na forma de um sólido amarelo pastoso (rendimento = 63%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 300 MHz) δ = 1,46 (s, 6H); 3,65 (s, 3H); 4,88 (s, 2H); 6,83 (s, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,66 (d, 1H); 8,02 (dd, 1H); 8,07 (d, 1H); 8,23 (d, 1H); 9,07 (d, 1H); 9,66 (s, 1H).

Exemplo 216

Ácido 2-Metil-2-[[1-[(6-benzotiazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 215, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 94%).

M.p. = 74°C.

Exemplo 217

Ácido 2-Metil-2-[[1-[(6-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 125, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 72%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 250 MHz) δ = 1,46 (s, 6H); 3,65 (s, 3H); 4,92 (s, 2H); 6,98 (s, 1H); 7,65 (dd, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,07 (dd, 1H); 8,26 (t, 2H); 9,12 (d, 1H); 9,66 (s, 1H).

Exemplo 218

Ácido 2-Metil-2-[[1-[(6-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 217, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 98%).

M.p. = 98-100°C.

Exemplo 219

Ácido 2-Metil-2-[[1-[(2-metil-6-benzotiazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 126, o produto esperado é obtido na forma de uma pasta branca (rendimento = 73%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 250 MHz) δ = 1,46 (s, 6H); 2,83 (s, 3H); 3,66 (s, 3H); 4,87 (s, 2H); 6,82 (s, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,96 (dd, 1H); 8,03 (d, 1H); 8,06 (d, 1H); 8,92 (d, 1H).

Exemplo 220

Ácido 2-Metil-2-[[1-[(2-metil-6-benzotiazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 219, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 86%).

M.p. = 172-174°C.

Exemplo 221

Ácido 2-Metil-2-[[1-[(2-metil-5-benzotiazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 127, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 71%).

M.p. = 132-134°C.

Exemplo 222

Ácido 2-Metil-2-[[1-[(2-metil-5-benzotiazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-

indol-2-il]metoxi]-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 221, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 86%).

M.p. = 134-136°C.

Exemplo 223

Ácido 2-[[1-[(6-Benzotiazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 129, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 89%).

^{1}H NMR (DMSOd6, 250 MHz) δ = 1,17 (t, 3H); 1,32 (d, 3H); 4,11 (q, 2H); 4,22 (q, 1H); 4,92 (d, 1H); 5,03 (d, 1H); 6,86 (s, 1H); 7,36 (dd, 1H); 7,67 (d, 1H); 8,04 (dd, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,21 (d, 1H); 9,08 (d, 1H); 9,66 (s, 1H).

Exemplo 224

Ácido 2-[[1-[(6-Benzotiazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 223, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 98%).

M.p. = 102-104°C.

Exemplo 225

Ácido 1-[(1,3-Benzodioxol-5-il)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-il]metoxi]-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 130, o produto esperado é obtido na forma de uma pasta bege (rendimento = 43%).

^{1}H NMR ($DMSOd_6$, 250 MHz) δ = 1,95-2,03 (m, 2H); 2,4 (t, 2H); 3,06 (t, 2H); 3,59 (s, 3H); 6,14 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,59 (dd, 1H); 7,93 (s, 1H); 8,23 (d, 1H).

Exemplo 226

Ácido 1-[(1,3-Benzodioxol-5-il)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-il]metoxi]-

butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 225, o produto esperado é obtido na forma de um pó cor-de-rosa (rendimento = 59%).

M.p. = 171-175°C.

Exemplo 227

Ácido 1-[[2-(Acetilamino)-6-benzotiazolil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao da Preparação 6 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 131, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 20%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ = 2,24 (s, 3H); 2,87 (t, 2H); 3,40 (t, 2H); 3,64 (s, 3H); 6,75 (s, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,85 (s, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,29 (d, 1H); 8,80 (s, 1H); 12,68 (s, 1H).

Exemplo 228

Ácido 1-[[2-(Acetilamino)-6-benzotiazolil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 227, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 73%).

M.p. > 290-292°C.

Exemplo 229

Ácido 2-Metil-2-[[1-[(2-metil-5-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 132, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 57%).

M.p. = 164-166°C.

Exemplo 230

Ácido 2-Metil-2-[[1-[(2-metil-5-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2

começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 229, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 97%).

M.p. = 188-190°C.

Exemplo 231

Ácido 2-[[1-(1,3-Benzodioxol-5-ilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]-metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 133, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 71%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 250 MHz) δ = 8,19 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,64 (m, 2H); 7,57 (d, 1H); 7,08 (d, 1H); 6,97 (d, 1H); 6,14 (s, 2H); 4,85 (s, 2H); 3,68 (s, 3H); 1,49 (s, 6H).

Exemplo 232

Ácido 2-[[1-(1,3-Benzodioxol-5-ilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]-metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 231, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 94%).

M.p. = 130-132°C.

Exemplo 233

Ácido 2-[[1-[[2-(Acetilamino)-6-benzotiazolil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 134, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 52%).

M.p. = 212-214°C.

Exemplo 234

Ácido 2-[[1-[[2-(Acetilamino)-6-benzotiazolil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 233, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 86%).

M.p. = 144-146°C.

Exemplo 235

Ácido 2-[[1-[2,3-Dihidro-5-benzofuranil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 135, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 52%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 250 MHz) δ = 8,19 (d, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,92 (d, 1H); 7,83 (dd, 1H); 7,63 (dd, 1H); 6,94 (s, 1H); 6,91 (d, 1H); 4,87 (s, 2H); 4,61 (t, 2H); 3,68 (s, 3H); 3,19 (t, 2H); 1,48 (s, 6H).

Exemplo 236

Ácido 2-[[1-[2,3-Dihidro-5-benzofuranil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 235, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 99%).

M.p. = 92-94°C.

Exemplo 237

Ácido 2-Metil-2-[[1-[2-metil-7-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 136, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 75%).

M.p. = 118-120°C.

Exemplo 238

Ácido 2-Metil-2-[[1-[2-metil-7-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 237, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 91%).

M.p. = 98-100°C.

Exemplo 239

Ácido 2-[[1-[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 137, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 81%).

M.p. = 128-130°C.

Exemplo 240

Ácido 2-[[1-[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 239, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 95%).

M.p. = 75°C.

Exemplo 241

Ácido 2-[[1-[(3,4-Dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 138, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 85%).

M.p. = 96-98°C.

Exemplo 242

Ácido 2-[[1-[(3,4-Dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 241, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 99%).

M.p. = 148-150°C.

Exemplo 243

Ácido 2-[[1-[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 139, o

produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 84%).

M.p. = 154-156°C.

Exemplo 244

Ácido 2-[[1-[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 243, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 61%).

M.p. = 176-178°C.

Exemplo 245

Ácido 2-[[1-[(3,5-Dimetilfenil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 140, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 86%).

M.p. = 132-134°C.

Exemplo 246

Ácido 2-[[1-[(3,5-Dimetilfenil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 245, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 82%).

M.p. = 150-152°C.

Exemplo 247

Ácido 2-[[1-[(2,5-Dimetoxifenil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 141, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 84%).

M.p. = 130-132°C.

Exemplo 248

Ácido 2-[[1-[(2,5-Dimetoxifenil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-

il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 247, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 50%).

M.p. = 186-188°C.

Exemplo 249

Ácido 2-[[1-[[4-(1-Metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 142, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 86%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 250 MHz) δ = 8,23 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,91 (dt, 2H); 7,65 (dd, 1H); 7,49 (dt, 2H); 6,96 (d, 1H); 4,86 (s, 2H); 3,68 (s, 3H); 2,92 (hep, 1H); 1,46 (s, 6H); 1,15 (d, 6H).

Exemplo 250

Ácido 2-[[1-[[4-(1-Metiletil)fenil]sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 249, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 74%).

M.p. = 132-134°C.

Exemplo 251

Ácido 2-[[1-(1,3-Benzodioxol-5-ilsulfonil)-5-cloro-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 143, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 83%).

M.p. = 90-92°C.

Exemplo 252

Ácido 2-[[1-(1,3-Benzodioxol-5-ilsulfonil)-5-cloro-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2

começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 251, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 99%).

M.p. = 174-176°C.

Exemplo 253

Ácido 2-[[1-[[2-(Acetilamino)-6-benzotiazolil]sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 144, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 34%).

M.p. = 112-114°C.

Exemplo 254

Ácido 2-[[1-[[2-(Acetilamino)-6-benzotiazolil]sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 253, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 90%).

M.p. = 162-164°C.

Exemplo 255

Ácido 2-[[1-[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-5-il)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 145, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 90%).

M.p. = 128-130°C.

Exemplo 256

Ácido 2-[[1-[(1-Acetil-2,3-dihidro-1*H*-5-il)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 255, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 95%).

M.p. = 142-144°C.

Exemplo 257

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(2,3-dihidro-5-benzofuranil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 146, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 80%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ = 8,10 (d, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,77 (dd, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,33 (dd, 1H); 7,89 (d, 1H); 6,79 (s, 1H); 4,83 (s, 2H); 4,60 (t, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,18 (t, 2H); 1,47 (s, 6H).

Exemplo 258

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(2,3-dihidro-5-benzofuranil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 257, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 94%).

M.p. = 130-132°C.

Exemplo 259

Ácido 2-Metil-2-[[5-cloro-1-[(2-metil-7-benzotiazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 147, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 78%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 250 MHz) δ = 8,24 (dd, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,84 (dd, 1H); 7,69 (m, 2H); 7,33 (dd, 1H); 6,87 (d, 1H); 4,81 (s, 2H); 3,62 (s, 3H); 2,85 (s, 3H); 1,34 (s, 6H).

Exemplo 260

Ácido 2-Metil-2-[[5-cloro-1-[(2-metil-7-benzotiazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 259, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 94%).

M.p. = 128-130°C.

Exemplo 261

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 148, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 87%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ = 8,02 (d, 1H); 7,88 (d, 2H); 7,67 (d, 1H); 7,46 (d, 2H); 7,36 (dd, 1H); 6,81 (s, 1H); 4,82 (s, 2H); 3,66 (s, 3H); 2,97 (hep, 1H); 1,45 (s, 6H); 1,15 (d, 6H).

Exemplo 262

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 261, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 88%).

M.p. = 156-158°C.

Exemplo 263

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(3,4-dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 149, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 85%).

M.p. = 96-98°C.

Exemplo 264

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(3,4-dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 263, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 98%).

M.p. = 148-150°C.

Exemplo 265

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 150, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 94%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ = 8,02 (d, 1H); 7,88 (d, 2H); 7,67 (d, 1H); 7,46 (d, 2H); 7,36 (dd, 1H); 6,81 (s, 1H); 4,82 (s, 2H); 3,66 (s, 3H); 2,97 (hep, 1H); 1,45 (s, 6H); 1,15 (d, 6H).

Exemplo 266

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[[4-(1-metiletil)fenil]sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 265, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo pálido (rendimento = 95%).

M.p. = 60°C.

Exemplo 267

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(3,5-dimetilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 151, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 94%).

M.p. = 110-112°C.

Exemplo 268

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(3,5-dimetilfenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 267, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 97%).

M.p. = 162-164°C.

Exemplo 269

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215

começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 152, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 70%).

M.p. = 132-134°C.

Exemplo 270

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 269, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 96%).

M.p. = 156-158°C.

Exemplo 271

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 153, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 92%).

M.p. = 96-98°C.

Exemplo 272

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(4-metoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 271, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 99%).

M.p. = 150-152°C.

Exemplo 273

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(2-metil-6-benzotiazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 154, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 78%).

^{1}H NMR (DMSO-d6, 250 MHz) δ = 8,93 (s, 1H); 8,00 (m, 3H); 7,66 (d, 1H); 7,35 (dd, 1H); 6,85 (s, 1H); 5,03 (d, 1H); 4,92 (d, 1H); 4,24 (d, 1H);

4,13 (d, 2H); 2,83 (s, 3H); 1,32 (d, 3H); 1,19 (t, 3H).

Exemplo 274

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(2-metil-6-benzotiazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 273, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 95%).

M.p. = 106-108°C.

Exemplo 275

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(2,3-dihidro-1,5-benzodioxin-6-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 155, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 78%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ = 7,98 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,46 (m, 2H); 7,35 (dd, 1H); 7,01 (d, 1H); 6,83 (s, 1H); 4,97 (d, 1H); 4,84 (d, 1H); 4,27 (m, 5H); 4,20 (q, 2H); 1,35 (d, 3H); 1,19 (t, 3H).

Exemplo 276

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(2,3-dihidro-1,5-benzodioxin-6-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 275, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 97%).

M.p. = 70°C.

Exemplo 277

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(3,4-dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazina-7-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 156, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 85%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ = 8,01 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,34 (dd, 1H); 7,13 (dd, 1H); 6,99 (d, 1H); 6,78 (m, 2H); 4,98 (d, 1H); 4,85 (d, 1H);

4,23 (m, 3H); 4,18 (q, 2H); 3,24 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 1,34 (d, 3H); 1,19 (t, 3H).

Exemplo 278

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(3,4-dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazina-7-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 277, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 98%).

M.p. = 68°C.

Exemplo 279

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(3,5-dimetil-4-isoxazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 157, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 91%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ = 7,84 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,40 (dd, 1H); 6,92 (s, 1H); 4,91 (d, 1H); 4,77 (d, 1H); 4,12 (q, 1H); 4,08 (q, 2H); 2,63 (s, 3H); 2,03 (s, 3H); 1,18 (m, 6H).

Exemplo 280

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(3,5-dimetil-4-isoxazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 279, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 92%).

M.p. = 110-112°C.

Exemplo 281

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 158, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 88%).

M.p. = 118-120°C.

Exemplo 282

Ácido 2-[[5-Cloro-1-[(2,5-dimetoxifenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 281, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 99%).

M.p. = 196-198°C.

Exemplo 283

Ácido 2-[[1-[(2-Metil-6-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 160, o produto esperado é obtido na forma de um óleo incolor (rendimento = 83%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 250 MHz) δ = 8,98 (m, 1H); 8,26 (d, 1H); 8,04 (m, 3H); 7,65 (dd, 1H); 7,01 (s, 1H); 5,07 (d, 1H); 4,95 (d, 1H); 4,26 (q, 1H); 4,14 (q, 2H); 2,83 (s, 3H); 1,34 (d, 3H); 1,16 (t, 3H).

Exemplo 284

Ácido 2-[[1-[(2-Metil-6-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 283, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 84%).

M.p. = 146-148°C.

Exemplo 285

Ácido 2-[[1-[(6-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 161, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 76%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 250 MHz) δ = 9,67 (s, 1H); 9,13 (d, 1H); 8,21 (m, 2H); 8,14 (dd, 1H); 8,11 (m, 1H); 7,68 (dd, 1H); 7,01 (s, 1H); 5,08 (d, 1H); 4,96 (d, 1H); 4,26 (q, 1H); 4,11 (q, 2H); 1,31 (d, 3H); 1,16 (t, 3H).

Exemplo 286

Ácido 2-[[1-[(6-benzotiazolil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 285, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 57%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ = 9,67 (s, 1H); 9,15 (d, 1H); 8,24 (m, 2H); 8,11 (dd, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,66 (dd, 1H); 7,02 (s, 1H); 5,10 (d, 1H); 4,94 (d, 1H); 4,18 (q, 1H); 1,32 (d, 3H).

Exemplo 287

Ácido 2-[[1-[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxina-6-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 162, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 84%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 250 MHz) δ = 8,19 (d, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,66 (dd, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,04 (dd, 1H); 6,98 (s, 1H); 5,01 (d, 1H); 4,88 (d, 1H); 4,27 (m, 5H); 4,21 (q, 2H); 1,36 (d, 3H); 1,19 (t, 3H).

Exemplo 288

Ácido 2-[[1-[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxina-6-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 287, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 99%).

M.p. = 70°C.

Exemplo 289

Ácido 2-[[1-[(3,4-Dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazina-7-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 163, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 88%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ = 8,22 (d, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,65

(dd, 1H); 7,19 (dd, 1H); 7,04 (d, 1H); 6,96 (s, 1H); 6,78 (d, 1H); 5,03 (d, 1H); 4,89 (d, 1H); 4,24 (m, 3H); 4,14 (q, 2H); 3,24 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 1,36 (d, 3H); 1,19 (t, 3H).

Exemplo 290

Ácido 2-[[1-[(3,4-Dihidro-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazina-7-il)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 289, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 87%).

M.p. = 118-120°C.

Exemplo 291

Ácido 2-[[1-[(2,5-Dimetoxifenil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 164, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 89%).

M.p. = 130-132°C.

Exemplo 292

Ácido 2-[[1-[(2,5-Dimetoxifenil)sulfonil]-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 291, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 97%).

M.p. = 212-214°C.

Exemplo 293

Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-1-[(6-benzotiazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, etil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 166, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 77%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ = 9,66 (s, 1H); 9,08 (d, 1H); 8,21 (d, 1H); 8,05 (m, 2H); 7,67 (d, 1H); 7,36 (dd, 1H); 6,86 (s, 1H); 5,03 (d, 1H);

4,93 (d, 1H); 4,23 (q, 1H); 4,10 (q, 2H); 1,31 (d, 3H); 1,17 (t, 3H).

Exemplo 294

Ácido (2*S*)-2-[[5-cloro-1-[(6-benzotiazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 293, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 66%).

M.p. = 82°C.

$[\alpha]_D^{28}$ = -41°C (c = 0,39; MeOH).

Exemplo 295

Ácido (2R)-2-[[5-cloro-1-[(6-benzotiazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-il]metoxi]-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 168, o produto esperado é obtido na forma de um óleo amarelo (rendimento = 80%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ = 9,66 (s, 1H); 9,08 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,03 (m, 2H); 7,67 (d, 1H); 7,36 (dd, 1H); 6,86 (s, 1H); 5,03 (d, 1H); 4,92 (d, 1H); 4,27 (q, 1H); 3,66 (s, 3H); 1,32 (d, 3H).

Exemplo 296

Ácido 5-Cloro-1-[(2-metil-7-benzotiazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 169, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 76%).

M.p. = 129°C.

Exemplo 297

Ácido 5-Cloro-1-[(2-metil-7-benzotiazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 296, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 93%).

M.p. = 177-181°C.

Exemplo 298

Ácido 1-[(1-Acetil-1*H*-indol-5-il)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 170, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 89%).

M.p. = 127-131°C.

Exemplo 299

Ácido 1-[(1*H*-indol-5-il)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 298, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 52%).

M.p. = 213°C.

Exemplo 300

Ácido 5-Cloro-1-[(2-metil-7-benzotiazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 171, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amorfo (rendimento = 70%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ = 8,25 (dd, 1H); 7,93 (d, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,30 (dd, 1H); 6,64 (s, 1H); 3,59 (s, 3H); 3,24 (t, 2H); 2,83 (s, 3H); 2,77 (t, 2H).

Exemplo 301

Ácido 5-Cloro-1-[(2-metil-7-benzotiazolil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 300, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 86%).

M.p. = 188-189°C.

Exemplo 302

Ácido 1-[(2-Amino-6-benzoxazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

261

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 172, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 50%).

M.p. = 190-195°C.

Exemplo 303

Ácido 1-[(2-Amino-6-benzoxazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 302, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 53%).

M.p. = 242-249°C.

Exemplo 304

Ácido 5-Cloro-1-[(2,3-dihidro-5-benzofuranil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 173, o produto esperado é obtido na forma de um sólido amorfo (rendimento = 88%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ = 8,02 (d, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,63 (dd, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,30 (dd, 1H); 6,89 (d, 1H); 6,56 (s, 1H); 4,60 (t, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,28 (t, 2H); 3,18 (t, 2H); 2,81 (t, 2H).

Exemplo 305

Ácido 5-Cloro-1-[(2,3-dihidro-5-benzofuranil)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 304, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 91%).

M.p. = 170-171°C.

Exemplo 306

Ácido 1-[(2-Amino-6-benzotiazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 174, o

produto esperado é obtido na forma de um sólido amarelo (rendimento = 47%).

M.p. = 217-222°C.

Exemplo 307

Ácido 1-[(2-Amino-6-benzotiazolil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 306, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 45%).

M.p. = 250-255°C.

Exemplo 308

Ácido 2-[[[5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il]metil]tio]-2-metil-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 201 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 120 e ácido 2-metil-2-(2-propiniltio)propanóico, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 14%).

M.p. = 150-152°C.

Exemplo 309

Ácido 2-[[[5-Cloro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-2-il]metil]tio]propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 201 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 120 e ácido 2-(2-propiniltio)propanóico, o produto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 17%).

M.p. = 138°C.

Exemplo 310

Ácido 2-[[[1-(Fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metil]tio]-2-metilpropanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 201 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 121 e ácido 2-metil-2-(2-propiniltio)propanóico, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 8%).

M.p. = 90°C.

Exemplo 311

Ácido 2-[[[1-(Fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-1*H*-indol-2-il]metil]tio]-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 201 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 121 e ácido 2-(2-propiniltio)propanóico, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 15%).

M.p. = 120°C.

Exemplo 312

Ácido 1-[(6-Benzotiazolil)sulfonil]-5-metil-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 201 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 175 e éster metílico de ácido 5-hexinóico, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 47%).

M.p. = 128-130°C.

Exemplo 313

Ácido 1-[(6-Benzotiazolil)sulfonil]-5-metil-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 312, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 70%).

M.p. = 128°C.

Exemplo 314

Ácido 1-(Fenilsulfonil)-5-metil-1*H*-indol-2-propanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 201 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 176 e éster metílico de ácido 4-pentinóico, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 13%).

M.p. = 98-102°C.

Exemplo 315

Ácido 1-(Fenilsulfonil)-5-metil-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2

começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 314, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 59%).

M.p. = 176-182°C.

Exemplo 316

Ácido 1-[(6-Benzotiazolil)sulfonil]-5-cloro-α,α-dimetil-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 201 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 177 e ácido 2,2-dimetil-5-hexinóico, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo (rendimento = 46%).

M.p. = 151°C.

Exemplo 317

Ácido 5-Cloro-1-[(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 201 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 120 e ácido 2,2-dimetil-5-hexinóico, o produto esperado é obtido na forma de um sólido marrom (rendimento = 32%).

M.p. = 242°C.

Exemplo 318

Ácido5-Cloro-1-[(2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 158, o produto esperado é obtido na forma de um sólido marrom (rendimento = 37%).

M.p. = 157°C.

Exemplo 319

Ácido 5-Cloro-1-[(1*H*-indol-5-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-propanóico

Uma solução de 40 mg (0,1 mM) do composto obtido de acordo com o Exemplo 318 em 4 ml de tolueno é preparada e uma solução de 22 mg (0,1 mM) de DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) em 4 ml de tolueno são adicionados na temperatura de refluxo do solvente. A mistura de

reação é mexida por 12 horas na temperatura de refluxo do solvente e então resfriada, acidificada através da adição de solução M de ácido clorídrico e diluída com acetato etílico. A fase orgânica é lavada com solução de tiossulfato de sódio e então com água, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo de evaporação é purificado por HPLC utilizando-se uma mistura gradiente de acetonitrila/água como o eluente para dar o produto esperado na forma de um sólido bege (rendimento = 28%).

M.p. = 79°C.

Exemplo 320

Ácido 5-Cloro-1-[[4-amino-3-(metiltio)fenil]sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Uma solução de 1 g (2,27 mM) do composto obtido de acordo com o Exemplo 117 em 16 ml de etanol e 16 ml de solução aquosa de hidróxido de potássio 3,5 M é preparada. A mistura é mexida na temperatura ambiente por 5 horas, 0,9 ml de iodeto metílico é então adicionado e a mistura de reação é mexida novamente por 1 hora na temperatura ambiente. O meio é então diluído com 100 ml de água e acidificado lentamente com solução N de ácido clorídrico. O precipitado formado é extraído com diclorometano e a fase orgânica obtida é lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto esperado na forma de um sólido branco cristalino (rendimento = 95%).

M.p. = 158°C.

Exemplo 321

Ácido 5-Cloro-1-[(4-fluoro-3-nitrofenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 215 começando a partir do composto obtido de acordo com a Preparação 178 e ácido 2,2-dimetil-5-hexinóico, o produto esperado é obtido na forma de um pó amarelo pálido (rendimento = 96%).

M.p. = 93°C.

Exemplo 322

Ácido 1-[(4-Amino-3-nitrofenil)sulfonil]-5-cloro-1*H*-indol-2-

butanóico, metil éster

Uma solução de 100 mg (0,22 mM) do composto obtido de acordo com o Exemplo 321 em 1 ml de dioxano é preparada e 0,77 ml de solução aquosa de amônia 32% é adicionado. A mistura é mexida na temperatura ambiente por 30 minutos e então diluída com 8 ml de acetato etílico, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto esperado na forma de um pó amarelo pálido (rendimento = 95%).

M.p. = 157°C.

Exemplo 323

Ácido 5-Cloro-1-[(3,4-diaminofenil)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Uma suspensão de 604 mg (1,33 mM) do composto obtido de acordo com o Exemplo 322 em 8 ml de ácido acético é preparada e 390 mg (7 mM) de pó de ferro são adicionados, com agitação. A mistura é mexida a 60°C por 1 hora e então diluída com água e acetato etílico. A fase orgânica é separada, filtrada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto esperado na forma de um pó amarelo pálido (rendimento = 70%).

M.p. = 158-160°C.

Exemplo 324

Ácido 1-(1*H*-benzimidazol-5-ilsulfonil)-5-cloro-1*H*-indol-2-butanóico, metil éster

Uma suspensão de 498 mg (1,18 mM) do composto obtido de acordo com o Exemplo 323 em 1,5 ml de ácido fórmico é preparada. A mistura é mexida a 60°C por 2 horas e então diluída com água, neutralizada com 10 ml de solução N de hidróxido de sódio e extraída com acetato etílico. A fase orgânica é separada, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado por cromatografia em sílica gel utilizando-se uma mistura de tolueno/isopropanol/amônia aquosa (85/15/1; v/v) como o eluente para dar o produto esperado na forma de uma espuma bege (rendimento = 83%).

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ = 12,95 (s, 1H); 8,46 (s, 1H);

8,10 (m, 2H); 7,72 (d, 1H); 7,56 (m, 2H); 7,32 (dd, 1H); 7,19 (m, 2H); 6,58 (s, 1H); 3,58 (s, 3H); 3,05 (t, 2H); 2,45 (t, 2H); 1,99 (quin, 2H).

Exemplo 325

Ácido 1-(1*H*-benzimidazol-5-ilsulfonil)-5-cloro-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 324, o produto esperado é obtido na forma de um pó branco (rendimento = 66%).

M.p. = 212°C.

Exemplo 326

Ácido 5-Cloro-1-[(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)sulfonil]-1*H*-indol-2-butanóico

Seguindo-se um procedimento análogo ao do Exemplo 2 começando a partir do composto obtido de acordo com o Exemplo 134, o produto esperado é obtido na forma de um sólido bege (rendimento = 19%).

M.p. = 203°C.

Os compostos de acordo com a invenção descritos acima são mostrados nas Tabelas abaixo:

A Tabela I abrange compostos de acordo com a invenção em que X seja uma ligação simples e cada R_3 e R_4 sejam cada um deles um átomo de hidrogênio.

A Tabela II abrange exemplos de compostos da Fórmula (I) de acordo com a invenção em que X seja um átomo de oxigênio.

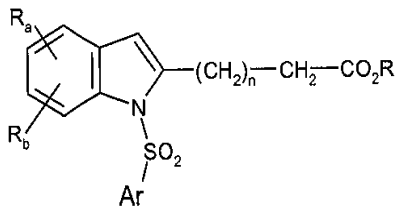
A Tabela III abrange exemplos de compostos da Fórmula (I) de acordo com a invenção em que X seja um átomo de enxofre.

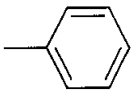
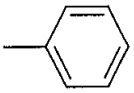
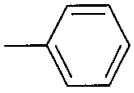
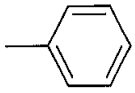
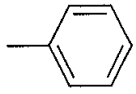
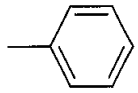
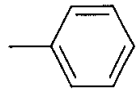
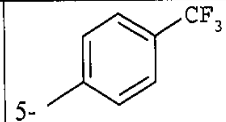
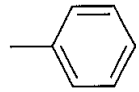
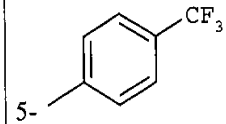
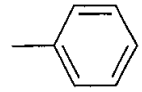
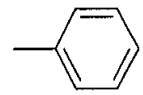
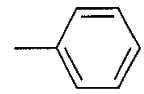
A Tabela IV abrange os compostos em que X é uma ligação simples e R_3 ou R_4 não é um átomo de hidrogênio.

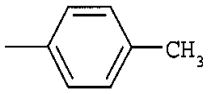
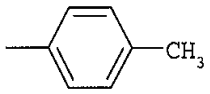
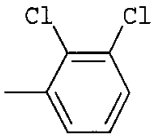
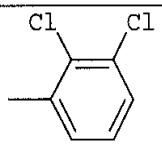
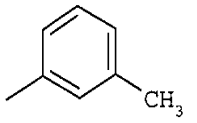
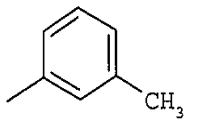
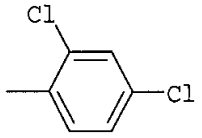
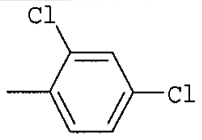
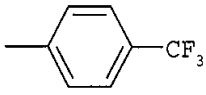
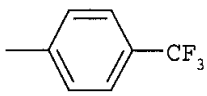
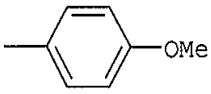
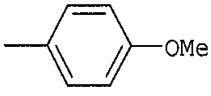
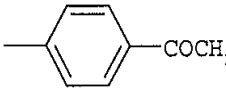
Nessas tabelas, Ac é o grupo acetil.

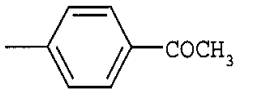
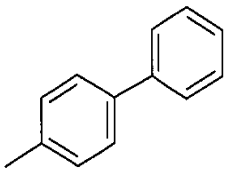
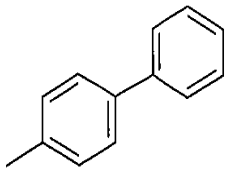
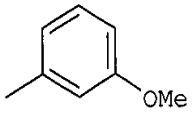
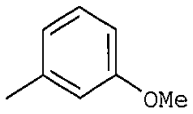
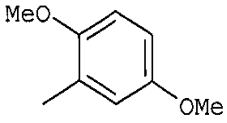
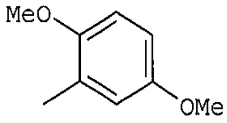
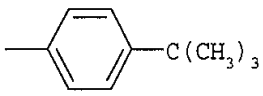
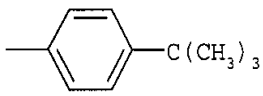
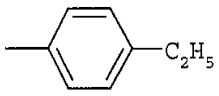
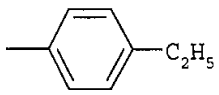
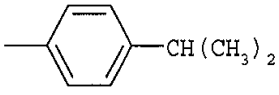
868

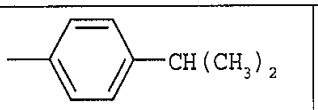
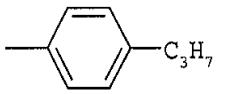
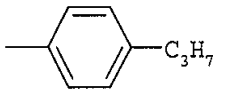
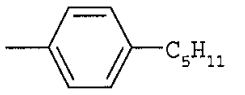
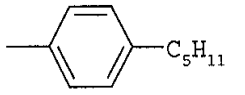
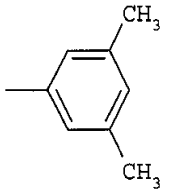
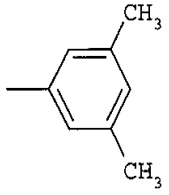
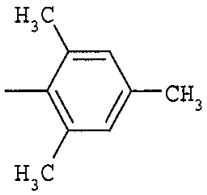
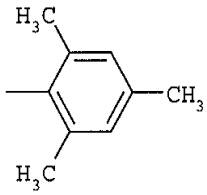
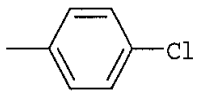
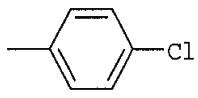
Tabela I

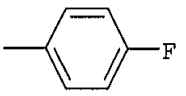
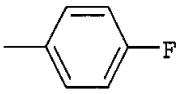
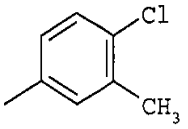
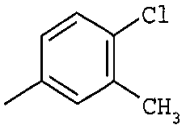
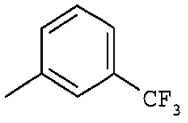
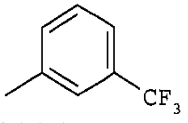
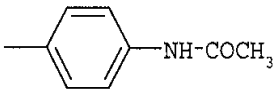
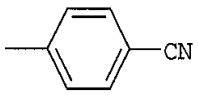
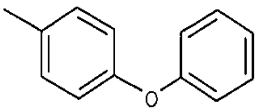
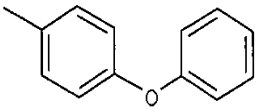
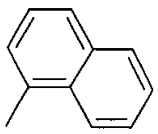
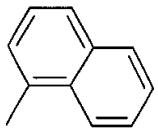
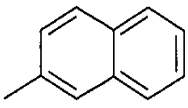


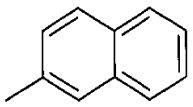
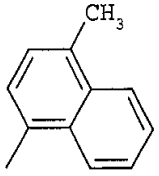
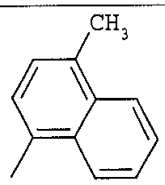
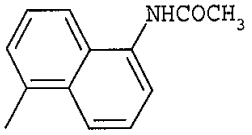
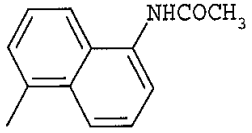
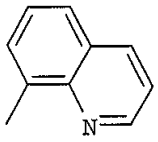
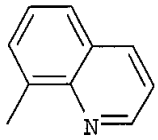
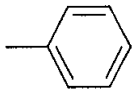
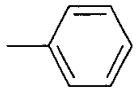
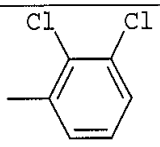
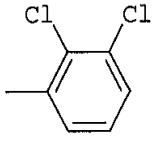
Ex.	R_a	R_b	Ar	n	R
1	5-Cl	H		1	CH_3
2	5-Cl	H		1	H
2a	5-Cl	H		1	Na
3	5-CF_3	H		1	CH_3
4	5-CF_3	H		1	H
5	5-Br	H		1	CH_3
6	5-Br	H		1	H
7		H		1	CH_3
8		H		1	H
9	H	H		1	CH_3
10	H	H		1	H

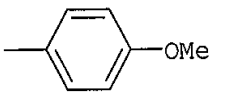
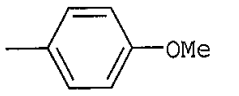
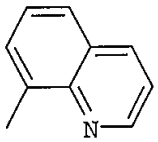
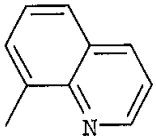
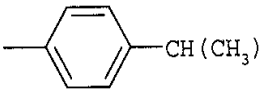
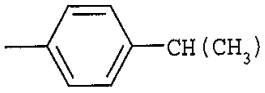
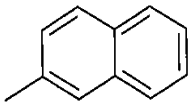
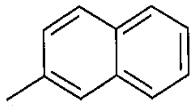
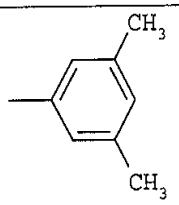
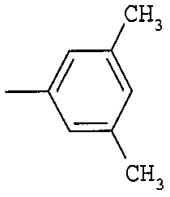
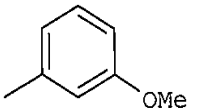
11	5-Cl	H		1	CH_3
12	5-Cl	H		1	H
13	5-Cl	H		1	CH_3
14	5-Cl	H		1	H
15	5-Cl	H		1	CH_3
16	5-Cl	H		1	H
17	5-Cl	H		1	CH_3
18	5-Cl	H		1	H
19	5-Cl	H		1	CH_3
20	5-Cl	H		1	H
21	5-Cl	H		1	CH_3
22	5-Cl	H		1	H
23	5-Cl	H		1	CH_3

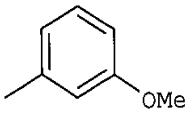
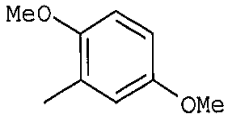
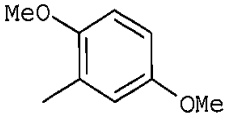
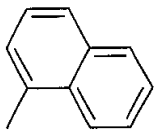
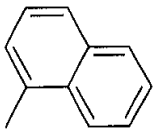
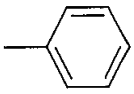
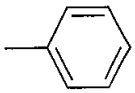
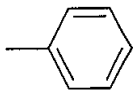
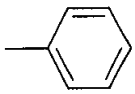
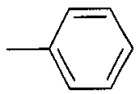
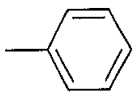
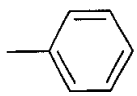
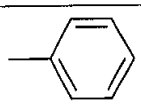
24	5-Cl	H		1	H
25	5-Cl	H		1	CH_3
26	5-Cl	H		1	H
27	5-Cl	H		1	CH_3
28	5-Cl	H		1	H
29	5-Cl	H		1	CH_3
30	5-Cl	H		1	H
31	5-Cl	H		1	CH_3
32	5-Cl	H		1	H
33	5-Cl	H		1	CH_3
34	5-Cl	H		1	H
35	5-Cl	H		1	CH_3

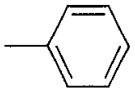
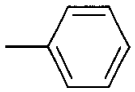
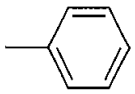
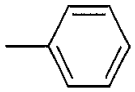
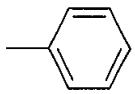
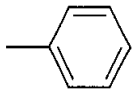
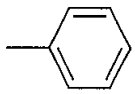
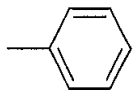
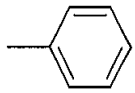
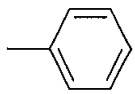
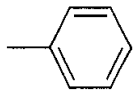
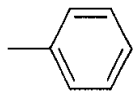
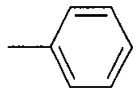
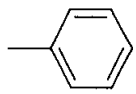
36	5-Cl	H		1	H
37	5-Cl	H		1	CH_3
38	5-Cl	H		1	H
39	5-Cl	H		1	CH_3
40	5-Cl	H		1	H
41	5-Cl	H		1	CH_3
42	5-Cl	H		1	H
43	5-Cl	H		1	CH_3
44	5-Cl	H		1	H
45	5-Cl	H		1	CH_3
46	5-Cl	H		1	H

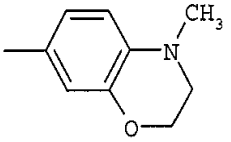
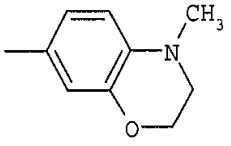
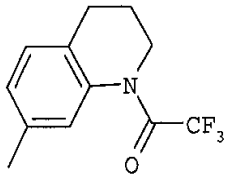
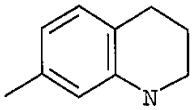
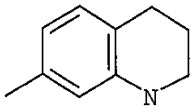
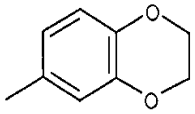
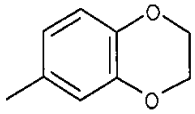
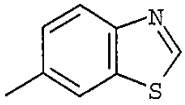
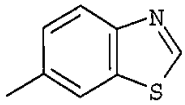
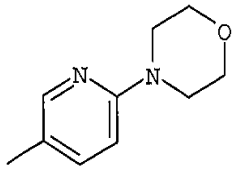
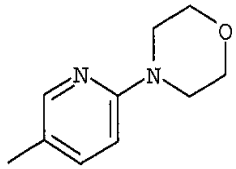
47	5-Cl	H		1	CH_3
48	5-Cl	H		1	H
49	5-Cl	H		1	CH_3
50	5-Cl	H		1	H
51	5-Cl	H		1	CH_3
52	5-Cl	H		1	H
53	5-Cl	H		1	CH_3
54	5-Cl	H		1	CH_3
55	5-Cl	H		1	CH_3
56	5-Cl	H		1	H
57	5-Cl	H		1	CH_3
58	5-Cl	H		1	H
59	5-Cl	H		1	CH_3

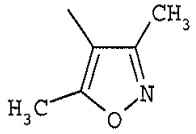
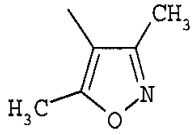
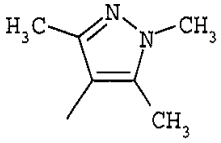
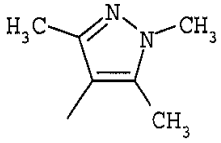
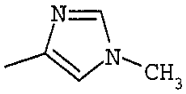
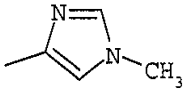
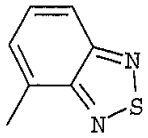
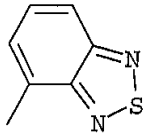
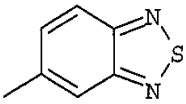
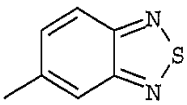
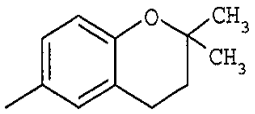
60	5-Cl	H		1	H
61	5-Cl	H		1	CH_3
62	5-Cl	H		1	H
63	5-Cl	H		1	CH_3
64	5-Cl	H		1	H
65	5-Cl	H		1	CH_3
66	5-Cl	H		1	H
67	5-Cl	H		2	CH_3
68	5-Cl	H		2	H
69	5-Cl	H		2	CH_3
70	5-Cl	H		2	H

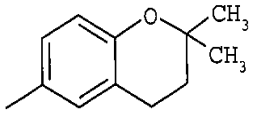
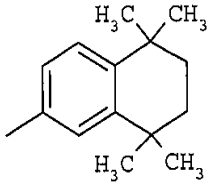
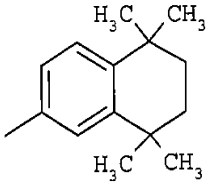
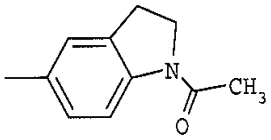
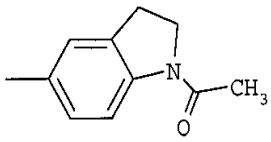
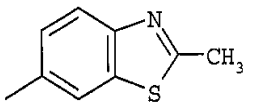
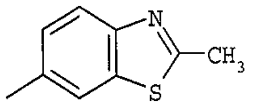
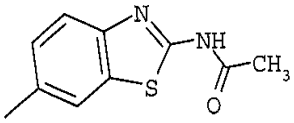
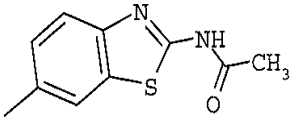
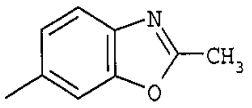
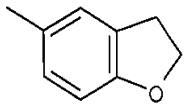
71	5-Cl	H		2	CH_3
72	5-Cl	H		2	H
73	5-Cl	H		2	CH_3
74	5-Cl	H		2	H
75	5-Cl	H		2	CH_3
76	5-Cl	H		2	H
77	5-Cl	H		2	CH_3
78	5-Cl	H		2	H
79	5-Cl	H		2	CH_3
80	5-Cl	H		2	H
81	5-Cl	H		2	CH_3

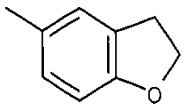
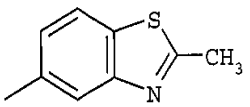
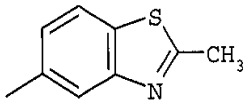
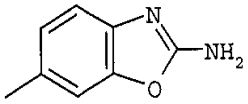
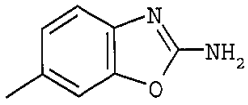
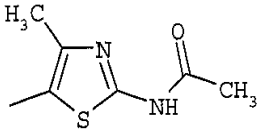
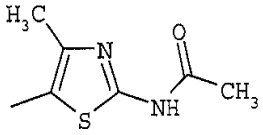
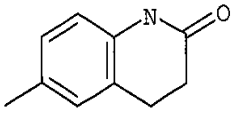
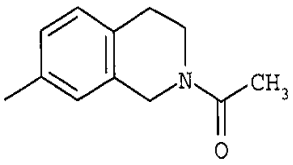
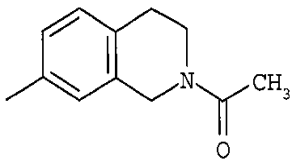
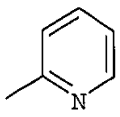
82	5-Cl	H		2	H
83	5-Cl	H		2	CH_3
84	5-Cl	H		2	H
85	5-Cl	H		2	CH_3
86	5-Cl	H		2	H
87	5-F	H		1	CH_3
88	5-Cl	6-Cl		1	CH_3
89	5-Cl	6-Cl		1	H
90	4-Cl	5-Cl		1	CH_3
91	4-Cl	5-Cl		1	H
92	6-CF_3	H		1	CH_3
93	6-CF_3	H		1	H
94	5-$COCH_3$	H		1	CH_3

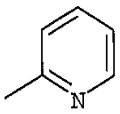
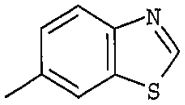
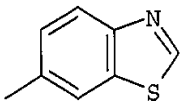
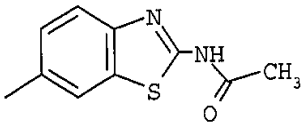
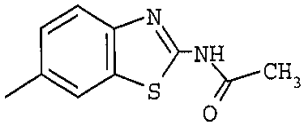
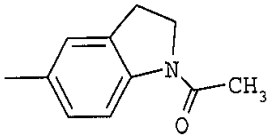
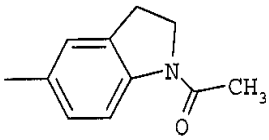
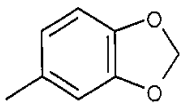
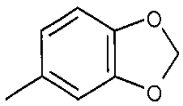
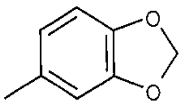
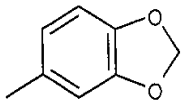
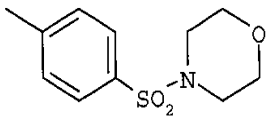
95	5-$COCH_3$	H		1	H
96	5-F	6-Cl		1	CH_3
97	5-F	6-Cl		1	H
98	5-Cl	7-Cl		1	CH_3
99	5-Cl	7-Cl		1	H
100	5-CN	H		1	CH_3
101	5-CN	H		1	H
102	5-benzoyl	H		1	CH_3
103	5-benzoyl	H		1	H
104	5-Cl	H		3	CH_3
105	5-Cl	H		3	H
106	5-OCF_3	H		1	CH_3
107	5-OCF_3	H		1	H
108	5-Cl	H		1	-$CH(CH_3)_2$

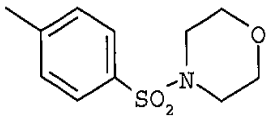
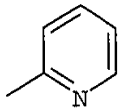
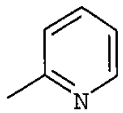
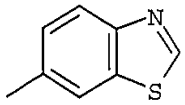
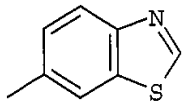
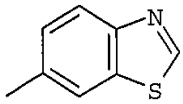
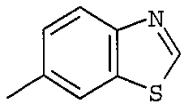
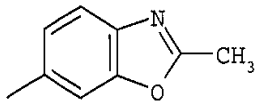
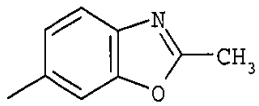
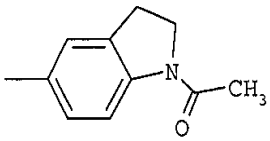
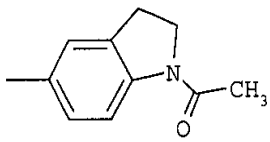
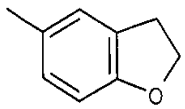
109	5-Cl	H		2	CH_3
110	5-Cl	H		2	H
111	5-Cl	H		2	CH_3
112	5-Cl	H		2	CH_3
113	5-Cl	H		2	H
114	5-Cl	H		2	CH_3
115	5-Cl	H		2	H
116	5-Cl	H		2	CH_3
117	5-Cl	H		2	H
118	5-Cl	H		2	CH_3
119	5-Cl	H		2	H

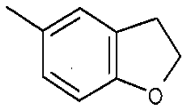
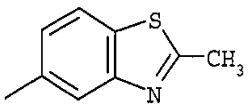
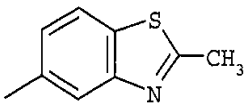
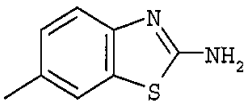
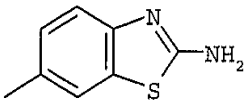
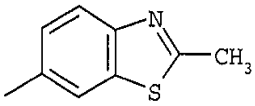
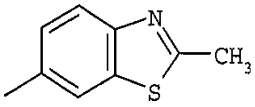
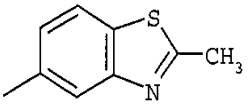
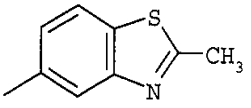
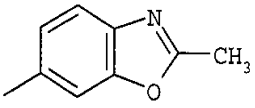
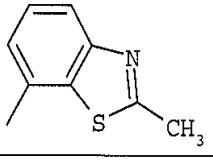
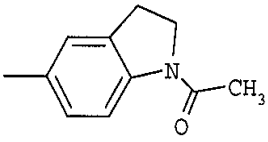
120	5-Cl	H		2	CH_3
121	5-Cl	H		2	H
122	5-Cl	H		2	CH_3
123	5-Cl	H		2	H
124	5-Cl	H		2	CH_3
125	5-Cl	H		2	H
126	5-Cl	H		2	CH_3
127	5-Cl	H		2	H
128	5-Cl	H		2	CH_3
129	5-Cl	H		2	H
130	5-Cl	H		2	CH_3

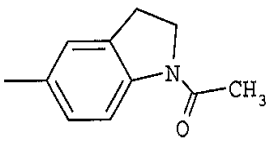
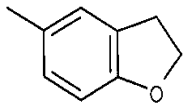
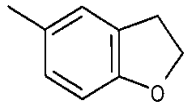
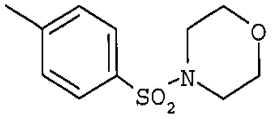
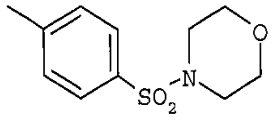
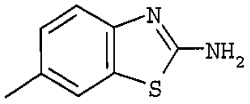
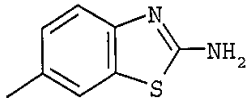
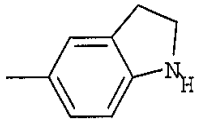
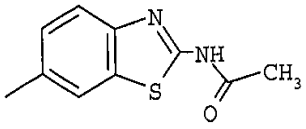
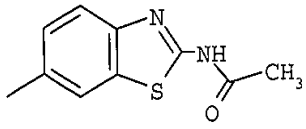
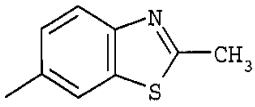
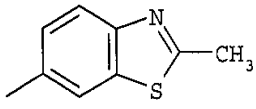
131	5-Cl	H		2	H
132	5-Cl	H		2	CH_3
133	5-Cl	H		2	H
134	5-Cl	H		2	CH_3
135	5-Cl	H		2	H
136	5-Cl	H		2	CH_3
137	5-Cl	H		2	H
138	5-Cl	H		2	CH_3
139	5-Cl	H		2	H
140	5-Cl	H		2	CH_3
141	5-Cl	H		2	CH_3

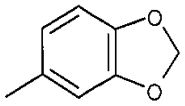
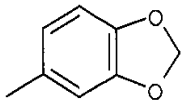
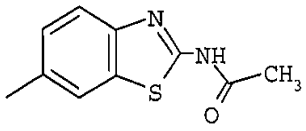
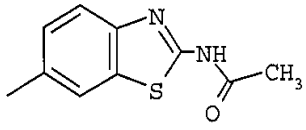
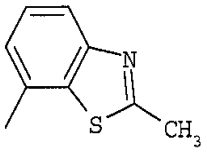
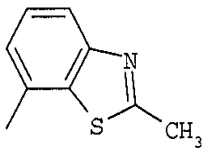
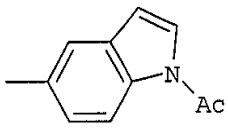
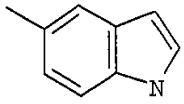
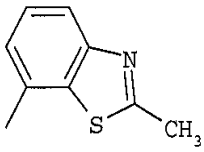
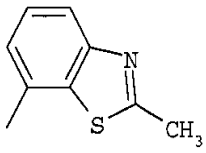
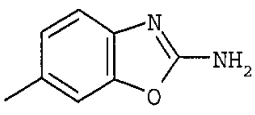
142	5-Cl	H		2	H
143	5-Cl	H		2	CH_3
144	5-Cl	H		2	H
145	5-Cl	H		2	CH_3
146	5-Cl	H		2	H
147	5-Cl	H		2	CH_3
148	5-Cl	H		2	H
149	5-Cl	H		2	CH_3
150	5-Cl	H		2	CH_3
151	5-Cl	H		2	H
152	5-Cl	H		2	CH_3

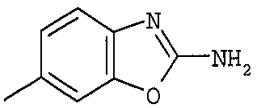
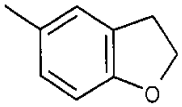
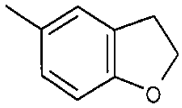
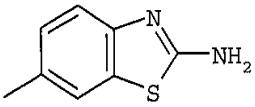
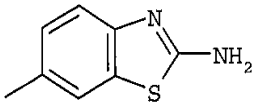
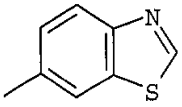
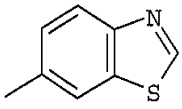
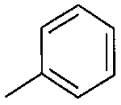
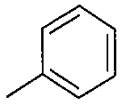
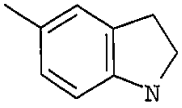
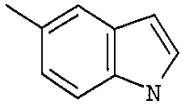
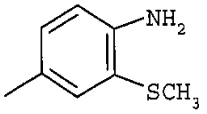
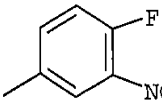
153	5-Cl	H		2	H
154	5-Cl	H		1	CH_3
155	5-Cl	H		1	H
156	5-Cl	H		1	CH_3
157	5-Cl	H		1	H
158	5-Cl	H		1	CH_3
159	5-Cl	H		1	H
160	5-Cl	H		1	CH_3
161	5-Cl	H		1	H
162	5-Cl	H		2	CH_3
163	5-Cl	H		2	H
164	5-Cl	H		2	CH_3

165	5-Cl	H		2	H
166	5-Cl	H		1	CH_3
167	5-Cl	H		1	H
168	5-CF_3	H		2	CH_3
169	5-CF_3	H		2	H
170	5-CF_3	H		1	CH_3
171	5-CF_3	H		1	H
172	5-CF_3	H		2	CH_3
173	5-CF_3	H		2	H
174	5-CF_3	H		2	CH_3
174	5-CF_3	H		2	H
176	5-CF_3	H		2	CH_3

177	5-CF_3	H		2	H
178	5-CF_3	H		2	CH_3
179	5-CF_3	H		2	H
180	5-CF_3	H		1	CH_3
181	5-CF_3	H		1	H
182	5-CF_3	H		1	CH_3
183	5-CF_3	H		1	H
184	5-CF_3	H		1	CH_3
185	5-CF_3	H		1	H
186	5-CF_3	H		1	CH_3
187	5-CF_3	H		1	CH_3
188	5-CF_3	H		1	CH_3

189	5-CF_3	H		1	H
190	5-CF_3	H		1	CH_3
191	5-CF_3	H		1	H
192	5-CF_3	H		1	CH_3
193	5-CF_3	H		1	H
194	5-Cl	H		2	CH_3
195	5-Cl	H		2	H
196	5-CF_3	H		2	H
197	5-CF_3	H		2	CH_3
198	5-CF_3	H		2	H
199	5-CF_3	H		2	CH_3
200	5-CF_3	H		2	H

225	5-CF_3	H		2	CH_3
226	5-CF_3	H		2	H
227	5-CF_3	H		1	CH_3
228	5-CF_3	H		1	H
296	5-Cl	H		2	CH_3
297	5-Cl	H		2	H
298	5-Cl	H		2	CH_3
299	5-Cl	H		2	H
300	5-Cl	H		1	CH_3
301	5-Cl	H		1	H
302	5-Cl	H		1	CH_3

303	5-Cl	H		1	H
304	5-Cl	H		1	CH_3
305	5-Cl	H		1	H
306	5-Cl	H		1	CH_3
307	5-Cl	H		1	H
312	5-CH_3	H		1	CH_3
313	5-CH_3	H		1	H
314	5-CH_3	H		1	CH_3
315	5-CH_3	H		1	H
318	5-Cl	H		1	H
319	5-Cl	H		1	H
320	5-Cl	H		2	H
321	5-Cl	H		2	CH_3

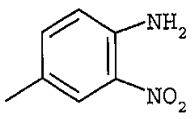
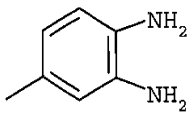
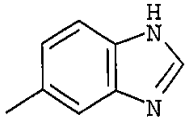
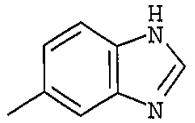
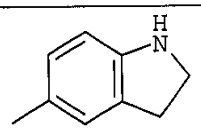
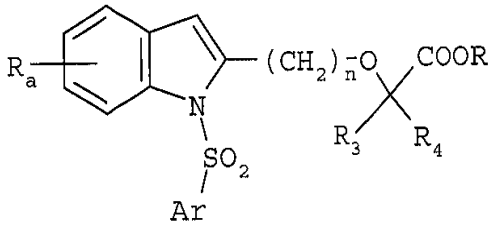
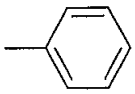
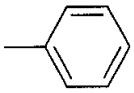
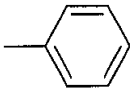
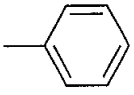
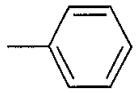
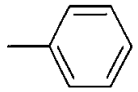
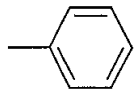
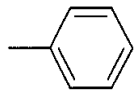
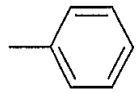
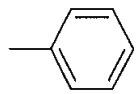
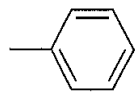
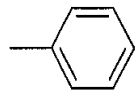
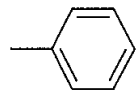
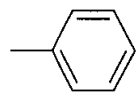
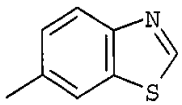
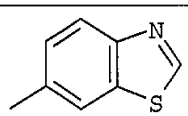
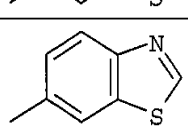
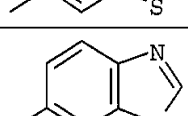
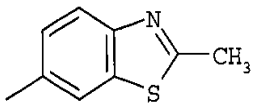
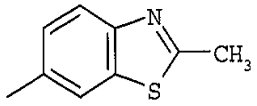
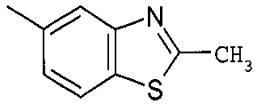
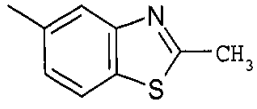
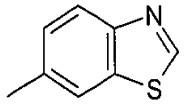
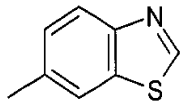
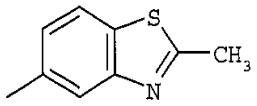
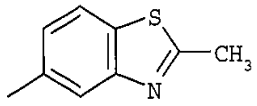
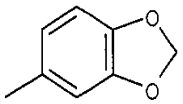
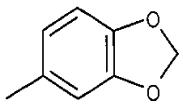
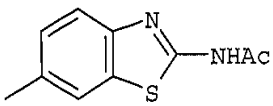
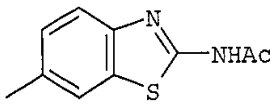
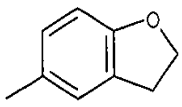
322	5-Cl	H		2	CH_3
323	5-Cl	H		2	CH_3
324	5-Cl	H		2	CH_3
325	5-Cl	H		2	H
326	5-Cl	H		2	H

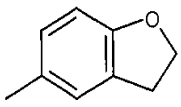
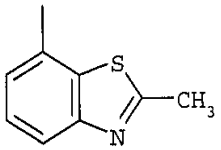
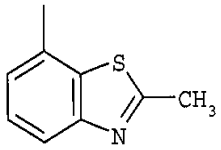
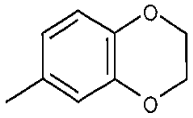
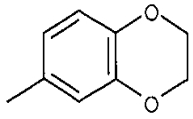
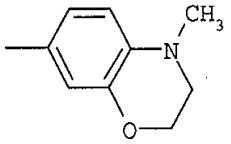
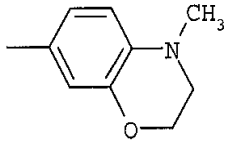
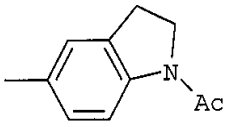
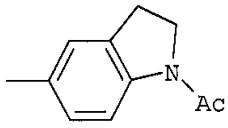
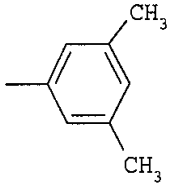
Tabela II

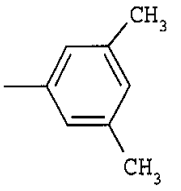
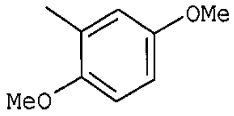
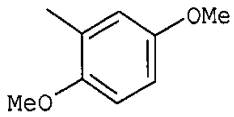
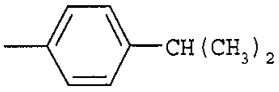
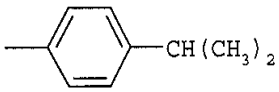
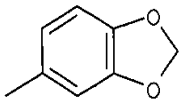
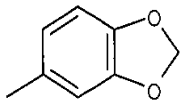
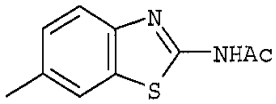
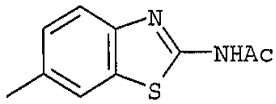
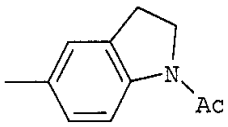
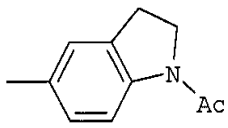
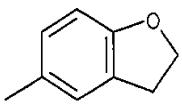


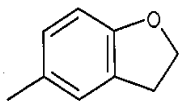
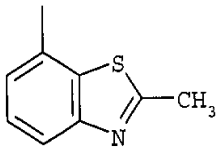
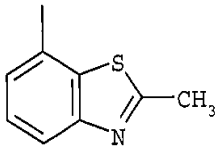
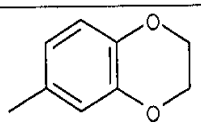
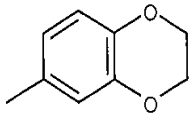
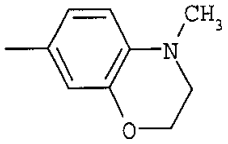
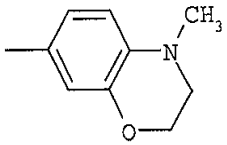
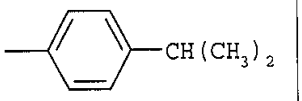
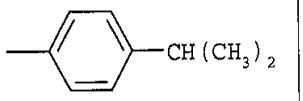
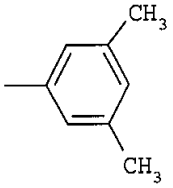
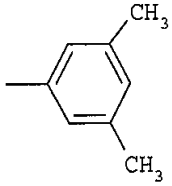
Ex.	R_a	n	R_3	R_4	Ar	R
201	5-Cl	1	CH_3	H		C_2H_5
202	5-Cl	1	CH_3	H		H
203	5-Cl	1	H	H		CH_3
204	5-Cl	1	H	H		H

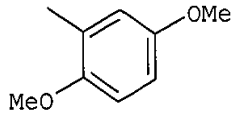
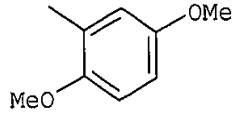
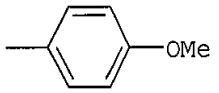
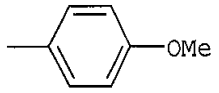
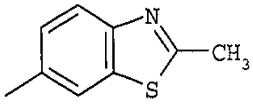
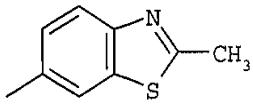
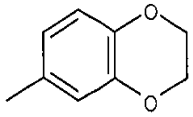
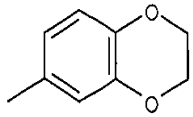
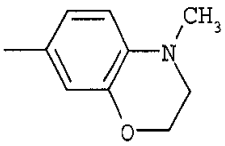
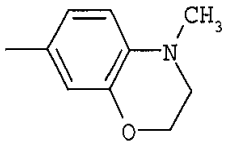
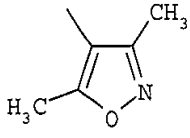
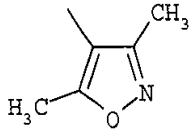
205	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
206	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
207	5-CF_3	1	H	H		CH_3
208	5-CF_3	1	H	H		H
209	5-CF_3	1	CH_3	H		C_2H_5
210	5-CF_3	1	CH_3	H		H
211	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
212	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
213	5-Cl	2	H	H		C_2H_5
214	5-Cl	2	H	H		H
215	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
216	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
217	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
218	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H

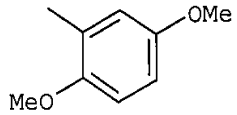
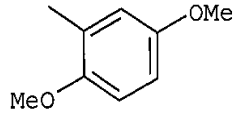
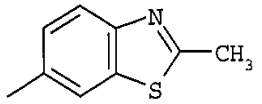
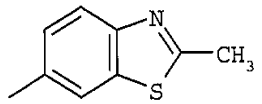
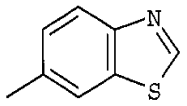
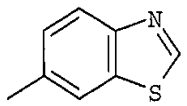
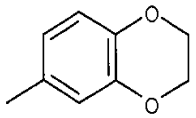
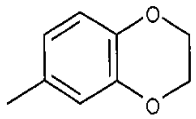
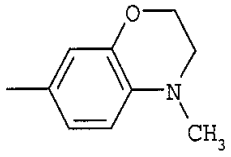
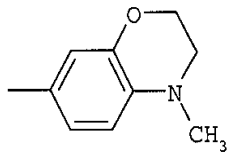
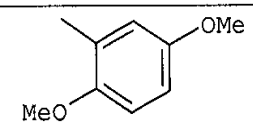
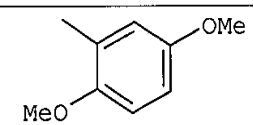
219	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
220	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
221	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
222	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
223	5-Cl	1	CH_3	H		C_2H_5
224	5-Cl	1	CH_3	H		H
229	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
230	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
231	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
232	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
233	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
234	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
235	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3

236	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
237	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
238	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
239	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
240	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
241	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
242	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
243	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
244	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
245	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3

246	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
247	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
248	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
249	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		CH_3
250	5-CF_3	1	CH_3	CH_3		H
251	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
252	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
253	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
254	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
255	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
256	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
257	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3

258	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
259	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
260	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
261	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
262	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
263	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
264	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
265	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
266	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
267	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
268	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H

269	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
270	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
271	5-Cl	1	CH_3	CH_3		CH_3
272	5-Cl	1	CH_3	CH_3		H
273	5-Cl	1	CH_3	H		C_2H_5
274	5-Cl	1	CH_3	H		H
275	5-Cl	1	CH_3	H		C_2H_5
276	5-Cl	1	CH_3	H		H
277	5-Cl	1	CH_3	H		C_2H_5
278	5-Cl	1	CH_3	H		H
279	5-Cl	1	CH_3	H		C_2H_5
280	5-Cl	1	CH_3	H		H

281	5-Cl	1	CH_3	H		C_2H_5
282	5-Cl	1	CH_3	H		H
283	5-CF_3	1	CH_3	H		C_2H_5
284	5-CF_3	1	CH_3	H		H
285	5-CF_3	1	CH_3	H		C_2H_5
286	5-CF_3	1	CH_3	H		H
287	5-CF_3	1	CH_3	H		C_2H_5
288	5-CF_3	1	CH_3	H		H
289	5-CF_3	1	CH_3	H		C_2H_5
290	5-CF_3	1	CH_3	H		H
291	5-CF_3	1	CH_3	H		C_2H_5
292	5-CF_3	1	CH_3	H		H

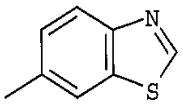
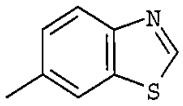
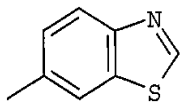
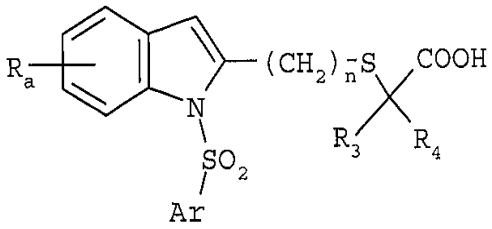
293	5-Cl	1	CH_3 (S)	H		C_2H_5
294	5-Cl	1	CH_3 (S)	H		H
295	5-Cl	1	CH_3 (R)	H		C_2H_5

Tabela III



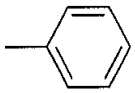
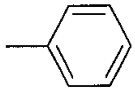
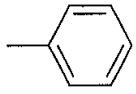
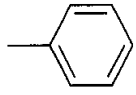
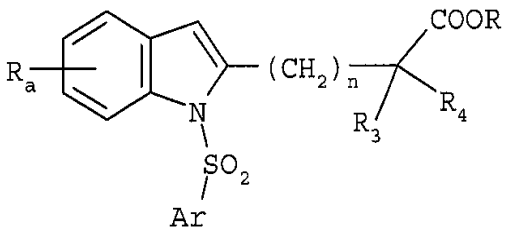
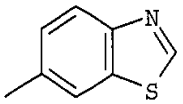
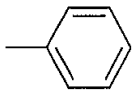
Ex.	R_a	n	R_3	R_4	Ar
308	5-Cl	1	CH_3	CH_3	
309	5-Cl	1	CH_3	H	
310	5-CF_3	1	CH_3	CH_3	
311	5-CF_3	1	CH_3	H	

Tabela IV



Ex.	R_a	n	R_3	R_4	Ar	R
316	5-Cl	2	CH_3	CH_3		H
317	5-Cl	2	CH_3	CH_3		H

Atividade Farmacológica

Os compostos da invenção foram submetidos a testes farmacológicos para que fosse avaliado seu potencial quanto ao tratamento e a prevenção de certas condições patológicas. A primeira etapa foi medir a habilidade dos compostos em se comportar como ativadores de receptores nucleares PPAR.

Um teste de trans-ativação é utilizado como um primeiro teste de identificação. Células Cos-7 são transfectadas com um plasmídeo expressando uma quimera de um receptor PPAR-Gal4 murino ou humano (receptor PPARα-Gal4, PPARδ-Gal14 ou PPARγ-Gal14) e um plasmídeo 5Gal4pGL3 TK Luc reportador. As transfecções são feitas com o auxílio de um agente químico (*Jet PEI*).

As células transfectadas são distribuídas por sobre bandejas de 384 poços e deixadas de lado por 24 horas.

Após 24 horas, o meio de cultivo está alterado. Os produtos do teste são adicionados (concentração final dentre 3.10^{-5} e 3.10^{-10} M) ao meio de cultivo. Após incubação até o dia seguinte, a expressão de luciferase é medida após a adição de "*SteadyGlo*" de acordo com as instruções fornecidas pelo fabricante

(*Promega*).

Ácido fenofíbrico 10^{-5} M (agonista de PPARα), GW501516 (agonista de PPARδ) e rosiglitazona 10^{-6} M (agonista de PPARγ) são utilizados como referências.

Os resultados são expressos como a taxa de indução (número de vezes) comparada com o nível basal em atividade percentual da referência apropriada (referência = 100%). As curvas de efeito-concentração e os valores de Ec_{50} são calculados utilizando-se o software *Assay Explorer (MDL)*.

Em concentrações micro-molares, os compostos de acordo com a invenção possuem uma taxa de indução na faixa de até 154% (PPARα), 127% (PPARδ) e 100% (PPARγ). Alguns compostos de acordo com a invenção possuem uma Ec_{50} abaixo de 50 nM, especialmente o receptor hPPARδ.

Uma segunda série de testes é realizada com os compostos de acordo com a invenção para confirmar as atividades deduzidas a partir de suas afinidades quanto aos receptores anteriormente mencionados. Este teste consiste na medição de oxidação-β em células HuH7 de origem hepática humana e em células C2C12 de origem muscular m)urina após diferenciação em miotubos.

As células são inoculadas em pratos de Petri contendo um poço central. Os produtos são adicionados ao meio de cultivo e incubados por 48 horas em diferentes concentrações. Após incubação por 22 horas, oleato C14-radiomarcado (oleato 1-C14) é adicionado ao meio de cultura. A reação de oxidação-β é parada 2 horas depois pela adição de ácido perclórico 40%.

O CO_2 liberado durante a oxidação do oleato é aprisionado com solução de KOH e então contado.

Cada teste é realizado três vezes.

Os resultados são expressos em variação % com relação aos pratos de controle (pratos sem compostos).

De acordo com este teste, os compostos de acordo com a invenção aumentam a oxidação-β em até 148% a uma concentração de 10 μM em células HuH7. A oxidação-β é também aumentada em 82% na presença, por exemplo, do composto de acordo com o Exemplo 4 utilizado em uma concentração de 100 μM em um teste sobre células C2C12.

Alguns compostos da invenção foram testados em um modelo de camundongo db/db para confirmar seus potenciais como princípios ativos. O protocolo do teste é o seguinte:

Camundongos homozigotos C57BL/Ks-db machos (camundongo db/db), com 11 a 13 semanas de idade ao princípio dos estudos, são divididos em grupos de 9-10 animais. Os produtos são administrados oralmente uma vez por dia por 5 dias. Um grupo de camundongos recebe o veículo apenas (solução de 0,5 ou 1% de metil celulose). Uma amostra de sangue é retirada do *sinus* retro-orbital antes do tratamento e 4 horas após a última engorda.

Após centrifugação, o soro é coletado e os níveis de colesterol, triglicerídeo e glicose são medidos através da utilização de um analisador de multi-parâmetro com kits comerciais.

Os resultados são expressos como variações % no último dia em relação ao grupo de controle.

Como exemplos dos compostos de acordo com a invenção, os seguintes resultados comparativos são obtidos:

Composto	Dose (mg/kg)	Glicose	Triglicerídeos	Colesterol
Fenofibrato	100	-9	-7	+32
Rosiglitazona	3	-41	-52	-30
Ex. 2	30	0	-7	+30
Ex. 4	30	-30	-12	+41
Ex. 155	30	-35	-41	+38
Ex. 163	30	-38	-35	-15
Ex. 202	30	-52	-48	+25

Esses resultados, os quais estão de acordo com as modificações esperadas de ativadores de receptores nucleares PPARα e/ou PPARδ, confirmam o valor dos compostos de acordo com a invenção quanto ao uso como princípios ativos de remédios para a prevenção ou o tratamento de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia e, mais genericamente, quanto ao restabelecimento de parâmetros normais na eventualidade de uma perturbação do metabolismo de lipídeos e carboidratos. Os compostos de acordo com a invenção são úteis

também no tratamento de disfunções endoteliais, doenças inflamatórias ou neuro-degenerações.

A invenção se refere ainda às composições farmacêuticas feitas para a prevenção ou o tratamento das doenças já mencionadas quando elas contiverem ao menos um dos compostos da Fórmula (I) de acordo com a invenção como princípio ativo.

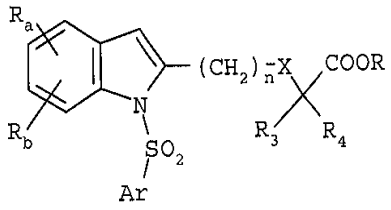
Estas composições farmacêuticas podem ser preparadas de maneira convencional através da utilização de excipientes farmaceuticamente aceitáveis que dêem formas que preferivelmente possam ser administradas oralmente, por ex., tabletes ou cápsulas.

Em termos práticos, caso o composto seja administrado oralmente, a dosagem diária em seres humanos será preferivelmente entre 5 e 500 mg.

REIVINDICAÇÕES

1. Novo composto derivado de indolina, **caracterizado por** ser selecionado a partir de:

i) compostos da fórmula:



(I)

na qual:

- cada R_a e R_b é independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo halogênio, um grupo alquila C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2 ou OR_2 ou um grupo fenil opcionalmente substituído por um grupo alquila C_1-C_4 ou CF_3;
- R_2 é um grupo alquila C_1-C_4 ou CF_3 ou um grupo fenil opcionalmente substituído por um grupo alquila C_1-C_4 ou CF_3;
- cada R_3 e R_4 é independentemente um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_4;
- R é um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_3;
- n = 1, 2 ou 3;
- X é uma ligação simples, um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre; e
- Ar é um anel aromático ou hetero-aromático selecionado dentre os grupos fenil, naftil, quinolinil, isoquinolinil, piridinil, pirazolil, imidazolil, isoxazolil, tiazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, 2,1,3-benzotiadiazolil, 3,4-dihidro-1,4-benzoxazinil, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenil, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidro-2-oxoquinolinil, 3,4-dihidro-2H-benzopiranil, indolil, 2,3-dihidroindolil, benzofuranil, 2,3-dihidrobenzofuranil, 1,3-benzodioxolil, 1,4-benzodioxanil e benzoxazolil, opcionalmente substituídos por um ou mais átomos ou grupos de átomos selecionados dentre os átomos halogênios e os grupos alquila C_1-C_6, fenil, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2, SR_2, NH-COR_2, morfolinil, amino e 4-morfolinosulfonil; e

ii) seus sais farmacologicamente aceitáveis.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ao menos um dos substitutos R_a e R_b não ser um átomo de hidrogênio.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado por** Ar ser um fenil ou um grupo hetero-aromático contendo nitrogênio.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado por** n ser igual a 1 ou 2.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado por** ser utilizado como uma substância farmacologicamente ativa.

6. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado por** ser para a fabricação de uma droga feita para o tratamento de hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, obesidade e diabetes.

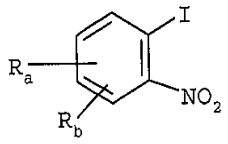
7. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado por** ser para a fabricação de uma droga feita para o tratamento de disfunção endotelial.

8. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado por** ser para a fabricação de uma droga feita para o tratamento de doenças cardiovasculares, doenças inflamatórias e neurodegenerações tais como, por exemplo, o mal de Alzheimer ou o mal de Parkinson.

9. Composição farmacêutica **caracterizada por** conter ao menos um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 como uma substância ativa.

10. Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** compreender as etapas que consistem em:

a) uso da reação de SONOGASHIRA para fazer reagir um composto da fórmula:

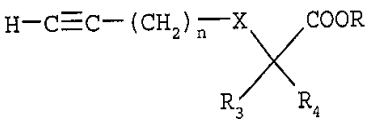


(II)

na qual:

- cada R_a e R_b é independentemente um átomo de hidrogênio, flúor, cloro ou bromo ou um grupo alquila C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2 ou OR_2; e
- R_2 é um grupo alquila C_1-C_4 ou CF_3 ou um grupo fenil opcionalmente substituído por um grupo alquila C_1-C_4 ou CF_3,

com um derivado acetilênico da fórmula:

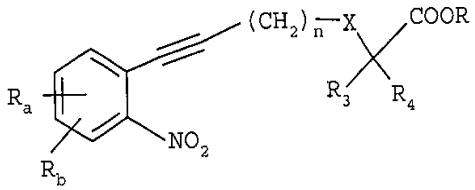


(III)

na qual:

- n = 1, 2 ou 3;
- cada R_3 e R_4 é independentemente um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_4;
- R é um grupo alquila C_1-C_3; e
- X é uma ligação simples, um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre,

na presença de um iodeto cuproso, um catalisador baseado em paládio, por ex., tetrakis-(trifenilfosfina)paládio, e uma base orgânica, em um solvente, a uma temperatura entre 0 e 60°C, por 2 a 24 horas, para dar o composto da fórmula:

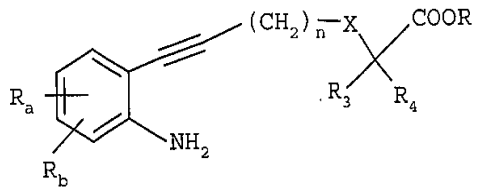


(IV)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4 e R são como definidos nos compostos iniciais;

b) redução do grupo "nitro" portado pelo composto da Fórmula (IV) acima, por ex., através de reação com cloreto de estanho na presença de etanol, em um solvente, a uma temperatura próxima à temperatura ambiente, por 1 a 24 horas, para dar a anilina da fórmula:



(V)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4 e R são como definidos no composto inicial;

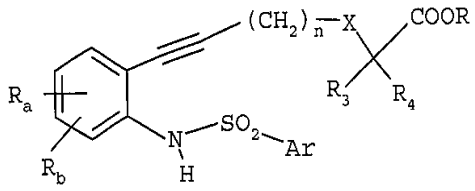
c) reação do composto da Fórmula (V) com um cloreto de arilsulfonil da fórmula:

$$Ar–SO_2–Cl \qquad (VI)$$

na qual:

- Ar é um anel aromático ou hetero-aromático selecionado dentre os grupos fenil, naftil, quinolinil, isoquinolinil, piridinil, pirazolil, imidazolil, isoxazolil, tiazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, 2,1,3-benzotiadiazolil, 3,4-dihidro-1,4-benzoxazinil, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenil, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidro-2-oxoquinolinil, 3,4-dihidro-2H-benzopiranil, indolil, 2,3-dihidroindolil, benzofuranil, 2,3-dihidrobenzofuranil, 1,3-benzodioxolil, 1,4-benzotioxanil e benzoxazolil opcionalmente substituídos por um ou mais átomos ou grupos de átomos selecionados dentre os átomos halogênios e os grupos alquila C_1-C_6, fenil, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2, SR_2, NH-COR_2, morfolinil, amina e 4-morfolinosulfonil,

na presença de piridina, na temperatura ambiente, por 10 a 120 minutos, para dar o composto da Fórmula:

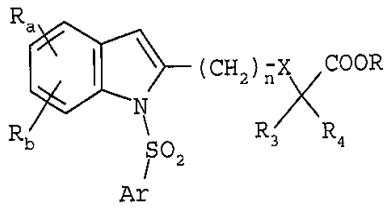


(VII)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R e Ar são como definidos nos compostos iniciais;

d) ciclização do composto da Fórmula (VII), por ex., através de reação com acetato de cobre (II) em um solvente a uma temperatura próxima à temperatura de refluxo do solvente, por 4 a 24 horas, para dar o composto da fórmula:

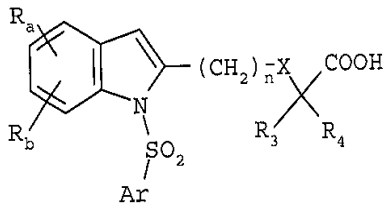


(Ia)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R e Ar são como definidos nos compostos iniciais; e

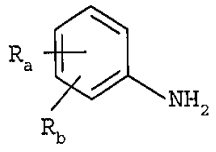
e) caso necessário, a hidrólise do grupo éster do composto da Fórmula (Ia), e então o tratamento do produto com um ácido para dar o composto da Fórmula (I) em sua forma de ácido livre:



(Ib)

11. Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** compreender as etapas que consistem em:

a) realização de uma reação de halogenação, preferivelmente uma iodinação, em uma anilina da fórmula:

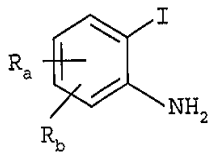


(VIII)

na qual:

- cada R_a e R_b é independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo halogênio, ou um grupo alquila C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2 ou OR_2, e
- R_2 é um grupo alquila C_1-C_4 ou CF_3, ou um grupo fenil opcionalmente substituído por um grupo alquila C_1-C_4 ou CF_3,

com o auxílio de agente de halogenizante, por ex., benziltrimetilamônio dicloroiodato, em um solvente tal como o diclorometano ou o metanol, na temperatura ambiente, por 5 a 24 horas, para dar o composto da fórmula:

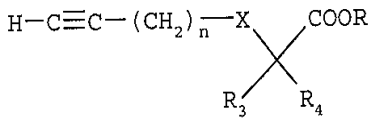


(IX)

na qual:

- R_a e R_b são como definidos nos compostos iniciais;

b) reação do composto da Fórmula (IX) com um derivado acetilênico da fórmula:



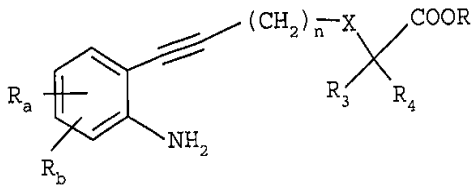
(III)

na qual:

- n = 1, 2 ou 3;
- cada R_3 e R_4 é independentemente um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_4;
- R é um grupo alquila C_1-C_3; e
- X é uma ligação simples, um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre,

sob condições análogas àquelas descritas para a etapa (a) do processo descrito na reivindicação 10,

para dar o composto da fórmula:

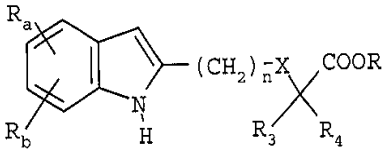


(V)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4 e R são como definidos no composto inicial;

c) ciclização do composto da Fórmula (V) acima, sob condições análogas àquelas descritas para a realização da etapa (d) do processo descrito na reivindicação 10, para dar o composto de indol da fórmula:



(X)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4 e R são como definidos no composto inicial;

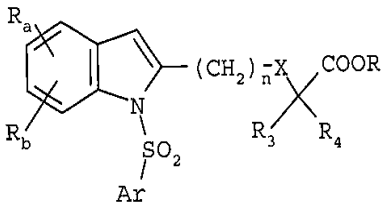
d) reação do composto da Fórmula (X) acima com um cloreto de arilsulfonil da fórmula:

$$Ar–SO_2–Cl \qquad (VI)$$

na qual:

- Ar é um anel aromático ou hetero-aromático selecionado dentre os grupos fenil, naftil, quinolinil, isoquinolinil, piridinil, pirazolil, imidazolil, isoxazolil, tiazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, 2,1,3-benzotiadiazolil, 3,4-dihidro-1,4-benzoxazinil, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenil, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidro-2-oxoquinolinil, 3,4-dihidro-2H-benzopiranil, indolil, 2,3-dihidroindolil, benzofuranil, 2,3-dihidrobenzofuranil, 1,3-benzodioxolil, 1,4-benzodioxanil e benzoxazolil, opcionalmente substituídos com um ou mais átomos ou grupos de átomos selecionados dentre os átomos halogênios e os grupos alquila C_1-C_6, fenil, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2, SR_2, NH-COR_2, morfolinil, amina e 4-morfolinosulfonil,

em um solvente, na temperatura ambiente, por 1 a 12 horas, geralmente após a ativação dos compostos de indol da Fórmula (X) com hidreto de sódio para dar o composto da Fórmula (Ia):

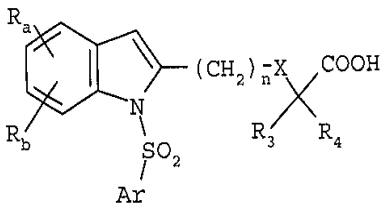


(Ia)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R e Ar são como definidos nos compostos iniciais; e

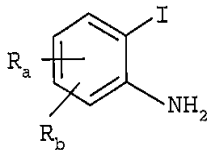
e) caso necessário, a hidrólise do grupo éster do composto da Fórmula (Ia), por ex., através de reação com uma base mineral tal como o hidróxido de sódio ou lítio, de acordo com procedimentos bem conhecidos pelos versados na técnica, e então o tratamento do produto com um ácido para dar o composto da Fórmula (I) em sua forma de ácido livre:



(Ib)

12. Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** compreender as etapas que consistem em:

a) reação do composto da Fórmula (IX):



(IX)

na qual:

- cada R_a e R_b são independentemente um átomo de hidrogênio, flúor, cloro ou bromo, ou um grupo alquila C_1-C_6, CF_3, CN, CO-R_2 ou OR_2; e

- R_2 é um grupo alquila C_1-C_4 ou CF_3, ou um grupo fenil opcionalmente substituído por um grupo alquila C_1-C_4 ou CF_3,

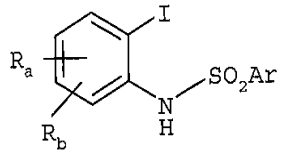
com um cloreto de arilsulfonil da fórmula:

$$Ar–SO_2–Cl \qquad (VI)$$

na qual:

- Ar é um anel aromático ou hetero-aromático selecionado dentre os grupos fenil, naftil, quinolinil, isoquinolinil, piridinil, pirazolil, imidazolil, isoxazolil, tiazolil, benzimidazolil, benzotiazolil, 2,1,3-benzotiadiazolil, 3,4-dihidro-1,4-benzoxazinil, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenil, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinil, 1,2,3,4-tetrahidro-2-oxoquinolinil, 3,4-dihidro-2H-benzopiranil, indolil, 2,3-dihidroindolil, benzofuranil, 2,3-dihidrobenzofuranil, 1,3-benzodioxolil, 1,4-benzodioxanil e benzoxazolil opcionalmente substituídos por um ou mais átomos ou grupos de átomos selecionados dentre os átomos halogênios e os grupos alquila C_1-C_6, fenil, CF_3, CN, CO-R_2, OR_2, SR_2, NH-COR_2, morfolinil, amina e 4-morfolinosulfonil,

em um solvente, na temperatura ambiente, por 1 até 12 horas, para dar o composto da fórmula:

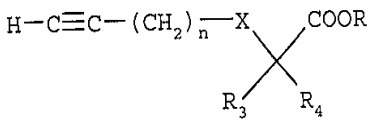


(XI)

na qual:

- R_a, R_b e Ar são como definidos nos compostos iniciais;

b) reação do composto da Fórmula (XI) com um derivado acetilênico da fórmula:



(III)

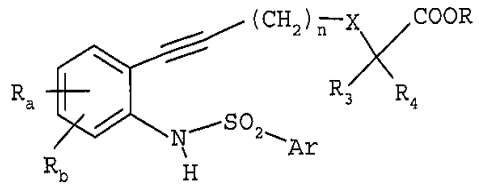
na qual:

- n = 1, 2 ou 3;
- cada R_3 e R_4 é independentemente um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_1-C_4;

- R é um grupo alquila C_1-C_3; e
- X é uma ligação simples, um átomo de oxigênio, ou um átomo de enxofre,

sob condições análogas às descritas para a etapa a) do processo descrito na reivindicação 10,

para dar o composto da fórmula:

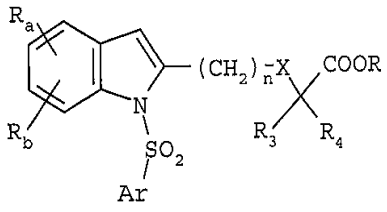


(VII)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4 e Ar são como definidos nos compostos iniciais;

c) ciclização do composto da Fórmula (VII) acima, sob condições análogas àquelas descritas para a realização da etapa (d) do processo descrito na reivindicação 10, para dar o composto de indol da fórmula:

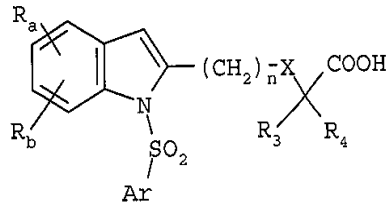


(Ia)

na qual:

- R_a, R_b, n, X, R_3, R_4, R e Ar são como definidos nos compostos iniciais; e

d) caso necessário, a hidrólise do grupo éster do composto da Fórmula (Ia), por ex., por reação com uma base mineral tal como o hidróxido de sódio ou lítio, através de procedimentos bem conhecidos pelos versados na técnica, e então o tratamento do produto com um ácido para dar o composto da Fórmula (Ia) em sua forma de ácido livre:



13. Processo de acordo com a reivindicação 12 para a preparação de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelas duas etapas (b) e (c) serem realizadas em uma única operação.

RESUMO

Pedido de Patente de Invenção para **"NOVOS COMPOSTOS DE INDOLINA".**

A invenção se refere a compostos derivados da indol da fórmula geral (I), como definida nas reivindicações, e aos seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis.

Ela se refere ainda ao processo para a sua preparação, às composições farmacológicas em que eles estão presentes e ao seu uso como substâncias farmacologicamente ativas, especialmente no tratamento de hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, diabetes, disfunção endotelial, doenças cardiovasculares, doenças inflamatórias e doenças neurodegenerativas.