



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

(21) **PI 0710964-4 A2**

(22) Data de Depósito: 26/02/2007  
(43) Data da Publicação: 28/02/2012  
(RPI 2147)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 31/405

**(54) Título:** MÉTODO DE TRATAMENTO DE LESÃO MUSCULAR, PERDA MUSCULAR, DEGENERAÇÃO MUSCULAR, ATROFIA MUSCULAR OU TAXA REDUZIDA DE REPARO MUSCULAR; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; USO DE COMPOSTO NA FABRICAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE LESÃO MUSCULAR, PERDA MUSCULAR, DEGENERAÇÃO MUSCULAR, ATROFIA MUSCULAR OU TAXA REDUZIDA DE REPARO MUSCULAR

**(57) Resumo:** MÉTODO DE TRATAMENTO DE LESÃO MUSCULAR, PERDA MUSCULAR, DEGENERAÇÃO MUSCULAR, ATROFIA MUSCULAR OU TAXA REDUZIDA DE REPARO MUSCULAR; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; E USO DE COMPOSTO NA FABRICAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE LESÃO MUSCULAR, PERDA MUSCULAR, DEGENERAÇÃO MUSCULAR, ATROFIA MUSCULAR OU TAXA REDUZIDA DE REPARO MUSCULAR. Esta invenção descreve novos métodos de tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxas reduzidas de reparo muscular associadas a várias condições, como distrofia muscular, mediante uso de inibidores de PAI-1 de pequena molécula.

**(30) Prioridade Unionista:** 27/02/2006 US 777,521

**(73) Titular(es):** Wyeth

**(72) Inventor(es):** David Leroy Crandall, Geoge Phillip Vlasuk

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

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2007005069 de 26/02/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2007/098278de 30/08/2007

“MÉTODO DE TRATAMENTO DE LESÃO MUSCULAR, PERDA MUSCULAR, DEGENERAÇÃO MUSCULAR, ATROFIA MUSCULAR OU TAXA REDUZIDA DE REPARO MUSCULAR; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; E USO DE COMPOSTO NA FABRICAÇÃO DE UM  
5 MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE LESÃO MUSCULAR, PERDA MUSCULAR, DEGENERAÇÃO MUSCULAR, ATROFIA MUSCULAR OU TAXA REDUZIDA DE REPARO MUSCULAR”

#### REFERÊNCIA A PEDIDO RELACIONADO

Este pedido reivindica os benefícios do  
10 pedido provisório norte-americano nº 60/777.521, depositado em 27 de fevereiro de 2006, que é aqui incorporado por referência em sua inteireza.

#### CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção descreve novos métodos de  
15 tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxas reduzidas de reparo muscular associadas a várias condições, como distrofia muscular, mediante uso de inibidores de PAI-1 de pequena molécula.

#### FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

20 Há atualmente poucos tratamentos para condições musculares prejudiciais, incluindo, por exemplo, lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxas reduzidas de reparo

muscular. Essas condições musculares prejudiciais podem resultar de condições normais de uso ou trauma ou, muito freqüentemente, de estados patológicos crônicos. Um desses estados patológicos crônicos com implicações muito graves e de particular relevância para esta invenção é a distrofia muscular, uma doença genética grave associada a perda muscular que tem formas diversas e separadas. A distrofia muscular de Duchenne (DMD) resulta de mutações na proteína distrofina, que leva, por fima, a uma grave perda de músculo esquelético e morte no início da idade adulto. Cardiomiopatia também é observada em DMD. Entretanto, os mecanismos precisos para a progressão da doença são desconhecidos, e modalidades de tratamento não foram adequadamente desenvolvidas. As perspectivas para sofredores de qualquer distrofia muscular dada estão correlacionados ao grau de gravidade de sua doença. Alguns podem levar uma vida normal e sofrer de sintomas moderados, ao passo que aqueles afligidos por formas mais graves da doença podem enfrentar uma perspectiva consideravelmente mais desanimadora. As modalidades de tratamento típicas incluem exercícios de reabilitação, terapia física e outras. A cirurgia ortopédica corretiva é empregada em alguns casos, e

glicocorticóides podem ser usados para prevenir a perda muscular em DMD, mas a administração crônica desses agentes está associada a uma plethora de efeitos colaterais bem documentados. Evidentemente, há uma  
5 necessidade atual e urgente de novos tratamentos para essa doença debilitante. Esta invenção atenda a essa e a outras finalidades importantes.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Esta invenção apresenta, entre outros,  
10 métodos de tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto de um inibidor de PAI, conforme aqui apresentado, a uma  
15 mamífero necessitado.

A invenção também apresenta, entre outros, composições farmacêuticas utilizáveis no tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular  
20 compreendendo um inibidor de PAI, conforme aqui apresentado, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

A invenção também apresenta, entre outros, usos de compostos e composições farmacêuticas da

presente invenção na fabricação de um medicamento para o tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular.

5                    DESCRIÇÃO DE MODALIDADES ILUSTRATIVAS

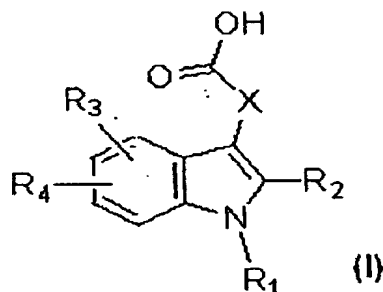
A presente invenção apresenta, entre outros, métodos de tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, compreendendo a  
 10 administração de um inibidor de PAI-1 a um mamífero necessitado.

Em algumas modalidades, os inibidores de PAI-1 utilizáveis nos métodos desta invenção têm um peso molecular de menos de 1.000.

15                    Em alguns aspectos, os inibidores de PAI-1 utilizáveis nos métodos desta invenção estão descritos em    US20060014725,    US20050215626,    US20050119327,  
 US20050119326,    US20050119296,    US20050113439,  
 US20050113438,    US20050113438,    US20050113436,  
 20 US20050113428,    US20050096377,    US20050070592,  
 US20050070587,    US20050070585,    US20050070584,  
 US20040266733,    US20040138283,    US20040122070,  
 US20040116504,    US20040116488,    US20030125371,  
 US20030045560,    US20030032626,    US20030018067    e

US20030013732, que são aqui incorporadas por referência em sua inteireza e para todas as finalidades.

Em alguns aspectos, esta invenção descreve um método de tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, em que o dito método compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou seu sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável, a um mamífero necessitado:



10

em que:

X é uma ligação química,  $-CH_2-$  ou  $-C(O)-$ ;

R<sub>1</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila,  $(-CH_2)_n-C_3$  - C<sub>6</sub> cicloalquila, em que n é um inteiro de 0 a 3, piridinila,  $-CH_2$ -piridinila, fenila ou benzila, os anéis dos grupos cicloalquila, piridinila, fenila e benzila estando opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila,  $-O-C_1$  - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

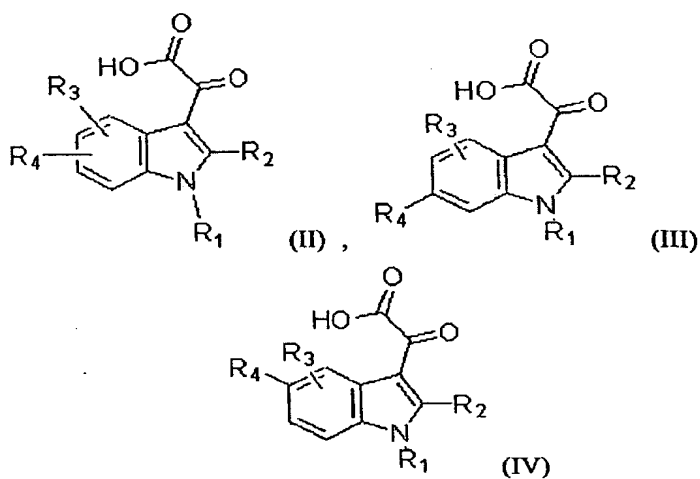
20

R<sub>2</sub> é H, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -CH<sub>2</sub>OH ou CH<sub>2</sub>OAc;

R<sub>3</sub> é H, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalcenila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalcenila, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub> é C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalcenila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalcenila, fenila, benzila, piridinila ou -CH<sub>2</sub>-piridinila, com os anéis desses grupos sendo opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> ou (CO)C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila.

Compostos de fórmula (I) incluem os seguintes compostos ou suas formas sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitáveis, de fórmulas (II), (III) e (IV):



em que:

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  e  $R_4$  são conforme anteriormente definidos para a fórmula (I).

5 Compostos exemplificativos de fórmulas I, II, III e IV incluem aqueles em que:

$R_1$  é  $C_1 - C_8$  alquila,  $(-CH_2)_n - C_3 - C_6$  cicloalquila, em que  $n$  é um inteiro de 0 a 3, piridinila,  $-CH_2$ -piridinila, fenila ou benzila, os  
 10 anéis dos grupos cicloalquila, piridinila, fenila e benzila estando opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_4$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O - C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

15  $R_2$  é H,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2 - C_3 - C_6$  cicloalquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-CH_2OH$  ou  $CH_2OAc$ ;

$R_3$  é H, halogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_6$  alcóxi,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila,  $C_4 - C_6$  cicloalcenila,  $-CH_2-C_4 - C_6$  cicloalcenila,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ; e

5  $R_4$  é fenila substituída por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_4$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$  ou  $(CO)C_1 - C_6$  alquila; ou sua forma sal, solvato ou éster farmacologicamente  
10 aceitável. Em certas modalidades,  $R_4$  está na posição 4, 5 ou 6.

Compostos exemplificativos de fórmulas I, II, III e IV incluem aqueles em que:

$R_1$  é  $C_1 - C_8$  alquila,  $(-CH_2)_n-C_3 - C_6$   
15 cicloalquila, em que  $n$  é um inteiro de 0 a 3 ou benzila, os anéis dos grupos cicloalquila, piridinila, fenila e benzila estando opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_4$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$   
20 perfluoroalquila ou  $C_1 - C_3$  alcóxi;

$R_2$  é H,  $-CH_2OH$  ou  $CH_2OAc$ ;

$R_3$  é H;

$R_4$  é fenila opcionalmente substituída por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1$

- C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquil C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi ou (CO)C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila; ou sua forma sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável. Em certas modalidades, R<sub>4</sub> é fenila substituída por 1 a 3 grupos  
 5 selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquil C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi ou (CO)C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila.

Compostos exemplificativos de fórmulas I, II, III e IV incluem aqueles em que:

10 R<sub>1</sub> é benzila, o grupo benzila estando opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila ou C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi;

R<sub>2</sub> é H;

15 R<sub>3</sub> é H; e

R<sub>4</sub> é fenila opcionalmente substituída por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquil C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi ou (CO)C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila; ou sua forma sal,  
 20 solvato ou éster farmacêuticamente aceitável. Em certas modalidades, R<sub>4</sub> é fenila substituída por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquil C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi ou (CO)C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila.



R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> são independentemente H, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>; ou sua forma sal, solvato ou éster  
 5 farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, pelo menos um de R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> não é H.

Compostos exemplificativos de fórmulas V e VI incluem aqueles em que:

R<sub>1</sub> é benzila, o grupo benzila estando  
 10 opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila ou C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi;

R<sub>2</sub> é H;

R<sub>3</sub> é H; e

15 R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> são independentemente H, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila ou C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi; ou sua forma sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, pelo menos um de R<sub>5</sub>,  
 20 R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> não é H.

Compostos exemplificativos de fórmula I incluem: ácido {1-metil-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

ácido {1-etil-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético; ácido {1-etil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

5 ácido {1-benzil-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético; ácido {1-benzil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

ácido {1-[4-(tert-butil)benzil]-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

10 ácido {1-[4-(tert-butil)benzil]-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

ácido {1-benzil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético; ácido {6-[4-(tert-butil)fenil]-1-metil-1H-indol-3-il} (oxo)acético; ácido [5-(4-acetilfenil)-1-benzil-1H-indol-3-il] (oxo)acético;

15 ácido {1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético; ácido {1-benzil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

ácido {1-benzil-5-[4-(tert-butil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético; ácido [1-benzil-5-(3-cloro-4-

20 fluorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido {1-benzil-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

ácido {1-benzil-7-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

ácido [1-benzil-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-

il](oxo)acético; ácido {1-(4-tert-butilbenzil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

ácido {1-benzil-4-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-benzil-6-(3-clorofenil)-1H-

5 indol-3-il](oxo)acético; ácido {1-benzil-5-[3-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

ácido {1-(4-metilbenzil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-(4-fluorobenzil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-

10 il}(oxo)acético; ácido [1-butil-5-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido [1-butil-5-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido [1-butil-5-(3-metoxifenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido [1-butil-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;

15 ácido {1-butil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(3-metilfenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(3-metoxifenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(4-tert-butilfenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(2-metilfenil)-1H-indol-3-

20

il] (oxo)acético; ácido {1-(2-etilbutil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

ácido {2-[(acetilóxi)metil]-1-(4-metilbenzil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

5 ácido {2-(hidroximetil)-1-(4-metilbenzil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

ácido {2-[(acetilóxi)metil]-1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

ácido {1-benzil-2-(hidroximetil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético; [5-(3-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-indol-3-il]-oxo-

10 acético; ácido [5-(3-clorofenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(3-clorofenil)-1-(3-metilciclopropil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido

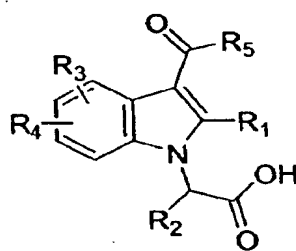
15 [5-(3-clorofenil)-1-(cicloexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(3-metilciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(cicloexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(3-metilciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentilpropil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentil)-1H-indol-3-

20

il](oxo)acético; ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(3-metilciclopentil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(cicloexilmetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentilpropil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ou ácido [5-(4-metoxifenil)-1-(cicloexilmetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ou sua forma sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável.

Métodos de síntese de compostos de fórmula I são apresentados na patente norte-americana nº 7.074.817, aqui incorporada por referência em sua inteireza e para todas as finalidades, e, portanto, não são aqui descritos.

Em alguns aspectos, esta invenção descreve um método de tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, em que o dito método compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (VII) ou seu sal, solvato ou éster farmaceuticamente aceitável, a um mamífero necessitado:



(VII)

em que:

$R_1$  é hidrogênio,  $C_2 - C_6$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila ou  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila, em que os grupos alquila e cicloalquila estão opcionalmente substituídos com halogênio,  $-CN$ ,  $C_1 - C_6$  alcóxi,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

$R_2$  é hidrogênio,  $C_1 - C_8$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila, tienila,  $CH_2$ -tienila, furanila,  $CH_2$ -furanila, oxazoíla,  $CH_2$ -oxazoíla, fenila, benzila,  $CH_2$ -naftila, em que o grupo alquila e os anéis dos grupos cicloalquila, tienila, furanila, oxazoíla, fenila, benzila e naftila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-S-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OCHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CO_2R_6$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

$R_3$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_6$  alcóxi,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

$R_4$  é  $C_3 - C_8$  alquila,  $C_3 - C_6$  alcenila,  $C_3 - C_6$  alcinila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila, tienila, furanila, oxazoíla, fenila, benzo[b]furan-2-ila, benzo[b]tien-2-ila, benzo[1,3]dioxol-5-ila, naftila, em que os grupos alquila e os anéis dos grupos cicloalquila, tienila, furanila, oxazoíla, fenila, benzofuranila, benzotienila e naftila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-S-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OCHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $CH_2CO_2H$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)OR_6$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

$R_5$  é  $C_1 - C_8$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila, piridinila,  $-CH_2$ -piridinila, tienila,  $CH_2$ -tienila, furanila,  $CH_2$ -furanila, oxazoíla,  $CH_2$ -oxazoíla, fenila, benzila, benzo[b]furan-2-ila, benzo[b]tien-2-ila, benzo[1,3]dioxol-5-ila, naftila,  $CH_2$ -naftila, 9H-fluoren-1-ila, 9H-fluoren-4-ila, 9H-fluoren-9-ila, 9-fluorenona-1-ila, 9-fluorenona-2-ila, 9-fluorenona-4-ila,  $CH_2$ -9H-fluoren-9-ila, em que o

grupo alquila e os anéis dos grupos cicloalquila, piridinila, tienila, furanila, oxazoíla, fenila, benzila, benzofuranila, benzotienila, naftila, fluorenila e fluorenona estão opcionalmente

5 substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-S-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi, fenóxi,  $-OCHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CO_2R_6$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ , em que o grupo fenóxi está

10 opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila ou  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila; e

$R_6$  é  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila ou benzila; ou sua forma sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável.

15

Compostos exemplificativos de fórmula VII incluem aqueles em que  $R_1 - R_3$  e  $R_5 - R_6$  são conforme aqui definidos para a fórmula VII, e  $R_4$  é tienila, furanila, oxazoíla, fenila, benzo[b]furan-2-ila, benzo[b]tien-2-ila, benzo[1,3]dioxol-5-ila ou naftila, em que os anéis dos grupos tienila, furanila, oxazoíla, fenila, benzofuranila, benzotienila e naftila estão

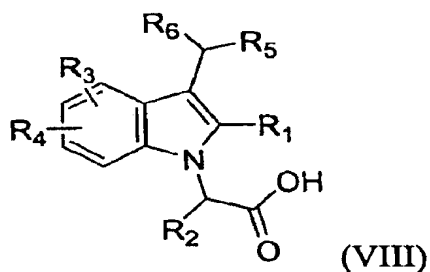
20 opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos

selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -S-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OCHF<sub>2</sub>, -CN, -COOH, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)OR<sub>6</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>.

Compostos exemplificativos de fórmula (VII) incluem: ácido [3-(4-clorobenzoil)-5-(4-clorofenil)-1H-indol-1-il]acético; ácido [3-(benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-indol-1-il]-acético; ácido [3-(4-clorobenzoil)-5-(4-metilfenil)-1H-indol-1-il]-acético; ou sua forma sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável.

Métodos de síntese de compostos de fórmula I são apresentados na publicação norte-americana n° 20040122070, aqui incorporada por referência em sua inteireza e para todas as finalidades, e, portanto, não são aqui descritos.

Em alguns aspectos, esta invenção descreve um método de tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, em que o dito método compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (VIII) ou seu sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável, a um mamífero necessitado:



em que:

$R_1$  é hidrogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila ou  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila, em que os grupos alquila e cicloalquila estão opcionalmente substituídos por halogênio,  $-CN$ ,  $C_1 - C_6$  alcóxi,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

$R_2$  é hidrogênio,  $C_1 - C_8$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila, tienila,  $CH_2$ -tienila, furanila,  $CH_2$ -furanila, oxazoíla,  $CH_2$ -oxazoíla, fenila, benzila ou  $CH_2$ -naftila; em que o grupo alquila e os anéis dos grupos cicloalquila, tienila, furanila, oxazoíla, fenila, benzila e naftila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-S-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OCHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)OR_7$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

$R_3$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_6$  alcóxi,  $C_3 - C_6$  cicloalquila ou  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila;

$R_4$  é  $C_3 - C_8$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila, -  
 5  $CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila, tienila,  $CH_2$ -tienila, furanila, oxazoíla, fenila, benzo[b]furan-2-ila, benzo[b]tien-2-ila, benzo[1,3]dioxol-5-ila ou naftila; em que o grupo alquila e os anéis dos grupos cicloalquila, tienila, furanila, oxazoíla, fenila,  
 10 benzofuranila, benzotienila e naftila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-S-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OCHF_2$ ,  $-C(O)CH_3$ , -  
 15  $C(O)OR_7$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

$R_5$  é  $C_1 - C_8$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila, -  
 $CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila, piridinila,  $-CH_2$ -piridinila, tienila,  $CH_2$ -tienila, furanila,  $CH_2$ -furanila, oxazoíla,  $CH_2$ -oxazoíla, fenila, benzila, benzo[b]furan-2-ila,  
 20 benzo[b]tien-2-ila, benzo[1,3]dioxol-5-ila, naftila,  $CH_2$ -naftila, 9H-fluoren-1-ila, 9H-fluoren-4-ila, 9H-fluoren-9-ila, 9-fluorenona-1-ila, 9-fluorenona-2-ila, 9-fluorenona-4-ila ou  $CH_2$ -9H-fluoren-9-il; em que o grupo alquila e os anéis dos grupos cicloalquila,

piridinila, tienila, furanila, oxazoíla, fenila,  
 benzila, benzofuranila, benzotienila, naftila,  
 fluorenila e fluorenona estão opcionalmente  
 substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de  
 5 halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $C_1 - C_3$   
 perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-S-C_1 -$   
 $C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OCHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  
 $-CH_2CO_2H$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)OR_7$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-$   
 $NH_2$ ,  $-NO_2$  ou fenóxi, o grupo fenóxi também estando  
 10 opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos selecionados  
 de halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila ou  $C_1 - C_3$   
 perfluoroalquila;

$R_6$  é hidrogênio,  $C_1 - C_8$  alquila,  $C_3 - C_6$   
 cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila, piridila,  
 15 tienila,  $CH_2$ -tienila, furanila,  $CH_2$ -furanila, oxazoíla,  
 $CH_2$ -oxazoíla, fenila, benzila, benzo[b]furan-2-ila,  
 benzo[b]tien-2-ila, benzo[1,3]dioxol-5-ila,  $CH_2$ -1-  
 naftila ou  $CH_2$ -2-naftila; em que o grupo alquila e os  
 anéis dos grupos cicloalquila, tienila, furanila,  
 20 oxazoíla, fenila, benzila, benzofuranila, benzotienila  
 e naftila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3  
 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1 -$   
 $C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-S-C_1 -$   
 $C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OCHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-$

COOH,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  ou  $-\text{NO}_2$ ;

ou  $\text{R}_5$  e  $\text{R}_6$  tomados juntos são  $\text{C}_3 - \text{C}_6$   
 cicloalquila, 3-indan-1-ila, 1,2,3,4-tetraidronaftalen-  
 5 1-ila, croman-4-ila, 4H-cromen-4-ila, tiocroman-4-ila,  
 9H-fluoren-9-ila, 9,10-diidroantracem-9-ila, 9H-xanten-  
 9-ila, 9H-tioxanten-9-ila, 6,7,8,9-tetraidro-5H-  
 benzocicloepten-5-ila ou 10,11-diidro-5H-  
 dibenzo[a,d]cicloepten-5-ila, em que esses grupos estão  
 10 opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos  
 selecionados de halogênio,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  alquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$   
 perfluoroalquila,  $-\text{O}-\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila,  $-\text{S}-\text{C}_1 -$   
 $\text{C}_3$  perfluoroalquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  alcóxi,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  ou  $-\text{NO}_2$ ; e

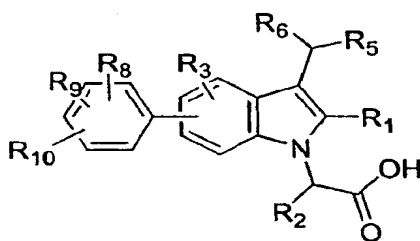
$\text{R}_7$  é  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  alquila,  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila,  $-\text{CH}_2-\text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila ou benzila; ou sua forma sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável.

Compostos exemplificativos de fórmula VIII  
 20 incluem aqueles em que  $\text{R}_1 - \text{R}_3$  e  $\text{R}_5 - \text{R}_7$  são conforme aqui definidos para a fórmula VIII, e:

$\text{R}_4$  é tienila, furanila, oxazoíla, fenila, benzo[b]furan-2-ila, benzo[b]tien-2-ila, benzo[1,3]dioxol-5-ila ou naftila; em que os anéis dos

grupos tienila, furanila, oxazoíla, fenila, benzofuranila, benzotienila e naftila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -S-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OCHF<sub>2</sub>, -CN, -COOH, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -C(O)CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>; ou sua forma sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável.

10 Compostos de fórmula (VIII) incluem os seguintes compostos ou suas formas sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitáveis, de fórmula (IX):



(IX)

em que:

15 R<sub>1</sub> é hidrogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila ou C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, em que os grupos alquila e cicloalquila estão opcionalmente substituídos por halogênio, -CN, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

$R_2$  é hidrogênio,  $C_1 - C_8$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila ou  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila, em que o grupo alquila e os anéis dos grupos cicloalquila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-S-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OCHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)OR_7$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

10  $R_3$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_6$  alcóxi,  $C_3 - C_6$  cicloalquila ou  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila;

$R_5$  é  $C_1 - C_8$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila, fenila, benzila, naftila ou  
 15  $CH_2$ -naftila, em que o grupo alquila e os anéis dos grupos cicloalquila, fenila e benzila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-S-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OCHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)OR_7$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$  ou fenóxi; o grupo fenóxi estando opcionalmente substituído por 1

a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila ou C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila;

R<sub>6</sub> é hidrogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila ou -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, em que o grupo alquila e os anéis dos grupos cicloalquila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -S-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OCHF<sub>2</sub>, -CN, -COOH, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

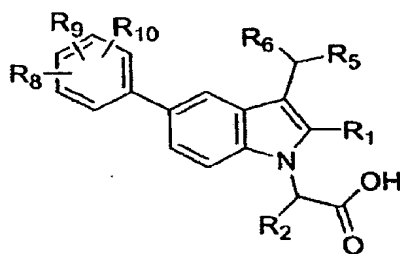
ou R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub> tomados juntos são um grupo C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -S-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OCHF<sub>2</sub>, -CN, -COOH, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

R<sub>7</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila ou benzila; e

R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> são, cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -S-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OCHF<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, -

C(O)OR<sub>7</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>; ou sua forma sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável.

Compostos de fórmula (VIII) incluem os seguintes compostos ou suas formas sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitáveis, de fórmula (X):



(X)

em que:

R<sub>1</sub> é hidrogênio ou C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila;

10 R<sub>2</sub> é hidrogênio ou C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, opcionalmente substituída por halogênio;

R<sub>5</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, fenila, benzila ou tienila, em que o grupo alquila e os anéis dos grupos cicloalquila, 15 fenila, tienila e benzila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -S-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OCHF<sub>2</sub>, -CN, -COOH,

$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  ou  $-\text{NO}_2$ ;

$\text{R}_6$  é hidrogênio ou  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  alquila;

$\text{R}_7$  é  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  alquila,  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila,  $-\text{CH}_2-\text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila ou benzila; e

$\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$  são, cada um independentemente, hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  alquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila,  $-\text{O}-\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila,  $-\text{S}-\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  alcóxi,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  ou  $-\text{NO}_2$ ; ou sua forma sal ou éster farmacêuticamente aceitável.

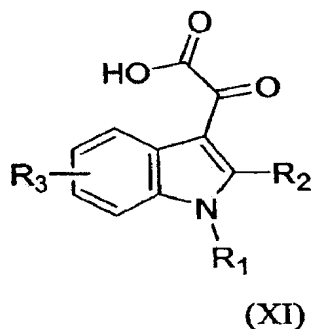
Compostos exemplificativos de fórmula VIII, IX, e X incluem aqueles em que  $\text{R}_5$  é  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  alquila,  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila ou  $-\text{CH}_2-\text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila, em que o grupo alquila e os anéis do grupo cicloalquila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  alquila,  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila,  $-\text{O}-\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila,  $-\text{S}-\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  alcóxi,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$  ou fenóxi; o grupo fenóxi estando opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  alquila ou  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila.

Compostos exemplificativos de fórmula (VIII) incluem: ácido {5-(3-trifluorometoxifenil)-3-[1-(4-trifluorometilfenil)-etil]-indol-1-il}-acético; ácido {3-[3,5-bis(trifluorometil)benzil]-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-1-il}acético; ácido [3-[3,5-bis(trifluorometil)benzil]-5-(2,4-diclorofenil)-1H-indol-1-il]acético; ácido {3-[3,5-bis(trifluorometil)benzil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-1-il}acético; ácido {5-(3-clorofenil)-3-[1-(2-tienil)etil]-1H-indol-1-il}acético; ácido [3-(1-feniletíl)-5-(3-trifluorometil-fenil)-indol-1-il]acético; ácido [3-(1-tiofen-2-il-etil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-indol-1-il]acético; ácido [3-(1-cicloexil-etil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-indol-1-il]acético; ácido [3-(4-isopropil-benzil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-indol-1-il]acético; ácido [5-(2,4-dicloro-fenil)-3-(1,3-dimetil-butíl)-indol-1-il]-acético; ácido [5-(2,4-dicloro-fenil)-3-(1-fenil-etil)-indol-1-il]-acético; ácido [3-(1-cicloexil-etil)-5-(2,4-dicloro-fenil)-indol-1-il]-acético; ácido ou sua forma sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável.

Métodos de síntese de compostos de fórmula VIII são apresentados na US20060178412, aqui

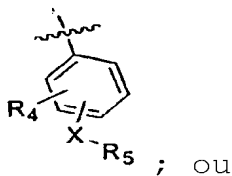
incorporada por referência em sua inteireza e para todas as finalidades, e, portanto, não são aqui descritos.

Em alguns aspectos, esta invenção descreve um método de tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, em que o dito método compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (XI) ou seu sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável, a um mamífero necessitado:



em que:

R<sub>1</sub> é a fração:



R<sub>1</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, benzo[1,3]dioxo-5-ilmetila, cicloalquilalquila, em que a cadeia alquila é C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, heteroarilalquila, em que a cadeia alquila é C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, arilalquila, em que a cadeia alquila é C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, de

- preferência selecionada de benzila, CH<sub>2</sub>-1-naftila, CH<sub>2</sub>-2-naftila, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-fenila ou CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-naftila, em que os grupos alquila, cicloalquila, heteroarila e arila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos
- 5 selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> haloalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalcóxi, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquiltio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquilatio, -OCHF<sub>2</sub>, -CN, -C(O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;
- 10 R<sub>4</sub> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> haloalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalcóxi, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquiltio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquilatio, -OCHF<sub>2</sub>, -CN, -COOH, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -C(O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;
- 15 X é O, S ou NH;
- R<sub>5</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, heteroarila, -CH<sub>2</sub>-heteroarila, fenila ou arilalquila, em que a cadeia alquila é C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, em que
- 20 os anéis dos grupos cicloalquila, heteroarila, fenila e arila estão opcionalmente substituídos por 1 a 5 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> haloalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalcóxi, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquiltio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>

perfluoroalquilatio, heteroarila,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  ou  $-\text{NO}_2$ ;

5  $\text{R}_2$  é hidrogênio,  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  alquila,  $-\text{CH}_2-\text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila ou  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila, em que os grupos alquila e cicloalquila estão opcionalmente substituídos por halogênio,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  alcóxi,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  ou  $-\text{NO}_2$ ;

10  $\text{R}_3$  é hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  alquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  alcenila,  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  alcinila,  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila,  $-\text{CH}_2-\text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila, heteroarila ou fenila, em que os grupos alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, heteroarila e fenila estão opcionalmente substituídos

15 por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  alquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  haloalquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  alcóxi,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalcóxi,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  alquiltio,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquilatio,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  ou  $-\text{NO}_2$ ;

ou  $\text{R}_3$  é a fração X- $\text{R}_6$ ;

$\text{R}_6$  é  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  alquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  alcenila,  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  alcinila,  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila,  $-\text{CH}_2-\text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila, heteroarila, fenila, arilalquila, em que

a cadeia alquila é  $C_1 - C_8$ ,  $CH_2CH_2$ -fenila ou  $CH_2CH_2$ -naftila, em que os grupos alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, heteroarila e arila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de

5 halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-S-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OCHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CO_2R_7$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ; e

$R_7$  é  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila ou  $C_1 - C_8$  arilalquila; ou sua

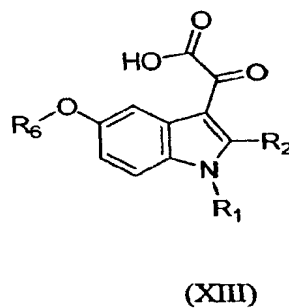
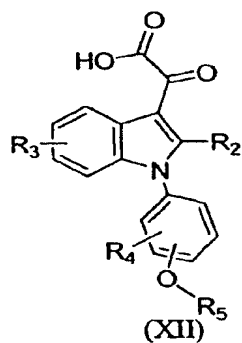
10 forma sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável.

Em certos aspectos,  $R_1$  é  $C_1 - C_8$  alquila, benzo[1,3]dioxo-5-il-metila, cicloalquilalquila em que

15 a cadeia alquila é  $C_1 - C_3$ , heteroarilalquila em que a cadeia alquila é  $C_1 - C_3$ , benzila,  $CH_2$ -1-naftila,  $CH_2$ -2-naftila,  $CH_2CH_2$ -fenila ou  $CH_2CH_2$ -naftila, em que os grupos alquila, cicloalquila, heteroarila, benzila, fenila e naftila estão opcionalmente substituídos por 1

20 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1 - C_3$  haloalquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $C_1 - C_3$  perfluoroalcóxi,  $C_1 - C_3$  alquiltio,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquilatio,  $-OCHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CO_2R_7$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ .

Compostos de fórmula (XI) incluem os seguintes compostos ou suas formas sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitáveis, de fórmula (XII) ou (XIII):



5

em que:

$R_1$  é  $C_1 - C_8$  alquila, benzo[1,3]dioxo-5-il-metila, cicloalquilalquila em que a cadeia alquila é  $C_1 - C_3$ , heteroarilalquila em que a cadeia alquila é  $C_1 - C_3$ , arilalquila em que a cadeia alquila é  $C_1 - C_3$ , de preferência selecionada de benzila,  $CH_2$ -1-naftila,  $CH_2$ -2-naftila,  $CH_2CH_2$ -fenila ou  $CH_2CH_2$ -naftila, em que os grupos alquila, cicloalquila, heteroarila e arila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $S-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OCHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CO_2R_7$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

$R_4$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_1 - C_3$  haloalquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-S-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OCHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CO_2R_7$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

$R_5$  é  $C_1 - C_8$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-$  heteroarila ou arilalquila em que a cadeia alquila é  $C_1 - C_8$ , em que os anéis dos grupos cicloalquila, heteroarila e arila estão opcionalmente substituídos por 1 a 5 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila, heteroarila,  $S-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OCHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CO_2R_7$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

$R_2$  é hidrogênio,  $C_1 - C_6$  alquila ou  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila, em que o grupo alquila está opcionalmente substituído por halogênio,  $-CN$ ,  $C_1 - C_6$  alcóxi,  $-COOH$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CO_2R_7$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

$R_3$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1 - C_8$  alquila,  $C_1 - C_8$  alcenila,  $C_1 - C_8$  alcinila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila, heteroarila ou fenila, em que os grupos alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila,

heteroarila e fenila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -S-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OCHF<sub>2</sub>, -CN, -C(O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

R<sub>6</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alcenila, C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alcinila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, heteroarila, fenila, arilalquila em que a cadeia alquila é C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-fenila ou CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-naftila, em que os grupos alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, heteroarila e arila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, de preferência -OCF<sub>3</sub>, -S-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OCHF<sub>2</sub>, -CN, -C(O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>; e

R<sub>7</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila ou arilalquila em que a cadeia alquila é C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>; ou sua forma sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável.

Compostos exemplificativos de fórmulas (XI), (XII) e (XIII) incluem aqueles em que R<sub>5</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila,

-CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, heteroarila, -CH<sub>2</sub>-heteroarila, fenila ou arilalquila em que a cadeia alquila é C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>, em que os anéis dos grupos cicloalquila, heteroarila, fenila e arila estão

5 opcionalmente substituídos por 1 a 5 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> haloalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalcóxi, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquiltio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquilatio, -OCHF<sub>2</sub>, -CN, -COOH, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -

10 C(O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

Compostos exemplificativos de fórmula (XI) incluem: ácido (1-{4-[(4-cianobenzil)óxi]fenil}-1H-indol-3-il)(oxo)acético; ácido {1-[4-(3-metóxi-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-

15 [4-(3-cloro-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(4-cianobenzilóxi)-fenil]-5-fluoro-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(3,5-dimetóxi-benzilóxi)-fenil]-5-fluoro-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(3-cloro-benzilóxi)-fenil]-5-

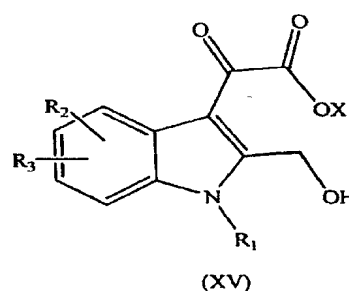
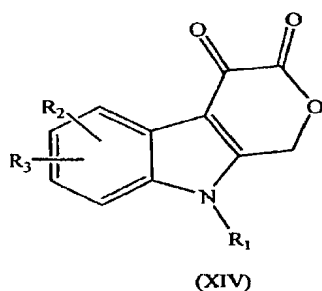
20 metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(2,4-diclorobenzilóxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {5-cloro-1-[3-(4-ciano-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {5-cloro-1-[3-(3,5-dimetóxi-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-

acético; ácido {1-[4-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido [1-(4-{[5-(etoxicarbonil)-2-furil]metóxi}fenil)-5-fluoro-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido {1-[4-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetóxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {5-cloro-1-[3-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido [5-cloro-1-(3-{[5-(etoxicarbonil)-2-furil]metóxi}fenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido 5-cloro-1-[3-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido [1,5-bis-(4-trifluorometóxi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético; ácido [1,5-bis-(4-trifluorometóxi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético; ácido {1-(4-fluorobenzil)-5-[2-(4-fluorofenil)etóxi]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [1-benzil-5-(2-cloro-4-trifluorometil-fenóxi)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido (1-benzil-5-benzilóxi-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido (5-alilóxi-1-ciclobutilmetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido (5-alilóxi-1-fenetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido (5-alilóxi-1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido (5-alilóxi-1-[2-(4-

metoxifenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido  
 (5-alilóxi-1-[2-naftaleno-1-il-etil]-1H-indol-3-il)-  
 oxo-acético; ácido (5-alilóxi-1-[2-(3-  
 trifluorometilfenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;  
 5 ácido (5-alilóxi-1-[2-(4-bromofenil)-etil]-1H-indol-3-  
 il)-oxo-acético; ácido {1-[4-(4-tert-butil-benzilóxi)-  
 fenil]-5-metil-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido {1-[4-  
 (4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-  
 il)-oxo-acético; ácido {5-cloro-1-[3-(4-  
 10 [1,2,3]tiadiazol-4-il-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il)-  
 oxo-acético; ou sua forma sal, solvato ou éster  
 farmacologicamente aceitável.

Métodos de síntese de compostos de fórmula  
 (XI) são apresentados na US20040138283, aqui  
 15 incorporada por referência em sua inteireza e para  
 todas as finalidades, e, portanto, não são aqui  
 descritos.

Em alguns aspectos, esta invenção descreve um  
 método de tratamento de lesão muscular, perda muscular,  
 20 degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida  
 de reparo muscular, em que o dito método compreende a  
 administração de uma quantidade eficaz de um composto  
 de fórmula (XIV) ou (XV), ou seu sal, solvato ou éster  
 farmacologicamente aceitável, a um mamífero necessitado:



em que:

X é hidrogênio, um metal alcalino ou uma fração amina básica;

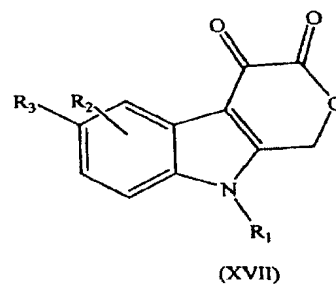
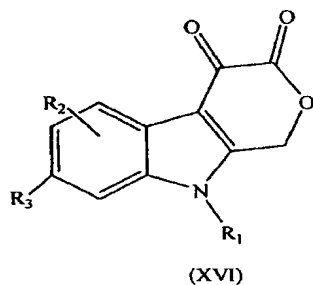
5           R<sub>1</sub> é hidrogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, piridinila, -CH<sub>2</sub>-piridinila, fenila ou benzila, em que os anéis dos grupos cicloalquila, piridinila, fenila e benzila estão  
10           opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

          R<sub>2</sub> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>  
15           cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, hidróxi, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

          R<sub>3</sub> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>  
20           cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, hidróxi, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, fenila, benzila, benzilóxi, piridinila ou -CH<sub>2</sub>-

piridinila, em que os anéis desses grupos estão  
 opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos  
 selecionados de fenila, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> -  
 C<sub>6</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> -  
 5 C<sub>6</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>; ou sua forma sal, solvato  
 ou éster farmacologicamente aceitável.

Compostos de fórmula (XIV) incluem os  
 seguintes compostos ou suas formas sal, solvato ou  
 éster farmacologicamente aceitáveis, de fórmula (XVI) e  
 10 (XVII):



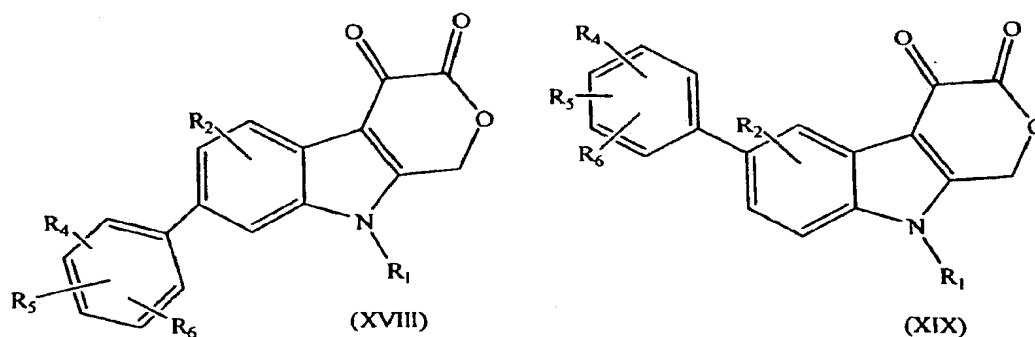
em que:

R<sub>1</sub> é hidrogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>  
 cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, piridinila, -  
 15 CH<sub>2</sub>-piridinila, fenila ou benzila, em que os anéis dos  
 grupos cicloalquila, piridinila, fenila e benzila estão  
 opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos  
 selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>  
 perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>  
 20 alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

$R_2$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_6$  alcóxi,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

$R_3$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_6$  alcóxi,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila, hidróxi,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ , fenila, benzila, benzilóxi, piridinila ou  $-CH_2$ -piridinila, em que os anéis desses grupos estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_1 - C_6$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_6$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_6$  alcóxi,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ; ou sua forma sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável.

Compostos de fórmula (XIV) incluem os seguintes compostos ou suas formas sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitáveis, de fórmula (XVIII) e (XIX):



em que:

R<sub>1</sub> é hidrogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, de preferência C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila ou benzila, em que os anéis dos grupos cicloalquila e benzila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, de preferência -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, hidróxi, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> e R<sub>6</sub> são, cada um independentemente, hidrogênio, fenila, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>; ou sua forma sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável.

Compostos exemplificativos de fórmulas (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII) e (XIX) incluem aqueles em que R<sub>1</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, piridinila, -CH<sub>2</sub>-piridinila, fenila ou benzila, em que os anéis dos grupos cicloalquila, piridinila, fenila e benzila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de

halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> perfluoroalquila, -  
O-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou  
-NO<sub>2</sub>.

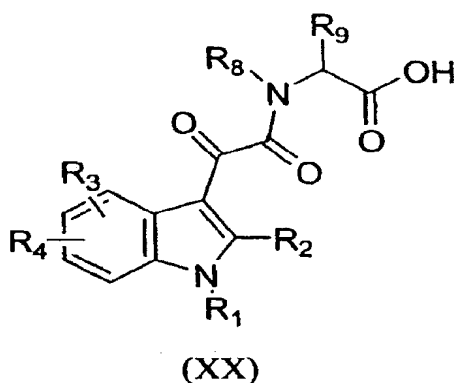
Compostos exemplificativos de fórmula (XV)  
5 incluem aqueles em que o metal alcalino é, por exemplo,  
sódio, potássio, lítio, cálcio, magnésio ou outros, e a  
fração amina básica é, por exemplo, amônia, aminas  
primárias, aminas secundárias, aminas terciárias,  
piridina, aminas aromáticas, benzil aminas e outras.

10 Compostos exemplificativos de fórmulas (XIV)  
e (XV) incluem: 9-(4-metilbenzil)-6-[4-  
(trifluorometóxi)fenil]-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-  
3,4-diona; 9-benzil-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1,9-  
diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 9-(4-metilbenzil)-  
15 6-(3-metilfenil)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,3-  
diona; 9-(4-tert-butilbenzil)-6-(3-metilfenil)-1,9-  
diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 6-(benzilóxi)-9-(4-  
metilbenzil)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 6-  
(benzilóxi)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 6-  
20 (benzilóxi)-9-(4-tert-butilbenzil)-1,9-  
diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 9-(4-tert-  
butilbenzil)-6-hidróxi-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-  
3,4-diona; 9-benzil-6-(4-clorofenil)-1,9-  
diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; ácido [1-benzil-5-

(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido [1-benzil-5-(1,1-bifenil-4-il)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; 9-benzil-6-(3-metilfenil)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 9-benzil-6-(1-1-bifenil-4-il)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; ou sua forma sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável.

Métodos de síntese de compostos de fórmula (XI) são apresentados na US20050113436, aqui incorporada por referência em sua inteireza e para todas as finalidades, e, portanto, não são aqui descritos.

Em alguns aspectos, esta invenção descreve um método de tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, em que o dito método compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (XX) ou seu sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável, a um mamífero necessitado:



em que:

$R_1$  é  $C_1 - C_8$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila, piridinila,  $-CH_2$ -piridinila,  
 5 fenila ou benzila, os anéis dos grupos cicloalquila, piridinila, fenila e benzila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados do grupo que consiste em halogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$   
 10 alcóxi,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , e  $-NO_2$ ;

$R_2$  é hidrogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila ou  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila;

$R_3$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  
 15  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_6$  alcóxi,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

$R_4$  é fenila, benzila, benzilóxi, piridinila ou  $-CH_2$ -piridinila, em que os anéis desses grupos estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos

selecionados do grupo que consiste em halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , e  $-NO_2$ ;

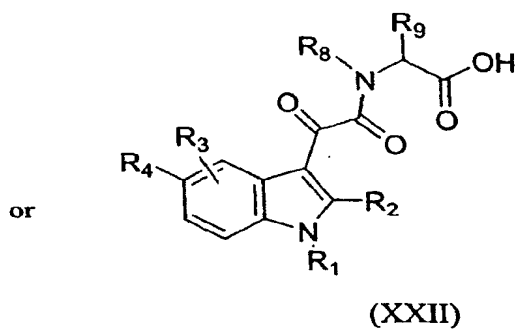
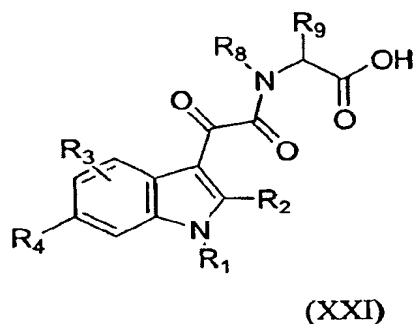
$R_8$  é hidrogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila, arila, arila substituída, alquilarila ou alquilarila substituída; e

$R_9$  é hidrogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_3 - C_6$  alquila ramificada,  $C_1 - C_6$  hidroxialquila, 4-hidroxibenzila, 3-indolilmetileno, 4-imidazolilmetileno,  $H_2NC(=O)CH_2-$ ,  $H_2NC(=O)CH_2CH_2-$ ,  $HO_2CCH_2-$ ,  $HO_2CCH_2CH_2-$ ,  $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $H_2NC(=NH)NHCH_2CH_2CH_2-$  ou, tomado juntamente com  $R_8$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ; ou sua forma sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável.

Compostos exemplificativos de fórmula (XX) incluem aqueles em que  $R_9$  é hidrogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_3 - C_6$  alquila ramificada, 4-hidroxibenzila, 3-indolilmetileno, 4-imidazolilmetileno,  $-CH_3SCH_2CH_2-$ ,  $H_2NC(=O)CH_2-$ ,  $H_2NC(=O)CH_2CH_2-$ ,  $HO_2CCH_2-$ ,  $HO_2CCH_2CH_2-$ ,  $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $H_2NC(=NH)NHCH_2CH_2CH_2-$  ou, tomado juntamente com  $R_8$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ .

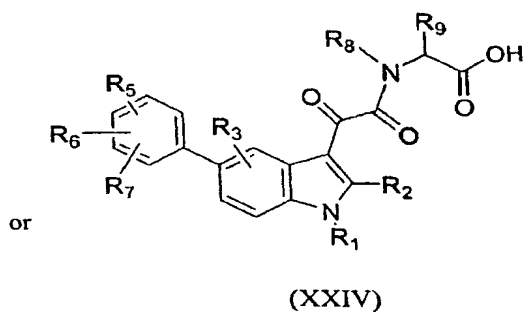
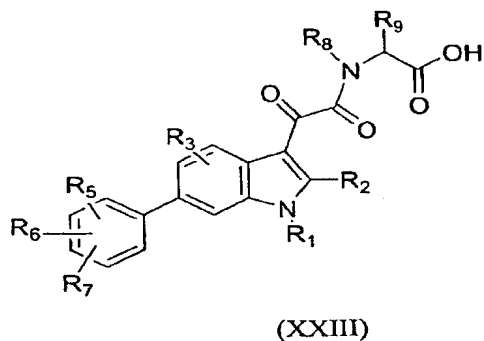
Compostos de fórmula (XX) incluem os seguintes compostos ou suas formas sal, solvato ou

éster farmacêuticamente aceitáveis, de fórmulas (XXI) e (XXII):



em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_8$  e  $R_9$  são conforme aqui definidos para a um composto de fórmula (XX) ou sua forma sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável.

Compostos de fórmula (XX) incluem os seguintes compostos ou suas formas sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitáveis, de fórmulas (XXIII) e (XXIV):



em que:

$R_1$  é  $C_1 - C_8$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $CH_2 - C_3 - C_6$  cicloalquila ou benzila, em que os anéis dos

grupos cicloalquila e benzila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, de preferência -O-CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> é hidrogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila ou C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila;

R<sub>3</sub> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> são, cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

R<sub>8</sub> é hidrogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, arila, arila substituída, alquilarila ou alquilarila substituída;

R<sub>9</sub> é hidrogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> alquila ramificada, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> hidroxialquila, 4-hidroxibenzila, 3-indolilmetileno, 4-imidazolilmetileno, HSCH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>NC(=O)CH<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>NC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,

$\text{H}_2\text{NC}(\text{=NH})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ou, tomado juntamente com  $\text{R}_8$ , -  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ; ou sua forma sal ou éster farmacêuticamente  
 aceitável.

Compostos exemplificativos de fórmulas  
 5 (XXIII) e (XXIV) incluem aqueles em que  $\text{R}_9$  é  
 hidrogênio,  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  alquila,  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  alquila ramificada,  
 4-hidroxibenzila, 3-indolilmetileno, 4-  
 imidazolilmetileno,  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $\text{H}_2\text{NC}(\text{=O})\text{CH}_2-$ ,  
 $\text{H}_2\text{NC}(\text{=O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $\text{HO}_2\text{CCH}_2-$ ,  $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  
 10  $\text{H}_2\text{NC}(\text{=NH})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  ou, tomado juntamente com  $\text{R}_8$ , -  
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

Compostos exemplificativos de fórmula (XX)  
 incluem: ácido {[[1-(4-tert-butilbenzil)-5-(3-  
 metilfenil)-1H-indol-3-il](oxo)acetil]amino}acético;  
 15 ácido 2-[(2-{1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-  
 indol-3-il}-2-oxoacetil)amino]acético; ácido 2-[(2-{1-  
 benzil-5-[3-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}-2-  
 oxoacetil)(metil)amino]acético; ou sua forma sal ou  
 éster farmacêuticamente aceitável.

20 Métodos de síntese de compostos de fórmula XX  
 são apresentados na publicação norte-americana n°  
 20040116504, aqui incorporada por referência em sua  
 inteireza e para todas as finalidades, e, portanto, não  
 são aqui descritos.

A presente invenção apresenta, entre outros, composições farmacêuticas utilizáveis no tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, em que as ditas composições farmacêuticas compreendem um inibidor de PAI-1. Em certos aspectos, os inibidores de PAI-1 utilizáveis nos métodos desta invenção têm um peso molecular de menos de 1.000. Inibidores de PAI-1 exemplificativos incluem aqueles compostos aqui descritos, por exemplo, os compostos de fórmulas (I) - (XXIV) ou suas formas sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitáveis.

A presente invenção apresenta, entre outros, métodos para o tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, em que o dito método compreende a administração de uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de PAI-1 a um mamífero necessitado. Em certos aspectos, os inibidores de PAI-1 utilizáveis nos métodos desta invenção têm um peso molecular de menos de 1.000. Em modalidades exemplificativas da presente invenção, os compostos e composições da presente invenção são usados para aumentar o peso muscular, isto é, peso do músculo

esquelético, em mamíferos necessitados, isto é, em mamíferos com uma condição caracterizada por lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular.

5           Em alguns aspectos, os inibidores de PAI-1 utilizáveis em composições para os métodos desta invenção estão descritos em US20060014725, US20050215626, US20050119327, US20050119326, US20050119296, US20050113439, US20050113438, 10 US20050113438, US20050113436, US20050113428, US20050096377, US20050070592, US20050070587, US20050070585, US20050070584, US20040266733, US20040138283, US20040122070, US20040116504, US20040116488, US20030125371, US20030045560, 15 US20030032626, US20030018067 e US20030013732, que são aqui incorporadas por referência em sua inteireza.

A presente invenção apresenta, entre outros, composições farmacêuticas utilizáveis no tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, 20 atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, em que a dita composição compreende uma quantidade eficaz dos compostos da presente invenção incluindo os compostos de fórmulas (I) - (XXIV) e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Em algumas modalidades, esta invenção descreve uma composição farmacêutica utilizável no tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, em que a dita composição compreende uma quantidade eficaz de fórmula: ácido {1-metil-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

5 ácido {1-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-etil-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

10 ácido {1-etil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-benzil-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

15 ácido {1-benzil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-[4-(tert-butil)benzil]-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

ácido {1-[4-(tert-butil)benzil]-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

20 ácido {1-benzil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {6-[4-(tert-butil)fenil]-1-metil-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido [5-(4-acetilfenil)-1-benzil-1H-indol-3-il}(oxo)acético; ácido {1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

ácido {1-benzil-4-[4-

(trifluorometil) fenil]-1H-indol-3-il} (oxo) acético;  
 ácido {1-benzil-5-[4-(tert-butil) fenil]-1H-indol-3-il} (oxo) acético; ácido [1-benzil-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético; ácido {1-benzil-5-[3,5-bis(trifluorometil) fenil]-1H-indol-3-il} (oxo) acético; ácido {1-benzil-7-[4-(trifluorometóxi) fenil]-1H-indol-3-il} (oxo) acético; ácido [1-benzil-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético; ácido {1-(4-tert-butilbenzil)-5-[4-(trifluorometóxi) fenil]-1H-indol-3-il} (oxo) acético; ácido {1-benzil-4-[4-(trifluorometóxi) fenil]-1H-indol-3-il} (oxo) acético; ácido [1-benzil-6-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético; ácido {1-benzil-5-[3-(trifluorometóxi) fenil]-1H-indol-3-il} (oxo) acético; ácido {1-(4-metilbenzil)-5-[4-(trifluorometóxi) fenil]-1H-indol-3-il} (oxo) acético; ácido {1-(4-fluorobenzil)-5-[4-(trifluorometóxi) fenil]-1H-indol-3-il} (oxo) acético; ácido [1-butil-5-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético; ácido [1-butil-5-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético; ácido [1-butil-5-(3-metoxifenil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético; ácido [1-butil-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético; ácido {1-butil-5-[4-(trifluorometil) fenil]-1H-indol-3-il} (oxo) acético; ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(3-

metilfenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(3-metoxifenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(4-tert-butilfenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(2-metilfenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido {1-(2-etilbutil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético; ácido {2-[(acetilóxi)metil]-1-(4-metilbenzil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético; ácido {2-(hidroximetil)-1-(4-metilbenzil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético; ácido {2-[(acetilóxi)metil]-1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético; ácido {1-benzil-2-(hidroximetil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético; ácido [5-(3-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-indol-3-il]-oxo-acético; ácido [5-(3-clorofenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(3-clorofenil)-1-(3-metilciclopropil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(3-clorofenil)-1-(cicloexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-

(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(3-metilciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(cicloexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentilpropil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(3-metilciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(cicloexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentilpropil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ou ácido [5-(4-metoxifenil)-1-(cicloexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ácido [3-(4-clorobenzoil)-5-(4-clorofenil)-1H-indol-1-il]acético; ácido [3-(benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-indol-1-il]-acético; ácido [3-(4-clorobenzoil)-5-(4-metilfenil)-1H-indol-1-il]-acético; ácido [5-(3-trifluorometoxifenil)-3-[1-(4-trifluorometilfenil)-etil]-indol-1-il]-acético; ácido [3-[3,5-

bis(trifluorometil)benzil]-5-[4-  
 (trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-1-il}acético; ácido  
 [3-[3,5-bis(trifluorometil)benzil]-5-(2,4-  
 diclorofenil)-1H-indol-1-il]acético; ácido {3-[3,5-  
 5 bis(trifluorometil)benzil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]-  
 1H-indol-1-il}acético; ácido {5-(3-clorofenil)-3-[1-(2-  
 tienil)etil]-1H-indol-1-il}acético; ácido [3-(1-  
 feniletil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-indol-1-  
 il]acético; ácido [3-(1-tiofen-2-il-etil)-5-(3-  
 10 trifluorometil-fenil)-indol-1-il]acético; ácido [3-(1-  
 cicloexil-etil)-5-(3-trifluorometil-fenil)-indol-1-  
 il]acético; ácido [3-(4-isopropil-benzil)-5-(3-  
 trifluorometil-fenil)-indol-1-il]acético; ácido [5-  
 (2,4-dicloro-fenil)-3-(1,3-dimetil-butil)-indol-1-il]-  
 15 acético; ácido [5-(2,4-dicloro-fenil)-3-(1-fenil-etil)-  
 indol-1-il]-acético; ácido [3-(1-cicloexil-etil)-5-  
 (2,4-dicloro-fenil)-indol-1-il]-acético; ácido (1-{4-  
 [(4-cianobenzil)óxi]fenil}-1H-indol-3-il)(oxo)acético;  
 ácido {1-[4-(3-metóxi-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-  
 20 oxo-acético; ácido {1-[4-(3-cloro-benzilóxi)-fenil]-1H-  
 indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(4-  
 cianobenzilóxi)-fenil]-5-fluoro-1H-indol-3-il}-oxo-  
 acético; ácido {1-[4-(3,5-dimetóxi-benzilóxi)-fenil]-5-  
 fluoro-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(3-

cloro-benzilóxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-  
 acético; ácido {1-[4-(2,4-diclorobenzilóxi)-fenil]-5-  
 metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {5-cloro-1-[3-  
 (4-ciano-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;  
 5 ácido {5-cloro-1-[3-(3,5-dimetóxi-benzilóxi)-fenil]-1H-  
 indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(2,3,5,6-  
 tetrafluoro-4-trifluorometil-benzilóxi)-fenil]-1H-  
 indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-(2,6-dicloro-  
 piridin-4-ilmetóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;  
 10 ácido [1-(4-{[5-(etoxicarbonil)-2-furil]metóxi}fenil)-  
 5-fluoro-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido {1-[4-(2,6-  
 dicloropiridin-4-ilmetóxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-  
 il}-oxo-acético; ácido {5-cloro-1-[3-(2,3,5,6-  
 tetrafluoro-4-trifluorometil-benzilóxi)-fenil]-1H-  
 15 indol-3-il}-oxo-acético; ácido [5-cloro-1-(3-{[5-  
 (etoxicarbonil)-2-furil]metóxi}fenil)-1H-indol-3-  
 il](oxo)acético; ácido 5-cloro-1-[3-(2,6-dicloro-  
 piridin-4-ilmetóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;  
 ácido [1,5-bis-(4-trifluorometóxi-fenil)-1H-indol-3-  
 20 il]-oxo-acético; ácido [1,5-bis-(4-trifluorometóxi-  
 fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético; ácido {1-(4-  
 fluorobenzil)-5-[2-(4-fluorofenil)etóxi]-1H-indol-3-  
 il}(oxo)acético; ácido [1-benzil-5-(2-cloro-4-  
 trifluorometil-fenóxi)-1H-indol-3-il](oxo)acético;

ácido (1-benzil-5-benzilóxi-1H-indol-3-il)-oxo-acético;  
 ácido (5-alilóxi-1-ciclobutilmetil-1H-indol-3-il)-oxo-  
 acético; ácido (5-alilóxi-1-fenetil-1H-indol-3-il)-oxo-  
 acético; ácido (5-alilóxi-1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-  
 5 1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido (5-alilóxi-1-[2-(4-  
 metoxifenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético; ácido  
 (5-alilóxi-1-[2-naftaleno-1-il-etil]-1H-indol-3-il)-  
 oxo-acético; ácido (5-alilóxi-1-[2-(3-  
 trifluorometilfenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;  
 10 ácido (5-alilóxi-1-[2-(4-bromofenil)-etil]-1H-indol-3-  
 il)-oxo-acético; ácido {1-[4-(4-tert-butil-benzilóxi)-  
 fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético; ácido {1-[4-  
 (4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-  
 il}-oxo-acético; ácido {5-cloro-1-[3-(4-  
 15 [1,2,3]tiadiazol-4-il-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-  
 oxo-acético; 9-(4-metilbenzil)-6-[4-  
 (trifluorometóxi)fenil]-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-  
 3,4-diona; 9-benzil-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1,9-  
 diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 9-(4-metilbenzil)-  
 20 6-(3-metilfenil)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,3-  
 diona; 9-(4-tert-butilbenzil)-6-(3-metilfenil)-1,9-  
 diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 6-(benzilóxi)-9-(4-  
 metilbenzil)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 6-  
 (benzilóxi)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 6-

(benzilóxi)-9-(4-tert-butilbenzil)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 9-(4-tert-butilbenzil)-6-hidróxi-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 9-benzil-6-(4-clorofenil)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; ácido [1-benzil-5-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido [1-benzil-5-(1,1-bifenil-4-il)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ácido 9-benzil-6-(3-metilfenil)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; 9-benzil-6-(1,1-bifenil-4-il)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona; ácido {[1-(4-tert-butilbenzil)-5-(3-metilfenil)-1H-indol-3-il](oxo)acetil]amino}acético; ácido 2-[(2-{1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}-2-oxoacetil)amino]acético; ácido 2-[(2-{1-benzil-5-[3-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}-2-oxoacetil)(metil)amino]acético; ou seu sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável, e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

20 Em algumas modalidades desta invenção, as composições desta invenção estão na forma de um comprimido ou cápsula.

Em algumas modalidades, esta invenção descreve uma composição farmacêutica utilizável no

tratamento de perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, em que a dita perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular é  
5 causada por ou está associada a distrofia muscular.

Em algumas modalidades, esta invenção descreve uma composição farmacêutica utilizável no tratamento de perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular  
10 causada por ou associada a distrofia muscular do tipo de Duchenne, de Becker, distal, ocular, Emery-Dreifuss, facioescapuloumeral, congênita de Fukuyama, membro-cintura, miotônica, oculofaríngea ou recessiva autossômica infantil grave.

15 Usando-se os métodos da presente invenção, um ou mais compostos ou composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administrados concomitantemente com outras terapias conhecidas para tratar um sujeito sofrendo de perda muscular,  
20 degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular. "Administração concomitante" de uma terapia conhecida com uma composição farmacêutica da presente invenção significa a administração do fármaco e da composição farmacêutica em um momento em que tanto

o fármaco conhecido, quanto a composição da presente invenção tenham um efeito terapêutico. Essa administração concomitante pode envolver administração concorrente (isto é, ao mesmo tempo), prévia ou  
5 subsequente da terapia conhecida com relação à administração de um composto da presente invenção. Aqueles versados na técnica não teriam nenhuma dificuldade em determinar o momento, seqüência e dosagens de administração apropriadas para fármacos  
10 particulares e composições da presente invenção. Por exemplo, em algumas modalidades, os compostos desta invenção podem ser usados em combinação com um agente que diminua a eficácia de miostatina endógena para o tratamento de distrofia muscular.

15 Em algumas modalidades, os compostos desta invenção podem ser usados em combinação com um anticorpo contra miostatina para o tratamento de distrofia muscular.

20 Em certas modalidades, os compostos desta invenção podem ser usados em combinação com agentes pró-trombolíticos e fibrinolíticos, que incluem, mas não se limitam a, ativador de plasminogênio tissular, estreptoquinase e ativase para o tratamento de distrofia muscular.

Em algumas modalidades desta invenção, o dito método de tratamento de distrofia muscular também compreende a administração de pelo menos um agente anabolizante, incluindo, por exemplo, um androgênio anabolizante.

Em algumas modalidades desta invenção, o dito método de tratamento de distrofia muscular também compreende a administração de um glicocorticóide.

As formas sal preferidas dos presentes compostos incluem, mas não se limitam a, sais de sódio e sais de potássio. Outras formas sal utilizáveis desses compostos incluem aquelas formadas com bases inorgânicas e orgânicas farmacologicamente aceitáveis conhecidas na técnica. Formas sal preparadas usando-se bases inorgânicas incluem hidróxidos, carbonatos ou bicarbonatos dos metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos terapeuticamente aceitáveis, como sódio, potássio, magnésio, cálcio e outros. Bases orgânicas aceitáveis incluem aminas, como benzilamina, mono-, di- e trialkilaminas, de preferência aquelas com grupos alquila de 1 a 6 átomos de carbono, mais preferivelmente de 1 a 3 átomos de carbono, como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, mono-, di- e trietanolamina.

Também são utilizáveis alquilenos diaminas contendo até 6 átomos de carbono, como hexametilenodiamina; bases saturadas ou insaturadas cíclicas contendo até 6 átomos de carbono, incluindo pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina e seus derivados N-alquila e N-hidroxi-alquila, como N-metil-morfolina e N-(2-hidroxi-etil)-piperidina ou piridina. Sais quaternários também podem ser formados, como formas tetraalquila, formas alquil-alcanol, como formas metil-trietanol ou trimetil-monoetanol, e formas sal de amônio cíclico, como formas sal N-metilpiridínio, N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-morfolínio, N,N-di-metilmorfolínio, N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-morfolínio ou N,N-dimetil-piperidínio. Essas formas sal podem ser preparadas usando-se o(s) composto(s) ácido(s) das fórmulas aqui descritas e procedimentos conhecidos na técnica.

Os compostos usados nos métodos desta invenção podem conter um ou mais centros assimétricos, que podem, portanto, dar origem a isômeros ópticos (enantiômeros) e diastereômeros. A presente invenção inclui esses isômeros ópticos (enantiômeros) e diastereômeros (isômeros geométricos); assim como estereoisômeros R e S enantiomericamente puros racêmicos e resolvidos; assim como outras misturas de

estereoisômeros R e S e seus sais farmacologicamente aceitáveis. Pretende-se que o uso desses compostos cubra a mistura racêmica ou qualquer dos enantiômeros quirais.

5                   Isômeros ópticos podem ser obtidos em forma pura por procedimentos padronizados conhecidos por aqueles versados na técnica e incluem, mas não se limitam a, formação de sal diastereomérico, resolução cinética e síntese assimétrica. Veja, por exemplo,  
10 Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and*  
15 *Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972); todos aqui incorporados por referência em suas inteirezas. Também se deve entender que esta invenção engloba todos os regioisômeros possíveis, e suas misturas, que possam  
20 ser obtidos em forma pura por procedimentos de separação padronizados conhecidos por aqueles versados na técnica, e incluem, mas não se limitam a, cromatografia em coluna, cromatografia de camada fina e cromatografia líquida de alto desempenho.



em que  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  são independentemente selecionados de hidrogênio, alquila de 1 a 10 átomos de carbono, arila de 6 a 14 átomos de carbono, arilalquila de 6 a 14 átomos de carbono, em que o anel arila está  
5 ligado por uma cadeia alquila de 1 a 6 átomos de carbono; heteroarila ou alquileteroarila, em que o anel heteroarila está ligado por uma cadeia alquila de 1 a 6 átomos de carbono.

Entre as formas éster preferidas dos  
10 presentes compostos incluem-se, mas não se limitam a, ésteres  $C_1 - C_6$  alquílicos, ésteres  $C_3 - C_6$  alquílicos ramificados, ésteres benzílicos e outros.

Conforme aqui usado, "arila", empregada isoladamente ou em combinação com outros termos,  
15 refere-se a um grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono com um único anel (por exemplo, fenila) ou múltiplos anéis condensados (fusionados) (por exemplo, naftila ou antrila). Grupos arila preferidos incluem fenila, naftila e outros.

20 Conforme aqui usado, "heteroarila", empregado isoladamente ou em combinação com outros termos, refere-se a um grupo aromático monocíclico ou bicíclico de cerca de 5 a cerca de 14 átomos de carbono e 1 a cerca de 4 heteroátomos selecionados de oxigênio,

nitrogênio e enxofre dentro de pelo menos um anel (se houver mais de um anel). Esses grupos heteroarila podem ter um único anel, como os grupos piridila, pirrolila ou furila, ou múltiplos anéis condensados, como os grupos indolila, indolizínila, benzofuranila ou benzotienila. Heteroarilas preferidas incluem piridila, pirrolila e furil.

A menos que limitado de outra forma pela definição para os presentes grupos arila ou heteroarila, esses grupos podem ser opcionalmente substituídos com 1 a 5 substituintes selecionados do grupo que consiste em acilóxi, hidróxi, acila, alquila de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcenila de 2 a 6 átomos de carbono, alcinila de 2 a 6 átomos de carbono, alquila substituída de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxi substituído de 1 a 6 átomos de carbono, alcenila substituída de 2 a 6 átomos de carbono, alcinila substituída de 2 a 6 átomos de carbono, amino, amino substituído por um ou dois grupos alquila de 1 a 6 átomos de carbono, aminoacila, acilamino, azido, ciano, halo, nitro, tioalcóxi de 1 a 6 átomos de carbono, tioalcóxi substituído de 1 a 6 átomos de carbono e trihalometila. Substituintes nos grupos alquila, alcenila, alcinila, tioalcóxi e alcóxi

acima mencionados incluem os grupos halogênicos, CN, OH e amino. Substituintes preferidos nos presentes grupos arila incluem alquila, alcóxi, halo, ciano, nitro, trihalometila e tioalcóxi.

5                   O termo "alquila", empregado isoladamente ou em combinação com outros termos, refere-se a um grupo hidrocarboneto saturado que pode ser de cadeia linear ou ramificado. Em algumas modalidades, o grupo alquila contém dentro da faixa de carbonos especificada e, em  
10 algumas modalidades, quando não especificado de outra forma, o grupo alquila contém de 1 a 10 átomos de carbono, de preferência de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de frações alquila incluem, mas não se limitam a, grupos químicos como metila, etila, n-propila,  
15 isopropila, n-butila, tert-butila, isobutila, sec-butila; homólogos superiores, como 2-metil-1-butila, n-pentila, 3-pentila, n-hexila, 1,2,2-trimetilpropila e outros.

                  O termo "alcenila", conforme aqui usado, quer  
20 usado isoladamente ou como parte de outro grupo, refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto alifático e inclui, mas não se limita a, cadeias lineares e ramificadas com 2 a cerca de 10 átomos de carbono (a menos que explicitamente especificado de outra forma) e

contendo pelo menos uma dupla ligação. De preferência, a fração alcenila tem 1 ou 2 duplas ligações. De preferência, a fração alcenila tem de cerca de 2 a cerca de 7 átomos de carbono. Essas frações alcenila podem existir nas conformações E ou Z, e os compostos desta invenção incluem ambas as conformações.

O termo "alcinila", conforme aqui usado, quer usado isoladamente ou como parte de outro grupo, refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto alifático e inclui, mas não se limita a, cadeias lineares e ramificadas com 2 a cerca de 10 átomos de carbono (a menos que explicitamente especificado de outra forma) e contendo pelo menos uma tripla ligação. De preferência, a fração alcinila tem de cerca de 2 a cerca de 7 átomos de carbono. Em certas modalidades, a alcinila pode conter mais de uma tripla ligação e, nesses casos, o grupo alcinila tem de conter pelo menos quatro átomos de carbono.

O termo "perfluoroalquila", conforme aqui usado, quer usado isoladamente ou como parte de outro grupo, refere-se a um hidrocarboneto alifático saturado com 1 a 6 átomos de carbono e dois ou mais átomos de flúor e inclui, mas não se limita a, cadeias lineares ou ramificadas, como  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$  e  $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ .

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

Conforme aqui usado, o termo "cicloalquila", empregado isoladamente ou em combinação com outros 5 termos, refere-se a uma fração hidrocarboneto cíclico não aromático. Grupos cicloalquila podem ser caracterizados como possuindo uma faixa de átomos de carbono conforme especificada, e um ou mais átomos de carbono da estrutura principal do grupo cicloalquila 10 podem estar ligados por uma dupla ligação a um átomo de oxigênio. Grupos cicloalquila têm de cerca de 3 a cerca de 20 átomos de carbono, de preferência de 3 a cerca de 6 átomos de carbono. Grupos cicloalquila exemplificativos incluem ciclopropila, ciclobutila, 15 ciclopentila, ciclohexanona e cicloexila.

Conforme aqui usado, o termo "cicloalcenila", refere-se a uma fração hidrocarboneto cíclica não aormática contendo 1 ou mais duplas ligações dentro da estrutura principal da fração cicloalceno. Grupos 20 cicloalcenila podem ser caracterizados como possuindo uma faixa de átomos de carbono conforme especificada, e um ou mais átomos de carbono da estrutura principal do grupo cicloalcenila podem estar ligados em dupla ligação a um oxigênio.

O termo "acila", empregado isoladamente ou em combinação com outros termos, é aqui definido como, a menos que mencionado de outra forma, uma fração hidrocarboneto monovalente alquila, arilalquila, heteroarilalquila, de cadeia linear ( $C_2 - C_{10}$ ) ou ramificada ( $C_4 - C_{11}$ ); em que o átomo de carbono covalentemente ligado à estrutura química definida está oxidado no estado de oxidação de carbonila. Essas frações hidrocarboneto podem ser mono- ou poliinsaturadas e podem existir nas configurações E ou Z. Exemplos de frações acila incluem, mas não se limitam a, grupos químicos como acetila, propionila, butirila, 3,3-dimetilbutirila, trifluoroacetila, pivaloíla, hexanoíla, hexenoíla, decanoíla, benzoíla, nicotinila, isonicotinilae homólogos, isômeros e outros.

Compostos exemplificativos desta invenção são ativos como inibidores de PAI-1. Na inibição de PAI-1, os compostos podem aumentar eficazmente a quantidade de plasminogênio, plasmina e, portanto, intensificar a fibrinólise. Embora não desejando ficar limitado a uma teoria, acredita-se que os compostos desta invenção previnam a perda muscular e facilitem o reparo de lesão muscular mediante inibição do inibidor de ativador de

plasminogênio 1. Ao fazer isso, níveis aumentados de plasminogênio ficam disponíveis, gerando, por sua vez, níveis aumentados de plasmina. Esses níveis aumentados de plasmina podem aumentar os processos de cicatrização muscular mediante depuração de coágulos de fibrina, permitindo, dessa forma, a migração de células para o sítio de lesão muscular e uma correspondente taxa aumentada de reparo muscular. Compostos exemplificativos desta invenção têm ampla aplicabilidade em condições associadas a lesão, perda, degeneração, atrofia ou taxa de reparo reduzida de músculos. Essas condições podem se originar como resultado de outras condições, por exemplo, diabetes, hiperglicemia, doenças neuromotoras, síndrome do túnel carpal, infecção crônica, tuberculose, doença de Addison, atrofia muscular espinhal adulta, anorexia nervosa, dermatomiosite, miosite de corpúsculo de inclusão, incontinência pigmentar, neuralgia intercoastal, artrite reumatóide juvenil, doença de Legg-Calvé-Perthes, neuropatia motora multifocal, síndrome nefrítica, osteogênese imperfeita, síndrome pós-pólio, atrofia muscular espinhal, lesão de nervos, neuropatia, neuropatia diabética, neuropatia alcoólica e distrofia muscular.

Compostos exemplificativos desta invenção são úteis para o tratamento de perda muscular que ocorre por imobilidade e repouso em leito. Compostos exemplificativos desta invenção são úteis no tratamento de lesão a tecido muscular, em que essa lesão possa ser lesão normal ou lesão traumática. A lesão normal pode ocorrer por exercícios físicos e movimentos de rotina. A lesão traumática pode ocorrer quando os músculos são cortados, estirados ou de outra forma lesados de maneira violenta ou súbita.

Distrofia muscular, conforme aqui citado, refere-se às várias formas de distrofia muscular, incluindo de Duchenne, de Becker, distal, congênita, ocular, distal, de Emery-Dreifuss, facioescapuloumeral, congênita de Fukuyama, de membro-cintura, miotônica, oculofaríngea e recessiva autossômica infantil grave.

Métodos para o tratamento, inibição, prevenção ou profilaxia em um mamífero de cada uma dessas condições ou doenças relacionadas, assim como de qualquer uma e todas associadas a distrofia muscular são parte da presente invenção. Cada método compreende a administração a um mamífero necessitado de uma quantidade farmacêutica ou terapeuticamente eficaz de um composto desta invenção ou sua forma sal ou éster ou

solvato farmacêuticamente aceitável. O termo "tratar" se refere a qualquer indício de sucesso no tratamento ou melhora ou prevenção de uma doença, incluindo qualquer parâmetro objetivo ou subjetivo, como redução; 5 remissão; diminuição de sintomas ou tornar a condição patológica mais tolerável para o paciente; retardamento da taxa de degeneração ou declínio; ou tornar o ponto final da degeneração menos debilitante. O tratamento ou melhora dos sintomas pode se basear em parâmetros 10 objetivos ou subjetivos. Portanto, o termo "tratar" inclui a administração dos compostos ou agentes da presente invenção prevenir ou retardar, para aliviar, ou para interromper ou inibir o desenvolvimento dos sintomas ou condições associados à doença. O termo 15 "efeito terapêutico" se refere à redução, eliminação ou prevenção da doença, sintomas da doença ou efeitos colaterais da doença no sujeito.

Para fins desta invenção, o termo "excipiente farmacêuticamente aceitável" inclui qualquer substância 20 farmacêuticamente aceitável além da substância medicamentosa (um composto de uma das fórmulas desta invenção), incluindo diluentes, cargas e agentes de volume, aglutinantes e adesivos, propelentes, desintegrantes, lubrificantes e agentes de

deslizamento, corantes, sabores, agentes de revestimento, agentes de polimento, fragrâncias, agentes adoçantes, polímeros e ceras.

Em algumas modalidades desta invenção, a dita  
5 lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular é causada por ou está associada a diabetes, hiperglicemia, doenças neuromotoras, síndrome do túnel carpal, infecção crônica, tuberculose, doença de  
10 Addison, atrofia muscular espinhal adulta, anorexia nervosa, dermatomiosite, miosite de corpúsculo de inclusão, incontinência pigmentar, neuralgia intercoastal, artrite reumatóide juvenil, doença de Legg-Calvé-Perthes, neuropatia motora multifocal,  
15 síndrome nefrítica, osteogênese imperfeita, síndrome pós-pólio, atrofia muscular espinhal, lesão de nervos, neuropatia, neuropatia diabética ou neuropatia alcoólica.

Em algumas modalidades desta invenção, a dita  
20 lesão muscular está associada a uso ou exercício muscular normal.

Em algumas modalidades desta invenção, a dita lesão muscular está associada a lesão traumática a músculos.

Em algumas modalidades desta invenção, a dita perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular é causada por ou está associada a distrofia muscular.

5           Em algumas modalidades desta invenção, a dita distrofia muscular é de Duchenne, de Becker, distal, ocular, de Emery-Dreifuss, facioescapuloumeral, congênita de Fukuyama, de membro-cintura, miotônica, oculofaríngea ou recessiva autossômica infantil grave.

10           Em algumas modalidades desta invenção, a dita distrofia muscular é de Duchenne.

          Esta invenção apresenta composições farmacêuticas para uso nos métodos desta invenção, compreendendo uma quantidade farmacêutica ou  
15           terapeuticamente eficaz de um composto desta invenção ou sua forma sal ou éster ou solvato farmacêuticamente aceitável, isoladamente ou em combinação com um ou mais veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis (isto é, materiais farmacêuticamente aceitáveis sem  
20           nenhum efeito farmacológico significativo próprio). Deve-se entender que uma quantidade farmacêutica ou therapeuticamente eficaz de um composto aqui se refere a uma quantidade do composto em questão que iniba suficientemente o inibidor de serina protease PAI-1 no

mamífero necessitado em grau suficiente para proporcionar uma melhora desejável na condição em questão ou proporcionar uma inibição suficiente do inibidor de serina protease PAI-1 para prevenir, inibir 5 ou limiar o surgimento da base fisiológica da doença ou condição em questão.

A dosagem precisa a ser empregada depende de vários fatores, incluindo o hospedeiro, se em medicina veterinária ou medicina humana, a natureza e a 10 gravidade da condição que está sendo tratada, o modo de administração e a substância ativa particular empregada. Os compostos podem ser administrados por qualquer via convencional, em particular enteral, de preferência oral na forma de comprimidos ou cápsulas. 15 Os compostos administrados podem estar em forma livre ou forma de sal farmacologicamente aceitável, quando apropriado, para uso como uma substância farmacêutica, particularmente para uso em condições musculares. Essas medidas retardarão a taxa de progresso do estado 20 patológico e auxiliarão o corpo a reverter a direção do processo de maneira natural.

Qualquer veículo adequado conhecido na técnica pode ser usado para preparar as composições farmacêuticas. Nessa composição, o veículo pode ser um

sólido, líquido ou mistura de um sólido e um líquido. Composições sólidas incluem pós, comprimidos e cápsulas. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que também ajam como um agente de sabor, 5 lubrificante, solubilizador, agente de suspensão, aglutinante ou desintegrante de comprimido. Em pós, o veículo é um sólido finamente dividido que esteja em mistura com o ingrediente ativo finamente dividido. Em comprimidos, o ingrediente ativo é misturado com um 10 veículo com as propriedades aglutinantes necessárias, em proporções adequadas, e compactado no formato e tamanho desejados. Veículos sólidos adequados são carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, 15 tragacanto, metil celulose, hidroximetil celulose, carboximetil celulose sódica, uma cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau e outros. Materiais de encapsulação também podem ser empregados com os compostos desta invenção, e o termo "composição" 20 pretende incluir o ingrediente ativo em combinação com um material de encapsulação como uma formulação, com ou sem outros veículos. Sachês também podem ser usados na distribuição dos medicamentos desta invenção.

Composições líquidas estéreis incluem soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixires. Os compostos desta invenção podem ser dissolvidos ou postos em suspensão no veículo farmacêuticamente aceitável, como água, solvente orgânico estéril ou uma mistura de ambos. De preferência, o veículo líquido é um adequado para injeção parental. Quando os compostos são suficientemente solúveis, podem ser dissolvidos diretamente em salina normal com ou sem o uso de solventes orgânicos adequados, como propileno glicol ou polietileno glicol. Caso desejado, dispersões dos compostos finamente divididos podem ser preparadas em amido aquoso ou solução de carboximetil celulose sólida ou em um óleo adequado, como óleo de amendoim.

15 Composições farmacêuticas líquidas, que são soluções ou suspensões estéreis, podem ser utilizadas por injeção intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea. Em muitos casos, pode-se usar uma forma de composição líquida, em vez do método de administração oral sólida preferida.

20 É preferível preparar formas de dosagem unitária dos compostos para regimes de administração padronizados. Dessa maneira, a composição pode ser prontamente subdividida em doses menores, conforme orientação do médico. Por exemplo, dosagens unitárias

podem ser preparadas em pós embalados, frascos ou  
ampolas e, de preferência, em forma de cápsula ou  
comprimido. O composto ativo presente nessas formas de  
dosagem unitária da composição podem estar presentes em  
5 uma quantidade de cerca de um grama a cerca de quinze  
gramas ou mais, para administração única ou múltiplas  
vezes ao dia, de acordo com a necessidade particular do  
paciente. A dose diária de composto ativo variará  
dependendo da via de administração, do tamanho, idade e  
10 sexo do paciente, da gravidade do estado patológico e  
da resposta à terapia, conforme acompanhada por análise  
sangüínea e pela taxa de recuperação de pacientes. Com  
o início do regime de tratamento com uma dose diária  
mínima de cerca de um grama, os níveis sangüíneos de  
15 PAI-1 e a análise de alívio sintomático dos pacientes  
podem ser usados para determinar se uma dose maior está  
indicada. Com base nos dados apresentados abaixo, a  
dose diária projetada tanto para uso humano, quanto  
veterinário será de cerca de 5 a cerca de 200  
20 miligramas/quilograma por dia e, mais comumente de  
cerca de 10 a cerca de 50 miligramas/quilograma por  
dia.

A capacidade dos compostos desta invenção de  
acelerar a recuperação muscular pode ser examinada em

vários modelos animais. Um modelo útil para a demonstração da atividade é o modelo de camundongo apresentado em *Am. J. Physiol Cell Physiol.* 289: C217-C223, 2005, aqui incorporado por referência em sua

5 inteireza. Resumidamente, nesse modelo, camundongos C57BL/6 (tipo selvagem) são anestesiados, e a força isométrica máxima *in situ* pré-lesão do músculo EDL é medida (*Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 286: C713-C722, 2004, aqui incorporado por referência em sua

10 inteireza). Cardiotoxina (Calbiochem, San Diego, Califórnia) é injetada no EDL em três localizações. Após as injeções, a pele é fechada, e o procedimento é repetido no músculo contralateral. Depois da recuperação, os camundongos são submetidos a uma

15 avaliação de força muscular a intervalos predeterminados. Um grupo de animais serve de grupo de controle, e um grupo de animais é tratado com um composto conforme descrito nesta invenção. O composto pode ser dosado por via oral, IP ou subcutânea, conforme

20 desejado. Múltiplos grupos tratados podem ser usados para avaliar as relações de dose e resposta, caso desejado. Compostos exemplificativos dos métodos aqui descritos demonstram a capacidade de acelerar um retorno à força muscular normal pré-lesão versus

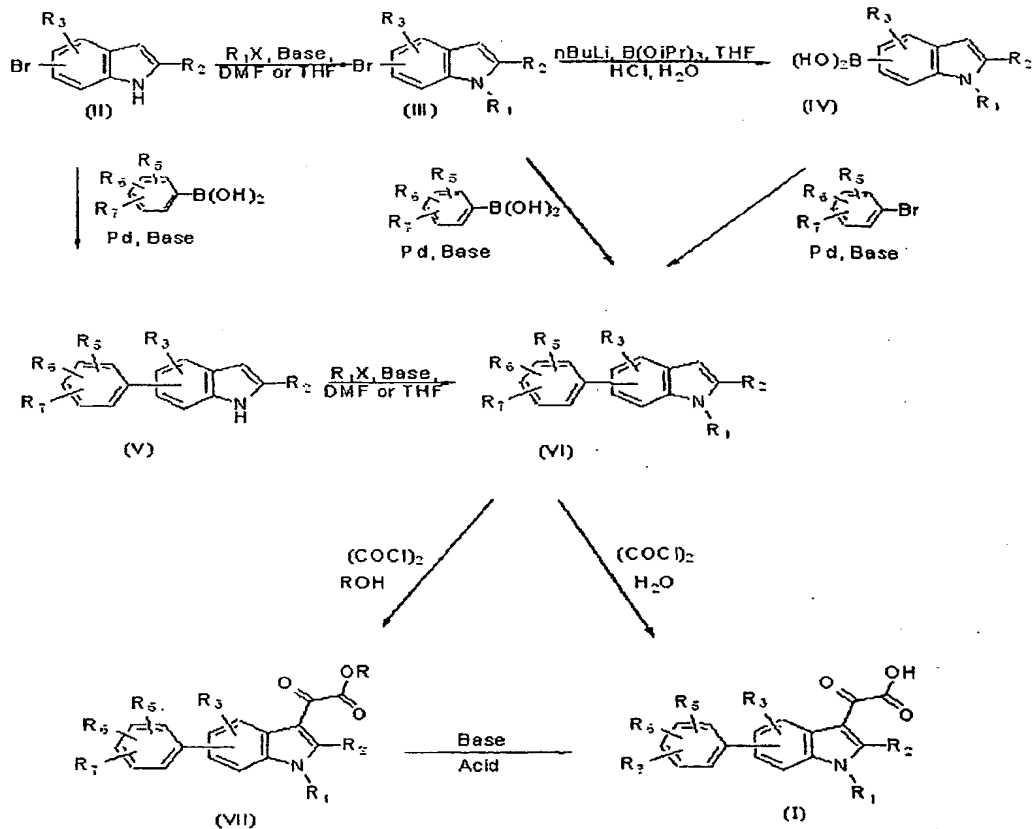
aqueles no grupo de controle. Provas adicionais dos efeitos salutares dos compostos podem ser obtidas, por exemplo, por exame morfológico do tecido muscular lesado, incluindo a coloração de criossecções de animais tratados e de controle e a comparação da área lesada com a não lesada.

Compostos desta invenção também podem ser avaliados em camundongos mdx (veja, por exemplo, *Ann Neurol* 2002; 52:832-836, aqui incorporado por referência em sua inteireza). Resumidamente, camundongos mdx contêm uma mutação sem sentido no gene para distrofina, resultando na ausência da proteína da necrose de fibra muscular e do sarcolema. Grupos de camundngons mdx representando um grupo de controle e grupos de animais tratados com compostos desta invenção são comparados durante um período de tempo predeterminado. Em particular, em períodos de tempo predeterminados, comparam-se os pesos dos músculos dos animais e a força de agarramento (veja, mais uma vez, *Ann Neurol* 2002; 52:832-836). Depois de sacrificar os animais em momentos predeterminados, fazem-se medições do peso do músculo, diâmetro da fibra muscular e histopatologia muscular, e o teor de hidroxiprolina dos diafragmas dos animais pode ser medido e comparado

entre os grupos tratados e de controle. Compostos preferidos para uso nos métodos desta invenção são aqueles que afetam positivamente um ou mais dos parâmetros musculares e/ou de força.

5 Compostos exemplificativos de fórmula (I) aqui apresentados podem ser preparados pelo métodos apresentados na US2003/0125371, que é aqui incorporada por referência em sua inteireza. Os esquemas genéricos (1 e 2) são detalhados abaixo:

10 Esquema 1. Preparação de compostos exemplificativos de fórmula (I) para uso nos métodos desta invenção



Compostos exemplificativos da presente invenção podem ser prontamente preparados de acordo com os métodos do Esquema 1 ou 2 usando-se materiais de partida prontamente disponíveis, reagentes e procedimentos sintéticos convencionais. Também é possível fazer uso de variantes dessas etapas de processo, que são conhecidas por si mesmas e estão dentro dos conhecimentos básicos do químico medicinal.

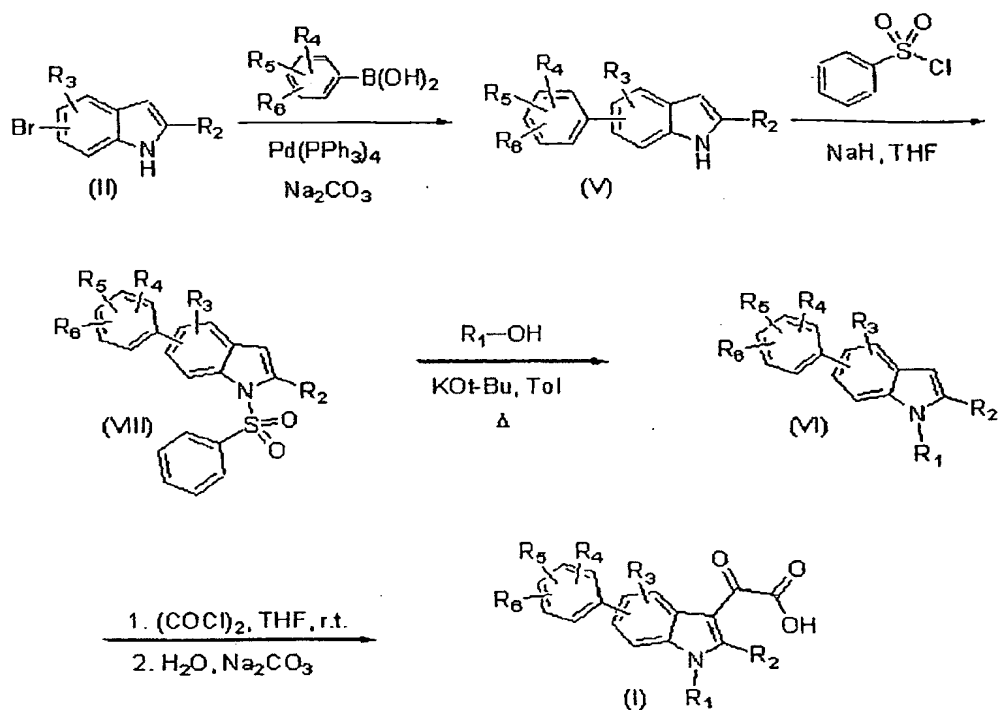
10 Nos esquemas de reação acima delineados,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são selecionados dos grupos anteriormente definidos ou de grupos prontamente conversíveis neles.

Os bromo-indóis (II) eram comercialmente disponíveis ou foram preparados seguindo-se procedimentos conhecidos na literatura (Ayer et. al., *Tetrahedron Letters*, 48 (14) 2919-2924, 1992; Rapoport et. al., *JOC*, 51, 5106-5110, 1986, aqui incorporados por referência em sua inteireza).

No método do Esquema 1, os bromo-indóis (II) podem ser reagidos com haletos de alquila ou haletos de arilalquila usando uma base como hidreto de sódio em DMF ou THF, o que fornece os bromo-indóis N-substituídos (III). Os bromo-indóis N-substituídos (III) podem ser convertidos nos ácidos borônicos (IV) correspondentes por tratamento de III em THF com nBuLi, seguido por borato de triisopropila e subsequente finalização com ácido aquoso. Ácidos borônicos (IV) podem ser, então, submetidos a acoplamento cruzado catalisado com paládio com vários haletos de arila substituídos, fornecendo os aril-indóis (VI). Alternativamente, bromo-indóis N-substituídos (III) podem ser submetidos ao acoplamento cruzado catalisado com paládio com vários ácidos borônicos aril substituídos, para fornecer os aril-indóis (VI). Além disso, a reação de bromo-indóis (II) com vários ácidos borônicos aril substituídos, sob condições de

acoplamento cruzado catalisado com paládio, pode fornecer os aril-indóis (V). A alquilação de (V) com haletos de alquila ou haletos de arilalquila, sob condições básicas, conforme acima descrito, pode  
5 fornecer os aril-indóis N-substituídos (VI). A reação de (VI) com cloreto de oxalila em cloreto de metileno, seguida por finalização com água, pode fornecer os cetoácidos (I) desejados, que podem ser purificados por cristalização. Alternativamente, (VI) pode ser reagido  
10 com cloreto de oxalila em cloreto de metileno, seguido por finalização com álcool, para fornecer os cetoésteres (VII). Os cetoésteres (VII) podem ser purificados por cristalização ou cromatografia. A conversão dos cetoésteres (VII) nos correspondentes  
15 cetoácidos (I) pode ser realizada por saponificação do éster, seguida por neutralização com um ácido, como ácido clorídrico.

Esquema 2. Preparação de compostos de fórmula (I) para uso nos métodos desta invenção



No método do Esquema 2, um indol (II), substituído no anel benzênico com brometo, iodo ou triflato, é acoplado com um ácido aril borônico na presença de um catalisador de paládio, como  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ , uma base, como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ou  $\text{NaHCO}_3$ , em um solvente, como água, metanol ou etanol ou em um sistema de co-solventes mistos, compreendendo dois ou mais dos solventes acima mencionados, a 50 - 110°C. Derivados com ácido borônico de benzeno, furano, tiofeno, benz[b]tiofeno e naftaleno estão descritos na literatura, e muitos são atualmente comercialmente disponíveis. O aril indol (V) resultante pode ser sulfonilado em nitrogênio usando-se cloreto de

fenilsulfonila ou cloreto de toluenossulfonila, na presença de uma base, como NaH ou KOt-Bu, em um solvente inerte, como THF ou DMF. O 5-aryl-1H-aryl-sulfonil indol (VIII) resultante é reagido com álcoois, na presença de uma base, como NaH ou KOt-Bu, em um solvente inerte, de preferência tolueno ou DMF, a 80-200°C, para fornecer 5-aryl-1H-alkyl indóis (VI). A reação com cloreto de oxalila, puro ou em um solvente inerte, fornecer o cloreto indol-3-il glioxílico. A finalização da reação com água fornece os ácidos 5-aryl-1H-alkyl indol-3-il glioxílico (I) desejados.

#### PREPARAÇÕES SELECIONADAS

Compostos exemplificativos de fórmula (I) aqui apresentados podem ser preparados pelos métodos apresentados na patente norte-americana nº 7.074.817, que é aqui incorporada por referência em sua inteireza. Sete dos exemplos dessa exposição são aqui incluídos para procedimentos ilustrativos.

#### EXEMPLO 1

Ácido {1-metil-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético

#### Etapa 1

6-(4-Trifluorometoxifenil)-1H-indol

A mistura de 6-bromo-1H-indol (1,22 g, 6,22 mmoles), ácido 4-trifluorometoxifenil borônico (1,41 g, 6,84 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,213 g, 0,184 mmoles) e carbonato de sódio (2,64 g, 24,9 5 mmoles) em água (12,5 mL), etanol (4 mL) e tolueno (25 mL) foi aquecida ao refluxo durante 1,5 horas, então, resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi, então, evaporada até secar, e o resíduo foi dividido em cloreto de metileno e água. A fase orgânica foi lavada 10 com água, salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada até secar. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando-se 20 - 30% de clorofórmio em hexano como eluente. O composto do título foi obtido como um sólido branco (0,874 g, 51%), 15 p.f.: 165 - 166° C. <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ11,25 (s, 1H), 7,8 (d, 2H, J=7,0 Hz), 7,65 (d, 2H, J=7,0 Hz), 7,4-7,5 (m, 3H), 7,3 (d, 1H, J=8,8 Hz), e 6,45 ppm (s, 1H).

#### Etapa 2

20 6-(4-Trifluorometoxifenil)-1-metil-1H-indol

A uma solução de 6-(4-trifluorometoxifenil)-1H-indol (0,853, 3,08 mmoles) em THF seco (10 mL), adicionou-se hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 0,47 g, 12,3 mmoles), por partes. A mistura de

reação foi agitada sob nitrogênio durante 30 minutos e, então, resfriada em um banho de gelo. Uma solução de iodometano (0,38 mL, 6,1 mmoles) em THF seco (10 mL) foi adicionada, e a mistura de reação foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. A mistura foi, então, vertida em um excesso de água, acidificada com ácido clorídrico a 2N e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada até secar. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (aparelho Biotage) usando-se 0,5% de éter t-butil metílico em hexano como eluente. O composto do título foi obtido como um sólido de cor creme que foi secado a vácuo a 66°C. (0,623 g, 70%). <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ7,85 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,45 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,3-7,4 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), e 3,85 ppm (s, 3H).

### Etapa 3

2-[6-(4-Trifluorometoxifenil)-1-metil-1H-indol-3-il]-2-oxoacetato de metila

A uma solução de 6-(4-trifluorometoxifenil)-1-metil-1H-indol (0,304 g, 1,04 mmoles) em THF seco (5 mL) sob nitrogênio a 0°C, adicionou-se cloreto de oxalila (0,11 mL, 1,2 mmoles). A mistura de reação foi

agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A  
mistura foi resfriada em um banho de gelo. Adicionou-se  
metanol (1 mL). A mistura de reação foi agitada à  
temperatura ambiente durante 1 hora, então, vertida em  
5 um excesso de solução de bicarbonato de sódio e  
extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi  
lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de  
magnésio anidro e evaporada até secar. O resíduo foi  
purificado por cromatografia flash (aparelho Biotage)  
10 usando-se 20 - 50% de acetato de etila em hexano como  
eluente. O composto do título foi obtido como um sólido  
de cor creme (0,196 g, 50%), p.f.: 152 - 153° C.  
Espectro de massa (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>), m/z 378; <sup>1</sup>HNMR (400  
MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,55 (s, 1H), 8,2 (d, 1H, J=8,3 Hz),  
15 7,95 (t, 1H, J=0,77 Hz), 7,90-7,95 (m, 2H), 7,65 (dd,  
1H, J=8,3 Hz e 1,5 Hz), 7,45 (d, 2H, J=8,6 Hz), 4,0 (s,  
3H), e 3,9 ppm (m, 3H).

Análise elementar para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>:

Calculada: C, 60,48; H, 3,74; N, 3,71.

20 Encontrada: C, 60,60; H, 3,86; N, 3,60.

Etapa 4

Ácido {1-metil-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-  
1H-indol-3-il}(oxo)acético

A mistura de 2-[6-(4-trifluorometoxifenil)-1-metil-1H-indol-3-il]-2-oxoacetato de metila (0,120 g, 0,318 mmoles) e hidróxi de sódio (1N, 1 mL, 1,0 mmol) em metanol (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 horas. A mistura foi vertida em um excesso de água e acidificada com ácido clorídrico a 1N. A mistura foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e secada sobre sulfato de magnésio anidro. A fase orgânica foi evaporada até secar e secada sob vácuo a 55°C durante 12 horas, para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (0,0686 g, 59,1%), p.f.: 233 - 235°C (dec). Espectro de massa (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>), m/z 364; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ13,8-14,0 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,95 (d, 1H, J=1,1 Hz), 7,85-7,95 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H, J=8,2 e 1,6 Hz), 7,45 (dd, 2H, J=8,8 Hz e 0,88 Hz), e 4,0 ppm (s, 3H).

Análise elementar para C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>:

Calculada: C, 59,51; H, 3,33; N, 3,86.

Encontrada: C, 59,39; H, 3,38; N, 3,71.

#### EXEMPLO 2

Ácido {1-benzil-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético

Etapa 1

## 1-Benzil-6-bromo-1H-indol

Uma solução de 6-bromoindol (5,0 g, 26 mmoles) em DMF seca (45 mL) foi resfriada em um banho de gelo. Adicionou-se hidreto de sódio (2,2 g de dispersão a 60% em óleo, 55 mmoles). Depois de agitar durante 30 minutos sob nitrogênio à temperatura ambiente, a mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo, e se adicionou brometo de benzila (6,1 mL, 51 mmoles). Depois de agitar durante uma hora à temperatura ambiente, a mistura de reação foi vertida em um excesso de água, acidificada com ácido clorídrico a 2N e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi, então, lavada com água e salmoura, então, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada até secar.

15 A purificação do resíduo por cromatografia flash usando-se hexano como eluente e secagem durante 30 minutos a 60°C forneceram 1-benzil-6-bromo-1H-indol (5,83 g, 80%) como um sólido ceroso, p.f.: 85 - 88°C. Espectro de massa (+ESI, [M+H]<sup>+</sup>), m/z 286; <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,7 (d, 1H, J=0,61 Hz), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,30 (t, 2H, J=7,3 Hz), 7,2-7,25 (m, 1H), 7,2 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,15 (dd, 1H, J=8,4 Hz e 1,7 Hz), 6,5 (dd, 1H, J=3,1 Hz e 0,77 Hz), e 5,45 ppm (s, 2H).

Etapa 2

## 1-Benzil-6-(4-trifluorometoxifenil)-1H-indol

A mistura de 1-benzil-6-bromo-1H-indol (0,272 g, 0,950 mmoles), ácido 4-trifluorometoxibenzenoborônico (0,217 g, 1,05 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina) paládio (0,0340 g, 0,0294 mmoles) e carbonato de sódio (0,405 g, 3,82 mmoles) em água (1,9 mL), etanol (1 mL) e tolueno (5 mL) foi aquecida ao refluxo durante 5 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e evaporada até secar. O resíduo foi dividido em cloreto de metileno e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada até secar. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando-se hexano como eluente, fornecendo o composto do título como um óleo amarelo espesso. <sup>1</sup>HNMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ7,8 (d, 3H, J=7,7 Hz), 7,65 (d, 2H, J=7,7 Hz), 7,55 (d, 2H, J=2,0 Hz), 7,2-7,5 (m, 5H), 6,55 (d, 1H, J=1,5 Hz), e 5,5 ppm (s, 2H).

## Etapa 3

20 2-[1-Benzil-6-(4-trifluorometoxifenil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetato de etila

Seguindo-se o procedimento descrito na Etapa 3 do Exemplo 1, 2-[1-benzil-6-(4-trifluorometoxifenil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetato de etila foi preparado a

partir de 1-benzil-6-(4-trifluorometoxifenil)-1H-indol  
(1,20 g, 3,27 mmoles), cloreto de oxalila (0,85 mL, 10  
mmoles) em THF (20 mL) e etanol (5 mL). A purificação  
por cromatografia flash (aparelho Biotage) usando-se 5  
5 - 10% de acetato de etila em hexano como eluente  
forneceu o composto do título como uma goma amarela  
(0,128 g, 84%). <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,7 (s, 1H),  
8,25 (d, 1H, J=7,7 Hz), 8,0 (s, 1H), 7,8 (d, 2H, J=7,7  
Hz), 7,65 (dd, 1H, J=7,7 Hz e 0,77 Hz), 7,45 (d, 2H,  
10 J=7,7 Hz), 7,25-7,4 (m, 5H), 5,65 (s, 2H), 4,35 (q, 2H,  
J=7,2 Hz), e 1,35 ppm (t, 3H, J=7,2 Hz).

#### Etapa 4

Ácido {1-benzil-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-  
1H-indol-3-il}(oxo)acético

15 Uma mistura de 2-[1-benzil-6-(4-  
trifluorometoxifenil)-1H-indol-3-il]-2-oxoacetato de  
etila (1,27 g, 2,72 mmoles), hidróxido de potássio  
(0,539 g, 9,61 mmoles) em THF (12 mL) e água (12 mL)  
foi agitada à temperatura ambiente durante 3,5 horas. A  
20 mistura foi vertida em um excesso de água, acidificada  
com ácido clorídrico a 2N, e extraída com acetato de  
etila. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura,  
secada sobre sulfato de magnésio anidro, e evaporada  
até secar. O resíduo foi secado sob vácuo a 92°C

durante 15 horas para fornecer o composto do título (0,985 g, 82%) como um sólido amarelo. Uma amostra cristalizada a partir de isopropanol forneceu um sólido, p.f.: 202 - 204°C (dec.). Espectro de massa (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>), m/z 440; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ13,8-14,2 (br s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,25 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,95 (t, 1H, J=0,73 Hz), 7,8-7,85 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H, J=8,3 Hz e 1,5 Hz), 7,45 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,25-7,4 (m, 5H), e 5,65 ppm (s, 2H).

10

Análise elementar para C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>:

Calculada: C, 65,61; H, 3,67; N, 3,19.

Encontrada: C, 65,59; H, 3,54; N, 3,18.

### EXEMPLO 3

15 Ácido [5-(4-acetilfenil)-1-benzil-1H-indol-3-il](oxo)acético

#### Etapa 1

1-[4-(1-benzil-1H-indol-5-il)fenil]-1-etanona

Uma mistura de 1-benzil-5-bromo-1H-indol (1,00 g, 3,49 mmoles), ácido 4-acetilfenilborônico (0,692 g, 4,22 mmoles), complexo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) com diclorometano (1:1) (0,0581 g, 0,0711 mmoles), carbonato de potássio (0,725 g, 5,25 mmoles) em dioxano (35 mL) e água (3,5 mL) foi aquecida a 65 - 70°C

durante 3 horas. A mistura de reação foi evaporada até secar e dividida em acetato de etila e ácido clorídrico a 2N. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada até  
5 secar. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando-se 1 - 10% de acetato de etila em hexano e 10 - 15% de clorofórmio em hexano para fornecer 1-[4-(1-benzil-1H-indol-5-il)fenil]-1-etanona como um sólido cor de couro (0,262 g, 23%), p.f.: 134 - 135°C. <sup>1</sup>HNMR  
10 (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ7,95-8,1 (m, 3H), 7,85 (d, 2H, J=7,7 Hz), 7,5-7,65 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 5H), 6,6 (d, 1H, J=2,5 Hz), 5,5 (s, 2H), e 2,6 ppm (s, 3H).

#### Etapa 2

2-[5-(4-Acetilfenil)-1-benzil-1H-indol-3-il]-  
15 2-oxoacetato de etila

2-[5-(4-Acetilfenil)-1-benzil-1H-indol-3-il]-  
2-oxoacetato de etila foi preparado a partir de 1-[4-(1-benzil-1H-indol-5-il)fenil]-1-etanona (0,255 g, 0,784 mmoles), cloreto de oxalila (0,14 mL, 1,6 mmoles)  
20 e etanol (2 mL), seguindo-se o procedimento descrito na Etapa 3 do Exemplo 1. A purificação por cromatografia flash usando-se 30 - 50% de clorofórmio em hexano como eluente e secagem a 55°C forneceram um sólido amarronzado (0,243 g, 73%). <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$ 8,75 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,05 (d, 2H,  $J=9,2$  Hz), 7,8 (d, 2H,  $J=7,7$  Hz), 7,7 (q, 2H,  $J=8,5$  Hz), 7,25-7,4 (m, 5H), 5,65 (s, 2H), 4,35 (q, 2H,  $J=7,2$  Hz), 2,6 (s, 3H), e 1,35 ppm (t, 3H,  $J=7,3$  Hz).

5                    Etapa 3

Ácido [5-(4-acetilfenil)-1-benzil-1H-indol-3-il](oxo)acético

Ácido [5-(4-acetilfenil)-1-benzil-1H-indol-3-il](oxo)acético foi preparado a partir de [5-(4-acetilfenil)-1-benzil-1H-indol-3-il](oxo)acetato de etila (0,225 g, 0,529 mmoles) e hidróxido de potássio (0,104 g, 1,85 mmoles) em THF (7 mL) e água (7 mL), de acordo com o procedimento descrito na Etapa 4 do Exemplo 2. Depois de secar durante 15 horas a 96°C, o composto do título foi obtido como um sólido castanho (0,166 g, 79%), p.f.: 213 - 214°C (dec.). Espectro de massa (-APCI,  $[M-H]^-$ ),  $m/z$  396;  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8,75 (s, 1H), 8,5 (d, 1H,  $J=1,7$  Hz), 8,05 (d, 2H,  $J=8,3$  Hz), 7,8 (d, 2H,  $J=8,3$  Hz), 7,7 (d, 1H,  $J=8,8$  Hz), 7,65 (dd, 1H,  $J=8,7$  Hz e 1,6 Hz), 7,25-7,4 (m, 5H), 5,65 (s, 2H), e 2,6 ppm (s, 3H).

Análise elementar para  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_4 \cdot 0,50\text{H}_2\text{O}$ :

Calculada: C, 73,87; H, 4,96; N, 3,45.

Encontrada: C, 73,54; H, 4,64; N, 3,32.

## EXEMPLO 4

Ácido {1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-  
1H-indol-3-il}(oxo)acético

## Etapa 1

5 1-Benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-  
indol

1-Benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-  
indol foi preparado por acoplamento de 1-benzil-5-  
bromo-1H-indol (5,2 g, 18 mmoles) e ácido 4-  
10 trifluorometoxifenilborônico (4,7 g, 23 mmoles),  
usando-se um complexo de [1,1'-  
bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) com  
diclorometano (1:1) (0,88 g, 1,1 mmoles) e carbonato de  
potássio (3,8 g, 27 mmoles) em dioxano (135 mL) e água  
15 (13,5 mL), a reação de acordo com o procedimento  
delineado na Etapa 1 do Exemplo 3. A purificação por  
cromatografia flash (aparelho Biotage) usando hexano  
como eluente forneceu o composto do título como um  
sólido amarelo claro (2,8 g, 42%), p.f.: 62 - 63°C.  
20 <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ7,85 (s, 1H), 7,75 (d, 2H,  
J=7,7 Hz), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,4 (d, 3H, J=7,7 Hz), 7,2-  
7,35 (m, 5H), 6,6 (d, 1H, J=3,9 Hz), e 5,45 ppm (s,  
2H).

## Etapa 2

2-{1-Benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}-2-oxoacetato de etila

{1-Benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acetato de etila foi preparado a partir de 1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol (2,80 g, 7,62 mmoles), cloreto de oxalila (2,0 mL, 23 mmoles) e etanol (4,5 mL) de acordo com o procedimento descrito na Etapa 3 do Exemplo 1. A purificação por cromatografia flash usando-se 5 - 10% de acetato de etila em hexano como eluente, então, secagem a 60°C forneceram o composto do título como uma goma amarela (3,05 g, 86%). <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,75 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,8 (d, 2H, J=9,2 Hz), 7,75 (d, 1H, J=9,2 Hz), 7,6 (d, 1H, J=9,2 Hz), 7,45 (d, 2H, J=9,2 Hz), 7,3-7,4 (m, 5H), 5,85 (s, 2H), 4,35 (q, 2H, J=7,5 Hz), e 1,35 ppm (t, 3H, J=7,5 Hz).

### Etapa 3

Ácido {1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético

Ácido {1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético foi preparado a partir de 2-{1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}-2-oxoacetato de etila (0,463 g, 0,991 mmoles), hidróxido de potássio (0,224 g, 3,99 mmoles) em THF (5

mL) e água (5 mL) de acordo com o procedimento descrito na Etapa 4 do Exemplo 2. O composto do título foi obtido como um sólido amarelo claro (0,314 g, 78%), p.f.: 169 - 171°C. Espectro de massa (+APCI, [M+H]<sup>+</sup>),  
 5 m/z 440; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ13,8-14,2 (br s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,45 (d, 1H, J=1,5 Hz), 7,75-7,8 (m, 2H), 7,7 (d, 1H, J=8,5 Hz), 7,6 (dd, 1H, J=8,7 Hz), 7,45 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,25-7,35 (m, 5H), e 5,65 ppm (s, 2H).

10 Análise elementar para C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>:

-----  
 Calculada: C, 65,61; H, 3,67; N, 3,19.

Encontrada: C, 65,59; H, 3,54; N, 3,17.

#### EXEMPLO 5

15 Ácido [1-(4-metilbenzil)-5-fenil-1H-indol-3-il](oxo)acético

#### Etapa 1

#### 5-Bromo-1-(4-metilbenzil)-1H-indol

NaH (60%, 2,53 g, 63,1 mmoles) foi adicionado por partes a uma solução sob agitação de 5-bromoindol  
 20 (8,25 g, 42,1 mmoles) em DMF (80 mL) a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante um período de 10 min. A mistura foi, então, aquecida à temperatura ambiente. Depois de a mistura de reação ter sido agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, brometo de 4-

metilbenzila (12,0 g, 63,1 mmoles) foi adicionado, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma noite. A reação foi finalizada com cloreto de amônio aquoso e diluída com água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. O extrato orgânico foi lavado com água e salmoura, então, secado sobre sulfato de magnésio anidro. Essa mistura foi concentrada para fornecer um óleo bruto (14,1 g, 71%). A cristalização a partir de éter de petróleo forneceu o composto do título como um sólido branco, m.p: 56 - 57°C. Espectro de massa (APCI,  $[M+H]^+$ ), m/z 300.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 7,73 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, J=8,9 Hz), 7,18 (d, 1H, J=10,5 Hz), 7,09 (d, 2H, J=8,2 Hz), 7,07 (d, 2H, J=8,2 Hz), 6,45 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), e 2,22 ppm (s, 3H).

Análise elementar para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}$ :

Calculada: C, 64,02; H, 4,70; N, 4,67.

Encontrada: C, 63,66; H, 4,59; N, 4,71.

Etapa 2

20 1-(4-Metilbenzil)-5-fenil-1H-indol

Uma mistura de 5-bromo-1-(4-metilbenzil)-1H-indol (1,0 g, 3,33 mmoles), ácido benzenoborônico (0,621 g, 5,0 mmoles), carbonato de potássio (0,691 g, 5,0 mmoles) e complexo de [1'1'-bis(difenilfosfino)-

ferroceno]dicloropaládio (II) com cloreto de metileno (1:1) (0,816 g, 1,0 mmol) em dioxano-água (10:1, 16,5 mL) foi agitada a 70°C durante 2 dias. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila. O extrato orgânico foi lavado com água e salmoura, e então, concentrado em um óleo. O resíduo foi purificado por flash cromatografia em coluna usando-se hexano/acetato de etila (96:4) como eluente para fornecer o composto do título como um semi-sólido (0,48 g, 49%). Espectro de massa (+ESI,  $[M+H]^+$ ), m/z 298.  $^1\text{HNMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz), 7,48 (d, 2H,  $J=11,1$  Hz), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,11 (m, 4H), 6,52 (d, 2H,  $J=2,8$  Hz), 5,38 (s, 2H), e 2,22 ppm (s, 3H).

15

Análise elementar para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}$ :

Calculada: C, 88,85; H, 6,44; N, 4,71.

Encontrada: C, 88,65; H, 6,42; N, 4,61.

Etapa 3

Ácido [1-(4-metilbenzil)-5-fenil-1H-indol-3-il](oxo)acético

20

Cloreto de oxalila (0,474 mL, 5,43 mmoles) foi adicionado gota a gota a uma solução sob agitação de 1-(4-metilbenzil)-5-fenil-1H-indol (0,46 g, 1,55 mmoles) em THF (15 mL) à temperatura ambiente durante

um período de 5 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Depois de a mistura de reação ter sido agitada à temperatura ambiente durante 4 horas, a reação foi finalizada cuidadosamente com água. A

5 mistura aquosa foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e salmoura, secado sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (0,41 g, 72%), m.p: 195 - 196°C. Espectro de massa (ESI, [M+H]<sup>+</sup>), m/z 370. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,95 (br s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,63-7,66 (m, 3H), 7,56 (d, 1H, J=10,4 Hz), 7,47 (t, 2H, J=7,5 Hz), 7,35 (t, 1H, J=7,3 Hz), 7,22 (d, 2H, J=8,1 Hz), 7,15 (d, 2H, J=8,0 Hz), 5,56 (s, 2H), e 2,25 ppm (s, 3H).

15 Análise elementar para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>.0,3H<sub>2</sub>O:  
 Calculada: C, 76,91; H, 5,27; N, 3,74.  
 Encontrada: C, 76,85; H, 5,18; N, 3,61.

#### EXEMPLO 6

Ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(3-  
 20 metilfenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético

#### Etapa 1

5-Bromo-1-[4-(tert-butil)benzil]-1H-indol

O composto do título foi preparado a partir de brometo de 4-(tert-butil)benzila (180 g, 768 mmoles)

e 5-bromoindol (152 g, 768 mmoles) substancialmente da mesma maneira que a descrita na Etapa 1 do Exemplo 5. O produto (257 g, 97%) foi obtido como um sólido amarelo, p.f.: 108-109° C. Espectro de massa (ESI, [M+H]<sup>+</sup>), m/z 342. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,73 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (d, 1H, J=8,71 Hz), 7,30 (d, 2H, J=7,96 Hz), 7,19 (d, 1H, J=8,71 Hz), 7,10 (d, 2H, J=7,63 Hz), 6,46 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), e 1,21 ppm (s, 9H).

Análise elementar para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrN:

10 Calculada: C, 66,67; H, 5,89; N, 4,09.

Encontrada: C, 66,78; H, 5,86; N, 4,02.

Etapa 2

1-[4-(tert-Butil)benzil]-5-(3-metilfenil)-1H-indol

15 A mistura de 5-bromo-1-(4-tert-butilbenzil)-1H-indol (67,5 g, 197,2 mmoles), ácido 3-metilbenzenoborônico (27,6 g, 197,2 mmoles), carbonato de potássio (27,2 g, 493 mmoles), acetato de paládio(II) (0,338 g) e brometo de tetrabutilamônio  
20 (63,5 g, 197,2 mmoles) em 10% de dioxano em água (desgaseificada, 1,72 L) foi agitada a 70°C. A reação foi monitorizada por TLC. Ácido 3-metilbenzenoborônico (45,2 g, 394,4 mmoles) foi adicionado em quatro partes a cada 10 horas, após as quais 5-bromo-1-(4-tert-

butilbenzil)-1H-indol não foi mais detectado por TLC. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, e o solvente foi decantado. O óleo similar a uma goma escura foi lavado com água e extraído com éter de petróleo (4 × 2 L). Os extratos de éter de petróleo combinados foram lavados com água e filtrados. Essa mistura foi concentrada a um volume de cerca de 1,5 L e deixada cristalizar. O sólido foi isolado por filtração e secado sob vácuo a 60°C durante 10 horas para fornecer o composto do título como um sólido branco (50,8 g, 73%), p.f.: 94 - 95°C. Espectro de massa (ESI, [M+H]<sup>+</sup>), m/z 354. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,79 (s, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J=7,79 Hz), 7,37 (d, 2H, J=8,55 Hz), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,14 (d, 2H, J=8,40 Hz), 7,09 (d, 1H, J=8,40 Hz), 6,51 (d, 1H, J=2,75 Hz), 5,38 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), e 1,21 ppm (s, 9H).

Análise elementar para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N:

Calculada: C, 88,34; H, 7,70; N, 3,96.

Encontrada: C, 88,24; H, 7,64; N, 3,92.

Etapa 3

Ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(3-metilfenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético

O composto do título foi preparado a partir de 1-[4-(tert-butil)benzil]-5-(3-metilfenil)-1H-indol (44,6 g, 126,2 mmoles) e cloreto de oxalila (22,0 mL, 252,4 mmoles) substancialmente da mesma maneira que a

5 descrita na Etapa 3 do Exemplo 5. O produto foi obtido como um sólido amarelo (51,4 g, 96%), p.f.: 128 - 129°C. Espectro de massa (ESI,  $[M-H]^-$ ), m/z 424.  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13,50 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,69 (d, 1H,  $J=8,71$  Hz), 7,56 (d, 1H,  $J=8,55$  Hz), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 3H), 7,24 (d, 2H,  $J=8,40$  Hz), 7,16 (d, 1H,  $J=7,49$  Hz), 5,57 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), e 1,22 ppm (s, 9H).

10

Análise elementar para  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ :

Calculada: C, 79,03; H, 6,40; N, 3,29.

15 Encontrada: C, 78,77; H, 6,29; N, 3,25.

#### EXEMPLO 7

Inibidores de PAI-1 para o tratamento de transtornos musculares

O camundongo mdx é um modelo genético das

20 distrofias musculares de Duchenne e Becker, proporcionando um sistema modelo de degeneração muscular com regeneração aberrante. Nesse modelo, uma mutação sem sentido no gene de distrofina resulta na ausência de distrofina do sarcolema e subsequente

necrose de fibras musculares. Inversamente, camundongos deficientes do inibidor do ativador de plasminogênio-1 têm melhor regeneração de músculos esqueléticos. Levantou-se a hipótese de que um inibidor de PAI-1 de  
5 pequena molécula como, por exemplo, ácido {1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético poderia potencialmente produzir efeitos benéficos sobre o músculo esquelético de camundongos mdx.

Camundongos fêmeos mdx foram adquiridos em um  
10 vendedor comercial e divididos em 2 grupos de peso corporal igual. Ácido {1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético foi formulado em ração para roedores a uma concentração de 1 mg de fármaco por 1 grama de ração (1 mg/g), e essa  
15 mistura foi transformada em pelotas de ração. Usou-se uma ração para roedores peletizada e padronizada como a dieta de controle. Um grupo de camundongos recebeu a dieta contendo fármaco, ao passo que o outro grupo recebeu a dieta de controle à vontade. Cada dieta  
20 recebe um código, e os técnicos dos animais permaneceram cegos quanto à composição das dietas durante o estudo.

Oito camundongos receberam a dieta de controle ou contendo fármaco durante 9 meses. Ao

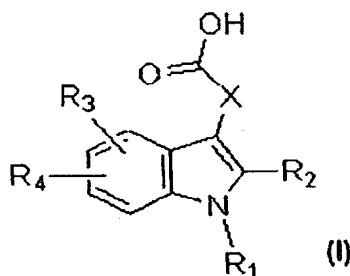
término do estudo, os camundongos foram sacrificados, e os pesos muscular e corporal foram medidos. Não houve nenhuma alteração no peso corporal entre os grupos ( $28,1 \pm 0,45$  g para tratados com fármaco versus  $28,3 \pm 0,69$  g para o controle). O tratamento com o inibidor de PAI-1 resultou em uma maior massa do músculo gastrocnêmio, entretanto, pois os camundongos tratados com fármaco exibiram um peso muscular de  $141,0 \pm 4,1$  mg, em comparação com  $128,9 \pm 5,9$  mg para os camundongos de controle ( $p = 0,11$ , 8,6% de diferença nas médias dos grupos). Como a distrofia muscular é uma doença consumptiva, alterações no peso muscular são rotineiramente expressadas por unidade de peso corporal em estudo pré-clínicos. Conseqüentemente, o peso individual de cada músculo gastrocnêmio (mg) foi expresso com relação ao peso corporal total (g). Quando expresso nessas unidades, o tratamento com fármaco também resultou em um peso muscular aumentado em comparação com o peso muscular de camundongos que se alimentaram com ração normal. Em camundongos tratados com fármaco, o peso muscular por unidade de peso corporal era de  $5,02 \pm 0,13$  mg/g, ao passo que, em camundongos na dieta de controle, esse valor era de  $4,56$  mg/g  $\pm 0,20$  ( $p = 0,07$ ). Tomados juntos, esses

dados indicam que o tratamento com o inibidor sintético de PAI-1 ácido {1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}(oxo)acético resultou em uma razão relativa de peso de músculo esquelético para peso corporal aumentada em um modelo murídeo de distrofia muscular.

Várias modificações da invenção, além daquelas aqui descritas, ficarão claras para versados na técnica com a descrição precedente. Essas modificações também devem ser consideradas dentro do âmbito das reivindicações anexas. Todas as referências, incluindo todas as patentes, pedidos de patentes e publicações, citadas no presente pedido são aqui incorporadas por referência em sua inteireza.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, **caracterizado** pelo fato de que o dito método compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou seu sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável, a um mamífero necessitado:



10

em que:

X é uma ligação química, -CH<sub>2</sub>- ou -C(O)-;

R<sub>1</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, (-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, em que n é um inteiro de 0 a 3, piridinila, -CH<sub>2</sub>-piridinila, fenila ou benzila, os anéis dos grupos cicloalquila, piridinila, fenila e benzila estando opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

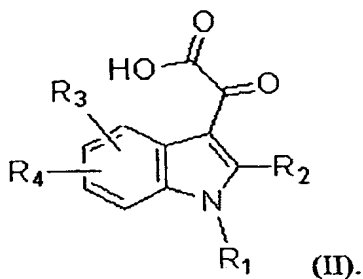
15

R<sub>2</sub> é H, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -CH<sub>2</sub>OH ou CH<sub>2</sub>OAc;

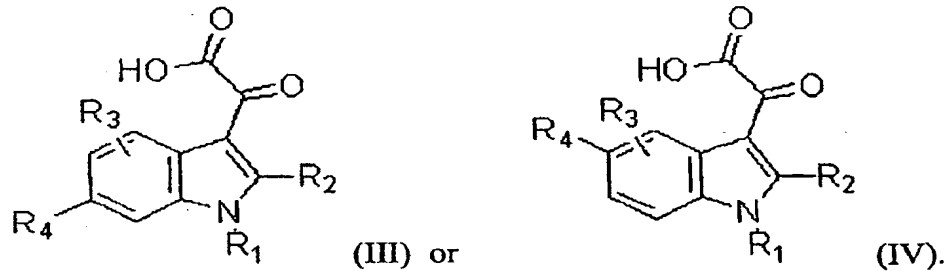
R<sub>3</sub> é H, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalcenila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalcenila, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>; e

R<sub>4</sub> é C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalcenila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalcenila, fenila, benzila, piridinila ou -CH<sub>2</sub>-piridinila, com os anéis desses grupos sendo opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> ou (CO)C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila.

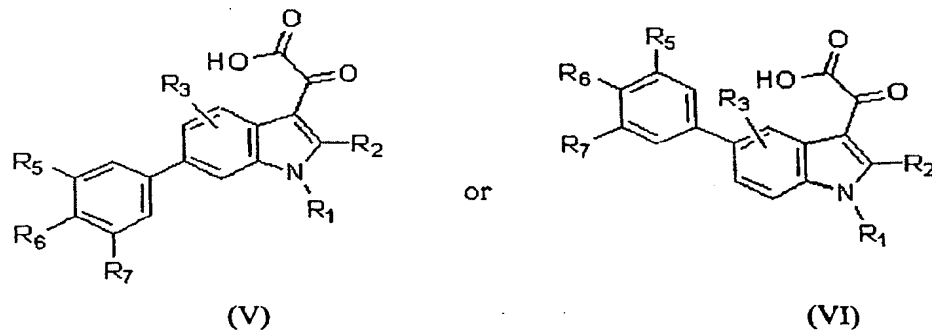
2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (I) é um composto de fórmula (II) ou seu sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável:



3. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (I) é um composto de fórmula (III) ou (IV) ou seu sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável:



4. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (I) é um composto de fórmula (V) ou fórmula (VI) ou seu sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável:



em que:

$R_1$  é  $C_1 - C_8$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila ou benzila, os anéis dos grupos cicloalquila e benzila estando opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de

15

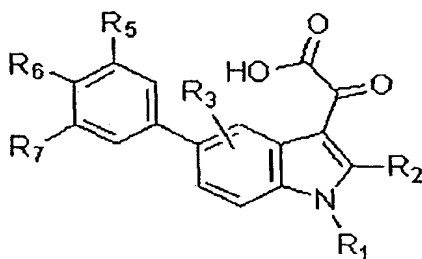
halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -  
O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou  
-NO<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> é H, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila,  
5 -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila ou C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila;

R<sub>3</sub> é H, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>  
perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila,  
-CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>; e

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> são independentemente H,  
10 halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -  
O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou  
-NO<sub>2</sub>.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1,  
**caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula  
15 (I) é um composto de fórmula (VI) ou seu sal, solvato  
ou éster farmacêuticamente aceitável:



(VI)

em que:

R<sub>1</sub> é benzila, o grupo benzila estando  
20 opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos selecionados

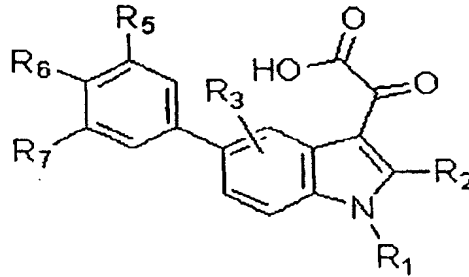
de halogênio,  $C_1 - C_4$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila ou  $C_1 - C_3$  alcóxi;

$R_2$  é H;

$R_3$  é H; e

5  $R_5, R_6$  e  $R_7$  são independentemente H, halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila ou  $C_1 - C_3$  alcóxi.

6. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula 10 (I) é um composto de fórmula (VI) ou seu sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável:



(VI)

em que:

15  $R_1$  é  $C_1 - C_8$  alquila,  $(-CH_2)_n - C_3 - C_6$  cicloalquila, em que n é um inteiro de 0 a 3 ou benzila, os anéis dos grupos cicloalquila, piridinila, fenila e benzila estando opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_4$

alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila ou  $C_1 - C_3$  alcóxi;

$R_2$  é H,  $-CH_2OH$  ou  $CH_2OAc$ ;

$R_3$  é H;

5  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  são independentemente H, halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquil  $C_1 - C_3$  alcóxi ou  $(CO)C_1 - C_6$  alquila.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um de  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  não é H.

8. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (I) é:

15 a) ácido {1-metil-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

b) ácido {1-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

20 c) ácido {1-etil-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

d) ácido {1-etil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

e) ácido {1-benzil-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

- f) ácido {1-benzil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- g) ácido {1-[4-(tert-butil)benzil]-6-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- 5 h) ácido {1-[4-(tert-butil)benzil]-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- i) ácido {1-benzil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- j) ácido {6-[4-(tert-butil)fenil]-1-metil-1H-  
10 indol-3-il} (oxo)acético;
- k) ácido [5-(4-acetilfenil)-1-benzil-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- l) ácido {1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- 15 m) ácido {1-benzil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- n) ácido {1-benzil-5-[4-(tert-butil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- o) ácido [1-benzil-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-  
20 1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- p) ácido {1-benzil-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- q) ácido {1-benzil-7-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

- r) ácido [1-benzil-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- s) ácido {1-(4-tert-butilbenzil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- 5 t) ácido {1-benzil-4-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- u) ácido [1-benzil-6-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- v) ácido {1-benzil-5-[3-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- 10 w) ácido {1-(4-metilbenzil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- x) ácido {1-(4-fluorobenzil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- 15 y) ácido [1-butil-5-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- z) ácido [1-butil-5-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- aa) ácido [1-butil-5-(3-metoxifenil)-1H-20 indol-3-il] (oxo)acético;
- bb) ácido [1-butil-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- cc) ácido {1-butil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

- dd) ácido [1-(4-tert-butylbenzil)-5-(3-metilfenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- ee) ácido [1-(4-tert-butylbenzil)-5-(3-metoxifenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- 5 ff) ácido [1-(4-tert-butylbenzil)-5-(4-tert-butylfenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- gg) ácido [1-(4-tert-butylbenzil)-5-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- hh) ácido [1-(4-tert-butylbenzil)-5-(4-10 clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- ii) ácido [1-(4-tert-butylbenzil)-5-(2-metilfenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- jj) ácido {1-(2-etilbutil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- 15 kk) ácido {2-[(acetilóxi)metil]-1-(4-metilbenzil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- ll) ácido {2-(hidroximetil)-1-(4-metilbenzil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-20 il} (oxo)acético;
- mm) ácido {2-[(acetilóxi)metil]-1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- nn) ácido {1-benzil-2-(hidroximetil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético; [5-

(3-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-indol-3-il]-oxo-acético;

oo) ácido [5-(3-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-indol-3-il]-oxo-acético;

5 pp) ácido [5-(3-clorofenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético;

qq) ácido [5-(3-clorofenil)-1-(3-metilciclopropil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético;

10 rr) ácido [5-(3-clorofenil)-1-(cicloexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético;

ss) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético;

tt) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético;

15 uu) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(3-metilciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético;

vv) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(cicloexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético;

20 ww) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentilpropil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético;

xx) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético;

yy) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético;

zz) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(3-metilciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;

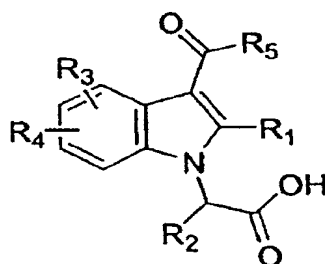
aaa) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(cicloexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;

5 bbb) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentilpropil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético; ou

ccc) ácido [5-(4-metoxifenil)-1-(cicloexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;

ou seu sal, solvato ou éster  
10 farmacologicamente aceitável.

9. Método de tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, **caracterizado** pelo fato de que o dito método compreende a administração de  
15 uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (VII) ou seu sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável, a um mamífero necessitado:



(VII)

em que:

R<sub>1</sub> é hidrogênio, C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila ou C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, em que os grupos alquila e cicloalquila estão opcionalmente substituídos com  
 5 halogênio, -CN, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> é hidrogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, tienila, CH<sub>2</sub>-tienila, furanila, CH<sub>2</sub>-furanila, oxazoíla, CH<sub>2</sub>-oxazoíla, fenila, benzila, CH<sub>2</sub>-naftila, em que o grupo  
 10 alquila e os anéis dos grupos cicloalquila, tienila, furanila, oxazoíla, fenila, benzila e naftila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -S-C<sub>1</sub> -  
 15 C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OCHF<sub>2</sub>, -CN, -COOH, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -C(O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

R<sub>3</sub> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>  
 20 cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub> é C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> alcenila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> alcinila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, tienila, furanila, oxazoíla, fenila, benzo[b]furan-2-ila, benzo[b]tien-2-ila,

benzo[1,3]dioxol-5-ila, naftila, em que os grupos  
 alquila e os anéis dos grupos cicloalquila, tienila,  
 furanila, oxazoíla, fenila, benzofuranila, benzotienila  
 e naftila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3  
 5 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> -  
 C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -S-C<sub>1</sub>  
 - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OCHF<sub>2</sub>, -CN, -  
 COOH, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)OR<sub>6</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -  
 OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

10 R<sub>5</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -  
 CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, piridinila, -CH<sub>2</sub>-piridinila,  
 tienila, CH<sub>2</sub>-tienila, furanila, CH<sub>2</sub>-furanila, oxazoíla,  
 CH<sub>2</sub>-oxazoíla, fenila, benzila, benzo[b]furan-2-ila,  
 benzo[b]tien-2-ila, benzo[1,3]dioxol-5-ila, naftila,  
 15 CH<sub>2</sub>-naftila, 9H-fluoren-1-ila, 9H-fluoren-4-ila, 9H-  
 fluoren-9-ila, 9-fluorenona-1-ila, 9-fluorenona-2-ila,  
 9-fluorenona-4-ila, CH<sub>2</sub>-9H-fluoren-9-ila, em que o  
 grupo alquila e os anéis dos grupos cicloalquila,  
 piridinila, tienila, furanila, oxazoíla, fenila,  
 20 benzila, benzofuranila, benzotienila, naftila,  
 fluorenila e fluorenona estão opcionalmente  
 substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de  
 halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>  
 perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -S-C<sub>1</sub> -

C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, fenóxi, -OCHF<sub>2</sub>, -  
 CN, -COOH, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -C(O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -  
 S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>, em que o grupo fenóxi está  
 5 de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila ou C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>  
 perfluoroalquila; e

R<sub>6</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -  
 CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila ou benzila.

10 **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula  
 (VIII) é:

(a) ácido [3-(4-clorobenzoil)-5-(4-  
 clorofenil)-1H-indol-1-il]acético;

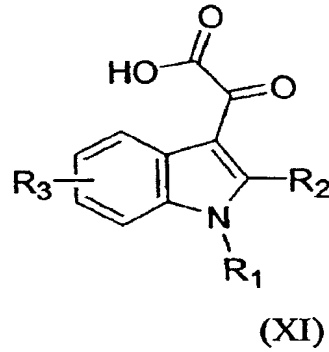
15 (b) ácido [3-(benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-5-  
 (4-metilfenil)-1H-indol-1-il]-acético; ou

(c) ácido [3-(4-clorobenzoil)-5-(4-  
 metilfenil)-1H-indol-1-il]-acético;

ou sua forma sal, solvato ou éster  
 farmacêuticamente aceitável.

20 11. Método de tratamento de lesão muscular,  
 perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular  
 ou taxa reduzida de reparo muscular, **caracterizado** pelo  
 fato de que o dito método compreende a administração de  
 uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (XI) ou

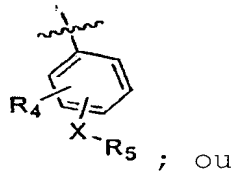
seu sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável,  
a um mamífero necessitado:



em que:

5

R<sub>1</sub> é a fração:



R<sub>1</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, benzo[1,3]dioxo-5-il-  
metila, cicloalquilalquila, em que a cadeia alquila é  
C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, heteroarilalquila, em que a cadeia alquila é C<sub>1</sub>  
10 - C<sub>3</sub>, arilalquila, em que a cadeia alquila é C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, de  
preferência selecionada de benzila, CH<sub>2</sub>-1-naftila, CH<sub>2</sub>-  
2-naftila, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-fenila ou CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-naftila, em que os  
grupos alquila, cicloalquila, heteroarila e arila estão  
opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos  
15 selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>  
haloalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi,  
C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalcóxi, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquiltio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>

perfluoroalquilatio,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  ou  $-\text{NO}_2$ ;

$\text{R}_4$  é hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  alquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  haloalquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  alcóxi,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalcóxi,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  alquiltio,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquilatio,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  ou  $-\text{NO}_2$ ;

$\text{X}$  é  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  ou  $\text{NH}$ ;

$\text{R}_5$  é  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  alquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila,  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila,  $-\text{CH}_2 - \text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila, heteroarila,  $-\text{CH}_2$ -heteroarila, fenila ou arilalquila, em que a cadeia alquila é  $\text{C}_1 - \text{C}_8$ , em que os anéis dos grupos cicloalquila, heteroarila, fenila e arila estão opcionalmente substituídos por 1 a 5 grupos selecionados de halogênio,  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  alquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  haloalquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  alcóxi,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalcóxi,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  alquiltio,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquilatio, heteroarila,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  ou  $-\text{NO}_2$ ;

$\text{R}_2$  é hidrogênio,  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  alquila,  $-\text{CH}_2 - \text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila ou  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila, em que os grupos alquila e cicloalquila estão opcionalmente substituídos por halogênio,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  alcóxi,  $-\text{COOH}$ ,

$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$   
ou  $-\text{NO}_2$ ;

$\text{R}_3$  é hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  alquila,  
 $\text{C}_1 - \text{C}_8$  alcenila,  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  alcinila,  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila,  
5  $-\text{CH}_2-\text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila, heteroarila ou fenila, em que  
os grupos alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila,  
heteroarila e fenila estão opcionalmente substituídos  
por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$   
alquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  haloalquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila,  
10  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  alcóxi,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalcóxi,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$   
alquiltio,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquilatio,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-$   
 $\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ,  $-$   
 $\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  ou  $-\text{NO}_2$ ;

ou  $\text{R}_3$  é a fração  $\text{X}-\text{R}_6$ ;

15  $\text{R}_6$  é  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  alquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_8$  alcenila,  $\text{C}_1 - \text{C}_8$   
alcinila,  $\text{C}_3 - \text{C}_6$  cicloalquila,  $-\text{CH}_2-\text{C}_3 - \text{C}_6$   
cicloalquila, heteroarila, fenila, arilalquila, em que  
a cadeia alquila é  $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenila ou  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -  
naftila, em que os grupos alquila, alcenila, alcinila,  
20 cicloalquila, heteroarila e arila estão opcionalmente  
substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de  
halogênio,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  alquila,  $\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila,  $-$   
 $\text{O}-\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila,  $-\text{S}-\text{C}_1 - \text{C}_3$  perfluoroalquila,

C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OCHF<sub>2</sub>, -CN, -C(O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
-OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>; e

R<sub>7</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -  
CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila ou C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> arilalquila.

5                   12. Método, de acordo com a reivindicação  
11, **caracterizado** pelo fato de que o composto de  
fórmula (XI) é:

(a) ácido (1-{4-[(4-cianobenzil)óxi]fenil}-  
1H-indol-3-il)(oxo)acético;

10                   (b) ácido {1-[4-(3-metóxi-benzilóxi)-fenil]-  
1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(c) ácido {1-[4-(3-cloro-benzilóxi)-fenil]-  
1H-indol-3-il}-oxo-acético;

15                   (d) ácido {1-[4-(4-cianobenzilóxi)-fenil]-5-  
fluoro-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(e) ácido {1-[4-(3,5-dimetóxi-benzilóxi)-  
fenil]-5-fluoro-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(f) ácido {1-[4-(3-cloro-benzilóxi)-fenil]-5-  
metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

20                   (g) ácido {1-[4-(2,4-diclorobenzilóxi)-  
fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(h) ácido {5-cloro-1-[3-(4-ciano-benzilóxi)-  
fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(i) ácido {5-cloro-1-[3-(3,5-dimetóxi-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(j) ácido {1-[4-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-  
5 acético;

(j) ácido {1-[4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(k) ácido [1-(4-{[5-(etoxicarbonil)-2-furil]metóxi}fenil)-5-fluoro-1H-indol-3-  
10 il] (oxo) acético;

(l) ácido {1-[4-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetóxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(m) ácido {5-cloro-1-[3-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-  
15 acético;

(n) ácido [5-cloro-1-(3-{[5-(etoxicarbonil)-2-furil]metóxi}fenil)-1H-indol-3-il] (oxo) acético;

(o) ácido 5-cloro-1-[3-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(p) ácido [1,5-bis-(4-trifluorometóxi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético;

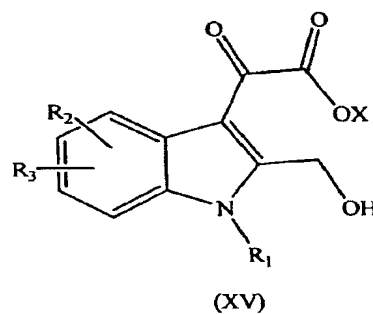
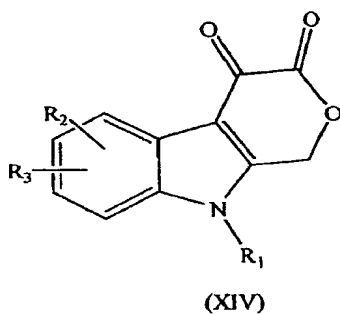
(q) ácido [1,5-bis-(4-trifluorometóxi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético;

- (r) ácido {1-(4-fluorobenzil)-5-[2-(4-fluorofenil)etóxi]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- (s) ácido [1-benzil-5-(2-cloro-4-trifluorometil-fenóxi)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- 5 (t) ácido (1-benzil-5-benzilóxi-1H-indol-3-il)-oxo-acético;
- (u) ácido (5-alilóxi-1-ciclobutilmetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético;
- (v) ácido (5-alilóxi-1-fenetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético;
- 10 (w) ácido (5-alilóxi-1-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético;
- (x) ácido (5-alilóxi-1-[2-(4-metoxifenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;
- 15 (y) ácido (5-alilóxi-1-[2-naftaleno-1-il-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;
- (z) ácido (5-alilóxi-1-[2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;
- (aa) ácido (5-alilóxi-1-[2-(4-bromofenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;
- 20 (bb) ácido {1-[4-(4-tert-butil-benzilóxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético;
- (cc) ácido {1-[4-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(dd) ácido {5-cloro-1-[3-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

ou sua forma sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável.

5 13. Método de tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, **caracterizado** pelo fato de que o dito método compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (XIV)  
10 ou (XV), ou seu sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável, a um mamífero necessitado:



em que:

15 X é hidrogênio, um metal alcalino ou uma fração amina básica;

R<sub>1</sub> é hidrogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, piridinila, -CH<sub>2</sub>-piridinila, fenila ou benzila, em que os anéis dos grupos cicloalquila, piridinila, fenila e benzila estão  
20 opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos

selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, hidróxi, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>; e

R<sub>3</sub> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, hidróxi, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, fenila, benzila, benzilóxi, piridinila ou -CH<sub>2</sub>-piridinila, em que os anéis desses grupos estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de fenila, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>.

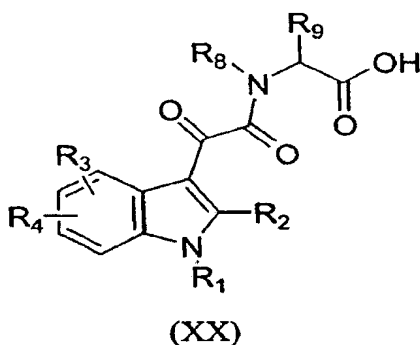
14. Método, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (XIV) ou (XV) é:

(a) 9-(4-metilbenzil)-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;

(b) 9-benzil-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;

- (c) 9-(4-metilbenzil)-6-(3-metilfenil)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,3-diona;
- (d) 9-(4-tert-butilbenzil)-6-(3-metilfenil)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- 5 (e) 6-(benzilóxi)-9-(4-metilbenzil)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- (f) 6-(benzilóxi)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- (g) 6-(benzilóxi)-9-(4-tert-butilbenzil)-1,9-10 diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- (h) 9-(4-tert-butilbenzil)-6-hidróxi-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- (i) 9-benzil-6-(4-clorofenil)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- 15 (j) ácido [1-benzil-5-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- (k) ácido [1-benzil-5-(1,1-bifenil-4-il)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- (l) 9-benzil-6-(3-metilfenil)-1,9-20 diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- (m) 9-benzil-6-(1,1-bifenil-4-il)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- ou sua forma sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável.

15. Método de tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, **caracterizado** pelo fato de que o dito método compreende a administração de  
 5 uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (XX) ou seu sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável, a um mamífero necessitado:



em que:

10  $R_1$  é  $C_1 - C_8$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila, piridinila,  $-CH_2$ -piridinila, fenila ou benzila, os anéis dos grupos cicloalquila, piridinila, fenila e benzila estão opcionalmente  
 15 substituídos por 1 a 3 grupos selecionados do grupo que consiste em halogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , e  $-NO_2$ ;

$R_2$  é hidrogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila ou  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila;

5  $R_3$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_6$  alcóxi,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

$R_4$  é fenila, benzila, benzilóxi, piridinila ou  $-CH_2$ -piridinila, em que os anéis desses grupos estão  
10 opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados do grupo que consiste em halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , e  $-NO_2$ ;

$R_8$  é hidrogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila, arila, arila substituída, alquilarila  
15 ou alquilarila substituída; e

$R_9$  é hidrogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_3 - C_6$  alquila ramificada,  $C_1 - C_6$  hidroxialquila, 4-hidroxibenzila, 3-indolilmetileno, 4-imidazolilmetileno,  $H_2SCH_2-$ ,  $CH_3SCH_2CH_2-$ ,  $H_2NC(=O)CH_2-$ ,  
20  $H_2NC(=O)CH_2CH_2-$ ,  $HO_2CCH_2-$ ,  $HO_2CCH_2CH_2-$ ,  $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $H_2NC(=NH)NHCH_2CH_2CH_2-$  ou, tomado juntamente com  $R_8$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ .

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula (XX) é:

(a) ácido {[[1-(4-tert-butilbenzil)-5-(3-  
5 metilfenil)-1H-indol-3-il](oxo)acetil]amino}acético;

(b) ácido 2-[(2-{1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}-2-oxoacetil)amino]acético;

(c) ácido 2-[(2-{1-benzil-5-[3-  
10 (trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}-2-oxoacetil)(metil)amino]acético;

ou sua forma sal ou éster farmacologicamente aceitável.

17. Método, de acordo com qualquer uma das  
15 reivindicações de 1 a 16, **caracterizado** pelo fato de que a dita lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular é causada por ou está associada a diabetes, hiperglicemia, doenças neuromotoras, síndrome do túnel  
20 carpal, infecção crônica, tuberculose, doença de Addison, atrofia muscular espinhal adulta, anorexia nervosa, dermatomiosite, miosite de corpúsculo de inclusão, incontinência pigmentar, neuralgia intercoastal, artrite reumatóide juvenil, doença de

Legg-Calvé-Perthes, neuropatia motora multifocal, síndrome nefrítica, osteogênese imperfeita, síndrome pós-pólio, atrofia muscular espinhal, lesão de nervos, neuropatia, neuropatia diabética ou neuropatia  
5 alcoólica.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, **caracterizado** pelo fato de que a dita lesão muscular está associada a uso ou exercício muscular normal.

10 19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, **caracterizado** pelo fato de que a dita lesão muscular está associada a lesão traumática ao músculo.

15 20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, **caracterizado** pelo fato de que a dita perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular é causada por ou está associada a distrofia muscular.

20 21. Método, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado** pelo fato de que a dita distrofia muscular é de Duchenne, de Becker, distal, ocular, de Emery-Dreifuss, facioescapuloumeral, congênita de Fukuyama, de membro-cintura, miotônica, oculofaríngea ou recessiva autossômica infantil grave.

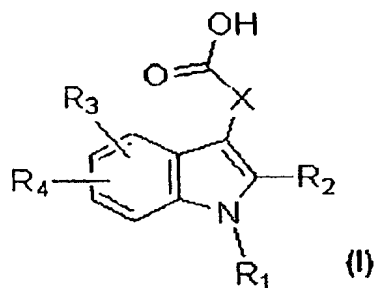
22. Método, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado** pelo fato de que a dita distrofia muscular é de Duchenne.

23. Método, de acordo com a reivindicação 5 20, **caracterizado** pelo fato de que o dito método também compreende a administração de pelo menos um agente anabolizante.

24. Método, de acordo com a reivindicação 10 23, said method que o dito agente anabolizante é um androgênio anabolizante.

25. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que o dito método também compreende a administração de um glicocorticóide.

26. Composição farmacêutica utilizável para 15 o tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, **caracterizada** pelo fato de que a dita composição compreende uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou seu sal, solvato ou éster 20 farmacêuticamente aceitável, e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável:



em que:

X é uma ligação química,  $-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{C}(\text{O})-$ ;

R<sub>1</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila,  $(-\text{CH}_2)_n-\text{C}_3$  - C<sub>6</sub>  
 5 cicloalquila, em que n é um inteiro de 0 a 3,  
 piridinila,  $-\text{CH}_2$ -piridinila, fenila ou benzila, os  
 anéis dos grupos cicloalquila, piridinila, fenila e  
 benzila estando opcionalmente substituídos por 1 a 3  
 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub> -  
 10 C<sub>3</sub> perfluoroalquila,  $-\text{O}-\text{C}_1$  - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> -  
 C<sub>3</sub> alcóxi,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$  ou  $-\text{NO}_2$ ;

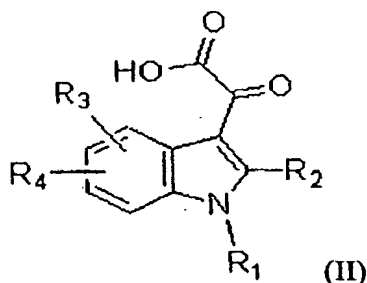
R<sub>2</sub> é H, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}_3$  - C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  ou  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ;

15 R<sub>3</sub> é H, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>  
 perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}_3$  - C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalcenila,  $-\text{CH}_2-\text{C}_3$   
 $-\text{C}_6$  cicloalcenila,  $-\text{NH}_2$  ou  $-\text{NO}_2$ ;

20 R<sub>4</sub> é C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila,  $-\text{CH}_2-\text{C}_3$  - C<sub>6</sub>  
 cicloalquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalcenila,  $-\text{CH}_2-\text{C}_3$  - C<sub>6</sub>

cicloalcenila, fenila, benzila, piridinila ou -CH<sub>2</sub>-piridinila, com os anéis desses grupos sendo opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> ou (CO)C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila.

27. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizada** pelo fato de que o composto de fórmula I é um composto de fórmula (II):



10

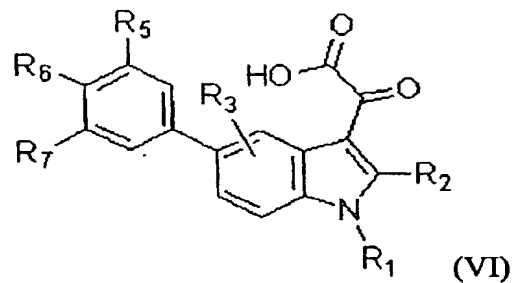
28. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, **caracterizada** pelo fato de que R<sub>4</sub> é fenila opcionalmente substituída por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O- C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> ou (CO)C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila.

29. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, **caracterizada** pelo fato de que R<sub>4</sub> é fenila substituída por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -

20

O- C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub>,  
-NO<sub>2</sub> ou (CO)C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila.

30. Composição farmacêutica, de acordo com a  
reivindicação 26, **caracterizada** pelo fato de que o dito  
5 composto de fórmula (I), é um composto de fórmula (VI)  
ou um sal, solvato ou éster farmacêuticamente  
aceitável:



em que:

10 R<sub>1</sub> é benzila, o grupo benzila estando  
opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos selecionados  
de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila,  
-O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila ou C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi;

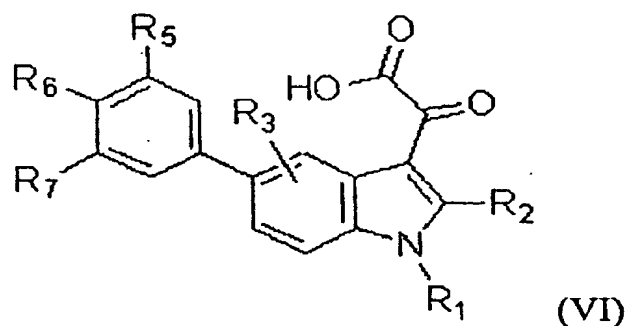
R<sub>2</sub> é H;

15 R<sub>3</sub> é H; e

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> e R<sub>7</sub> são independentemente H,  
halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -  
O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila ou C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi.

31. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 30, **caracterizada** pelo fato de que pelo menos um de  $R_5$ ,  $R_6$  e  $R_7$  não é H.

32. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizada** pelo fato de que o dito composto de fórmula (I), é um composto de fórmula (VI) ou um sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável:



10 em que:

$R_1$  é  $C_1 - C_8$  alquila,  $(-CH_2)_n - C_3 - C_6$  cicloalquila, em que n é um inteiro de 0 a 3 ou benzila, os anéis dos grupos cicloalquila, piridinila, fenila e benzila estando opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_4$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila ou  $C_1 - C_3$  alcóxi;

$R_2$  é H,  $-CH_2OH$  ou  $CH_2OAc$ ;

$R_3$  é H;



- h) ácido {1-[4-(tert-butil)benzil]-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- i) ácido {1-benzil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- 5 j) ácido {6-[4-(tert-butil)fenil]-1-metil-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- k) ácido [5-(4-acetilfenil)-1-benzil-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- l) ácido {1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- 10 m) ácido {1-benzil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- n) ácido {1-benzil-5-[4-(tert-butil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- 15 o) ácido [1-benzil-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- p) ácido {1-benzil-5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- q) ácido {1-benzil-7-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- 20 r) ácido [1-benzil-7-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- s) ácido {1-(4-tert-butilbenzil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;

- t) ácido {1-benzil-4-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- u) ácido [1-benzil-6-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- 5 v) ácido {1-benzil-5-[3-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- w) ácido {1-(4-metilbenzil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- x) ácido {1-(4-fluorobenzil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- 10 y) ácido [1-butil-5-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- z) ácido [1-butil-5-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- 15 aa) ácido [1-butil-5-(3-metoxifenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- bb) ácido [1-butil-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- cc) ácido {1-butil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- 20 dd) ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(3-metilfenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- ee) ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(3-metoxifenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;

- ff) ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(4-tert-butilfenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- gg) ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(3-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- 5 hh) ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(4-clorofenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- ii) ácido [1-(4-tert-butilbenzil)-5-(2-metilfenil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- jj) ácido {1-(2-etilbutil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- 10 kk) ácido {2-[(acetilóxi)metil]-1-(4-metilbenzil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- ll) ácido {2-(hidroximetil)-1-(4-metilbenzil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- 15 mm) ácido {2-[(acetilóxi)metil]-1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético;
- nn) ácido {1-benzil-2-(hidroximetil)-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il} (oxo)acético; [5-(3-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-indol-3-il]-oxo-acético;
- 20 oo) ácido [5-(3-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-indol-3-il]-oxo-acético;

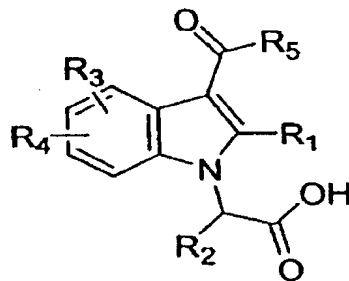
- pp) ácido [5-(3-clorofenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- qq) ácido [5-(3-clorofenil)-1-(3-metilciclopropil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- 5 rr) ácido [5-(3-clorofenil)-1-(cicloexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- ss) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- tt) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- 10 uu) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(3-metilciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- vv) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(cicloexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- 15 ww) ácido [5-(4-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentilpropil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- xx) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- yy) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(ciclobutilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- 20 zz) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(3-metilciclopentil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- aaa) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(cicloexilmetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;

bbb) ácido [5-(3-trifluorometilfenil)-1-(cicloentilpropil)-1H-indol-3-il](oxo)acético; ou

ccc) ácido [5-(4-metoxifenil)-1-(cicloexilmetil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;

5 ou seu sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável.

35. Composição farmacêutica utilizável para o tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida  
10 de reparo muscular, **caracterizada** pelo fato de que a dita composição compreende uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (VII) ou seu sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável, e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável:



(VII)

15

em que:

R<sub>1</sub> é hidrogênio, C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila ou C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, em que os grupos alquila e

cicloalquila estão opcionalmente substituídos com halogênio, -CN, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> é hidrogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, tienila, CH<sub>2</sub>-tienila, furanila, CH<sub>2</sub>-furanila, oxazoíla, CH<sub>2</sub>-oxazoíla, fenila, benzila, CH<sub>2</sub>-naftila, em que o grupo alquila e os anéis dos grupos cicloalquila, tienila, furanila, oxazoíla, fenila, benzila e naftila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -S-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OCHF<sub>2</sub>, -CN, -COOH, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -C(O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

R<sub>3</sub> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub> é C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> alcenila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> alcinila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, tienila, furanila, oxazoíla, fenila, benzo[b]furan-2-ila, benzo[b]tien-2-ila, benzo[1,3]dioxol-5-ila, naftila, em que os grupos alquila e os anéis dos grupos cicloalquila, tienila, furanila, oxazoíla, fenila, benzofuranila, benzotienila

e naftila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -S-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, -OCHF<sub>2</sub>, -CN, -

5 COOH, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)OR<sub>6</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

R<sub>5</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, piridinila, -CH<sub>2</sub>-piridinila, tienila, CH<sub>2</sub>-tienila, furanila, CH<sub>2</sub>-furanila, oxazoíla,

10 CH<sub>2</sub>-oxazoíla, fenila, benzila, benzo[b]furan-2-ila, benzo[b]tien-2-ila, benzo[1,3]dioxol-5-ila, naftila, CH<sub>2</sub>-naftila, 9H-fluoren-1-ila, 9H-fluoren-4-ila, 9H-fluoren-9-ila, 9-fluorenona-1-ila, 9-fluorenona-2-ila, 9-fluorenona-4-ila, CH<sub>2</sub>-9H-fluoren-9-ila, em que o

15 grupo alquila e os anéis dos grupos cicloalquila, piridinila, tienila, furanila, oxazoíla, fenila, benzila, benzofuranila, benzotienila, naftila, fluorenila e fluorenona estão opcionalmente

20 substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, -S-C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi, fenóxi, -OCHF<sub>2</sub>, -CN, -COOH, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -C(O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>, em que o grupo fenóxi está

opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila ou C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila; e

R<sub>6</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -  
5 CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila ou benzila.

36. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 35, **caracterizada** pelo fato de que o composto de fórmula (VIII) é:

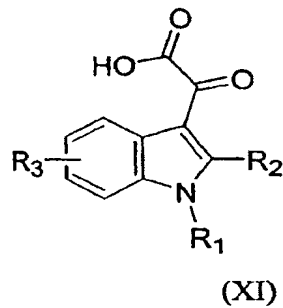
(a) ácido [3-(4-clorobenzoil)-5-(4-  
10 clorofenil)-1H-indol-1-il]acético;

(b) ácido [3-(benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-5-(4-metilfenil)-1H-indol-1-il]-acético; ou

(c) ácido [3-(4-clorobenzoil)-5-(4-  
metilfenil)-1H-indol-1-il]-acético;

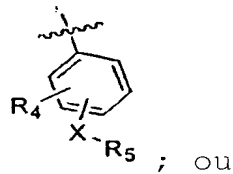
15 ou sua forma sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável.

37. Composição farmacêutica utilizável para o tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida  
20 de reparo muscular, **caracterizada** pelo fato de que a dita composição compreende uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (XI) ou seu sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável, e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável:



em que:

R<sub>1</sub> é a fração:



- 5            R<sub>1</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, benzo[1,3]dioxo-5-il-  
metila, cicloalquilalquila, em que a cadeia alquila é  
C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, heteroarilalquila, em que a cadeia alquila é C<sub>1</sub>  
- C<sub>3</sub>, arilalquila, em que a cadeia alquila é C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>, de  
preferência selecionada de benzila, CH<sub>2</sub>-1-naftila, CH<sub>2</sub>-  
10 2-naftila, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-fenila ou CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-naftila, em que os  
grupos alquila, cicloalquila, heteroarila e arila estão  
opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos  
selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>  
haloalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alcóxi,  
15 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalcóxi, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> alquiltio, C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>  
perfluoroalquilatio, -OCHF<sub>2</sub>, -CN, -C(O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -  
C(O)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

$R_4$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1 - C_3$  haloalquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $C_1 - C_3$  perfluoroalcóxi,  $C_1 - C_3$  alquiltio,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquilatio,  $-OCHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CO_2R_7$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

X é O, S ou NH;

$R_5$  é  $C_1 - C_8$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila, heteroarila,  $-CH_2$ -heteroarila, fenila ou arilalquila, em que a cadeia alquila é  $C_1 - C_8$ , em que os anéis dos grupos cicloalquila, heteroarila, fenila e arila estão opcionalmente substituídos por 1 a 5 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_1 - C_3$  haloalquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $C_1 - C_3$  perfluoroalcóxi,  $C_1 - C_3$  alquiltio,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquilatio, heteroarila,  $-OCHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CO_2R_7$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

$R_2$  é hidrogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila ou  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila, em que os grupos alquila e cicloalquila estão opcionalmente substituídos por halogênio,  $-CN$ ,  $C_1 - C_6$  alcóxi,  $-COOH$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CO_2R_7$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

$R_3$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1 - C_8$  alquila,  $C_1 - C_8$  alcenila,  $C_1 - C_8$  alcinila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila, heteroarila ou fenila, em que os grupos alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, heteroarila e fenila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1 - C_3$  haloalquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $C_1 - C_3$  perfluoroalcóxi,  $C_1 - C_3$  alquiltio,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquilatio,  $-OCHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $-CH_2CO_2H$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CO_2R_7$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

ou  $R_3$  é a fração X- $R_6$ ;

$R_6$  é  $C_1 - C_8$  alquila,  $C_1 - C_8$  alcenila,  $C_1 - C_8$  alcinila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila, heteroarila, fenila, arilalquila, em que a cadeia alquila é  $C_1 - C_8$ ,  $CH_2CH_2$ -fenila ou  $CH_2CH_2$ -naftila, em que os grupos alquila, alcenila, alcinila, cicloalquila, heteroarila e arila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-S-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OCHF_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-CO_2R_7$ ,  $-S(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ; e

R<sub>7</sub> é C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -  
CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila ou C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> arilalquila.

38. Composição farmacêutica, de acordo com a  
reivindicação 37, **caracterizada** pelo fato de que o  
5 composto de fórmula (XI) é:

(a) ácido (1-{4-[(4-cianobenzil)óxi]fenil}-  
1H-indol-3-il) (oxo)acético;

(b) ácido {1-[4-(3-metóxi-benzilóxi)-fenil]-  
1H-indol-3-il}-oxo-acético;

10 (c) ácido {1-[4-(3-cloro-benzilóxi)-fenil]-  
1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(d) ácido {1-[4-(4-cianobenzilóxi)-fenil]-5-  
fluoro-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(e) ácido {1-[4-(3,5-dimetóxi-benzilóxi)-  
15 fenil]-5-fluoro-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(f) ácido {1-[4-(3-cloro-benzilóxi)-fenil]-5-  
metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(g) ácido {1-[4-(2,4-diclorobenzilóxi)-  
fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

20 (h) ácido {5-cloro-1-[3-(4-ciano-benzilóxi)-  
fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(i) ácido {5-cloro-1-[3-(3,5-dimetóxi-  
benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(j) ácido {1-[4-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

5 (j) ácido {1-[4-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(k) ácido [1-(4-{[5-(etoxicarbonil)-2-furil]metóxi}fenil)-5-fluoro-1H-indol-3-il](oxo)acético;

10 (l) ácido {1-[4-(2,6-dicloropiridin-4-ilmetóxi)-fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(m) ácido {5-cloro-1-[3-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

15 (n) ácido [5-cloro-1-(3-{[5-(etoxicarbonil)-2-furil]metóxi}fenil)-1H-indol-3-il](oxo)acético;

(o) ácido 5-cloro-1-[3-(2,6-dicloro-piridin-4-ilmetóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

(p) ácido [1,5-bis-(4-trifluorometóxi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético;

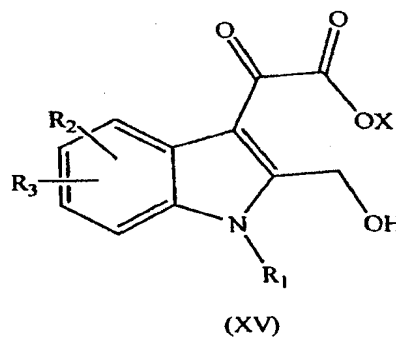
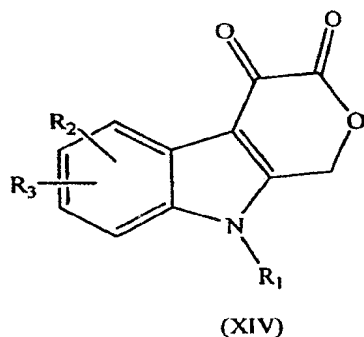
20 (q) ácido [1,5-bis-(4-trifluorometóxi-fenil)-1H-indol-3-il]-oxo-acético;

(r) ácido {1-(4-fluorobenzil)-5-[2-(4-fluorofenil)etóxi]-1H-indol-3-il}(oxo)acético;

- (s) ácido [1-benzil-5-(2-cloro-4-trifluorometil-fenóxi)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- (t) ácido (1-benzil-5-benzilóxi-1H-indol-3-il)-oxo-acético;
- 5 (u) ácido (5-alilóxi-1-ciclobutilmetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético;
- (v) ácido (5-alilóxi-1-fenetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético;
- (w) ácido (5-alilóxi-1-benzo[1,3]dioxol-5-  
10 ilmetil-1H-indol-3-il)-oxo-acético;
- (x) ácido (5-alilóxi-1-[2-(4-metoxifenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;
- (y) ácido (5-alilóxi-1-[2-naftaleno-1-il-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;
- 15 (z) ácido (5-alilóxi-1-[2-(3-trifluorometilfenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;
- (aa) ácido (5-alilóxi-1-[2-(4-bromofenil)-etil]-1H-indol-3-il)-oxo-acético;
- (bb) ácido {1-[4-(4-tert-butil-benzilóxi)-  
20 fenil]-5-metil-1H-indol-3-il}-oxo-acético;
- (cc) ácido {1-[4-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;
- (dd) ácido {5-cloro-1-[3-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benzilóxi)-fenil]-1H-indol-3-il}-oxo-acético;

ou sua forma sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável.

39. Composição farmacêutica utilizável para o tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, **caracterizada** pelo fato de que a dita composição compreende uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (XIV) ou (XV), ou seu sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável, e pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável:



em que:

X é hidrogênio, um metal alcalino ou uma fração amina básica;

R<sub>1</sub> é hidrogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> alquila, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, piridinila, -CH<sub>2</sub>-piridinila, fenila ou benzila, em que os anéis dos grupos cicloalquila, piridinila, fenila e benzila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos

selecionados de halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>;

R<sub>2</sub> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila,  
 5 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, hidróxi, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>; e

R<sub>3</sub> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila,  
 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>  
 10 cicloalquila, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> cicloalquila, hidróxi, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, fenila, benzila, benzilóxi, piridinila ou -CH<sub>2</sub>-piridinila, em que os anéis desses grupos estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados de fenila, halogênio, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub> -  
 15 C<sub>6</sub> perfluoroalquila, -O-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> perfluoroalquila, C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> alcóxi, -OH, -NH<sub>2</sub> ou -NO<sub>2</sub>.

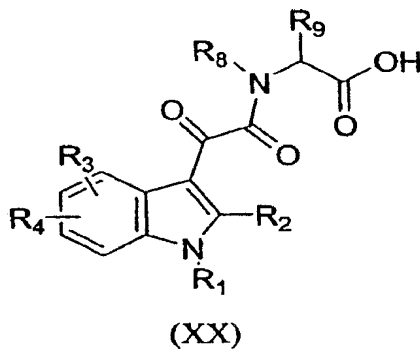
40. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, **caracterizada** pelo fato de que o composto de fórmula (XIV) ou (XV) é:

20 (a) 9-(4-metilbenzil)-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;

(b) 9-benzil-6-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;

- (c) 9-(4-metilbenzil)-6-(3-metilfenil)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,3-diona;
- (d) 9-(4-tert-butilbenzil)-6-(3-metilfenil)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- 5 (e) 6-(benzilóxi)-9-(4-metilbenzil)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- (f) 6-(benzilóxi)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- (g) 6-(benzilóxi)-9-(4-tert-butilbenzil)-1,9-10 diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- (h) 9-(4-tert-butilbenzil)-6-hidróxi-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- (i) 9-benzil-6-(4-clorofenil)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- 15 (j) ácido [1-benzil-5-(4-clorofenil)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- (k) ácido [1-benzil-5-(1,1-bifenil-4-il)-2-(hidroximetil)-1H-indol-3-il] (oxo)acético;
- (l) 9-benzil-6-(3-metilfenil)-1,9-20 diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- (m) 9-benzil-6-(1,1-bifenil-4-il)-1,9-diidropirano[3,4-b]indol-3,4-diona;
- ou sua forma sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável.

41. Composição farmacêutica utilizável para o tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular, **caracterizada** pelo fato de que a dita composição compreende uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (XX) ou seu sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável, e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável:



10 em que:

$R_1$  é  $C_1 - C_8$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila, piridinila,  $-CH_2$ -piridinila, fenila ou benzila, os anéis dos grupos cicloalquila, piridinila, fenila e benzila estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados do grupo que consiste em halogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , e  $-NO_2$ ;

$R_2$  é hidrogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila ou  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila;

$R_3$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_6$  alcóxi,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-NH_2$  ou  $-NO_2$ ;

$R_4$  é fenila, benzila, benzilóxi, piridinila ou  $-CH_2$ -piridinila, em que os anéis desses grupos estão opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos selecionados do grupo que consiste em halogênio,  $C_1 - C_3$  alquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $-O-C_1 - C_3$  perfluoroalquila,  $C_1 - C_3$  alcóxi,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , e  $-NO_2$ ;

$R_8$  é hidrogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_3 - C_6$  cicloalquila,  $-CH_2-C_3 - C_6$  cicloalquila,  $C_1 - C_3$  perfluoroalquila, arila, arila substituída, alquilarila ou alquilarila substituída; e

$R_9$  é hidrogênio,  $C_1 - C_6$  alquila,  $C_3 - C_6$  alquila ramificada,  $C_1 - C_6$  hidroxialquila, 4-hidroxibenzila, 3-indolilmetileno, 4-imidazolilmetileno,  $HSCH_2-$ ,  $CH_3SCH_2CH_2-$ ,  $H_2NC(=O)CH_2-$ ,  $H_2NC(=O)CH_2CH_2-$ ,  $HO_2CCH_2-$ ,  $HO_2CCH_2CH_2-$ ,  $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $H_2NC(=NH)NHCH_2CH_2CH_2-$  ou, tomado juntamente com  $R_8$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ .

42. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 41, **caracterizada** pelo fato de que o composto de fórmula (XX) é:

(a) ácido {[1-(4-tert-butilbenzil)-5-(3-metilfenil)-1H-indol-3-il](oxo)acetil]amino}acético;

(b) ácido 2-[(2-{1-benzil-5-[4-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}-2-oxoacetil)amino]acético;

(c) ácido 2-[(2-{1-benzil-5-[3-(trifluorometóxi)fenil]-1H-indol-3-il}-2-oxoacetil)(metil)amino]acético;

ou sua forma sal ou éster farmacêuticamente aceitável.

43. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 26 a 42, **caracterizada** pelo fato de que a dita composição está na forma de um comprimido ou cápsula.

44. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 26 a 42, **caracterizada** pelo fato de que a dita perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular é causada por ou está associada a distrofia muscular.

45. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 44, **caracterizada** pelo fato de que a dita distrofia muscular é de Duchenne, de Becker, distal, ocular, de Emery-Dreifuss, facioescapuloumeral, 5 congênita de Fukuyama, de membro-cintura, miotônica, oculofaríngea ou recessiva autossômica infantil grave.

46. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 45, **caracterizada** pelo fato de que a dita distrofia muscular é de Duchenne.

10 47. Uso de um composto de fórmula (I) conforme mostrado e definido na reivindicação 26 ou seu sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para o tratamento de lesão muscular, perda 15 muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular.

48. Uso de um composto de fórmula (VII) conforme mostrado e definido na reivindicação 35 ou seu sal, solvato ou éster farmacêuticamente aceitável, 20 **caracterizado** pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para o tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular.

49. Uso de um composto de fórmula (XI) conforme mostrado e definido na reivindicação 37 ou seu sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para o tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular.

50. Uso de um composto de fórmula (XIV) ou (XV) conforme mostrado e definido na reivindicação 39 ou seu sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para o tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular.

51. Uso de um composto de fórmula (XX) conforme mostrado e definido na reivindicação 41 ou seu sal, solvato ou éster farmacologicamente aceitável, **caracterizado** pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para o tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular.

52. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 47 a 51, **caracterizado** pelo fato de que a dita perda muscular, degeneração muscular,

atrofia muscular ou taxa reduzida de reparo muscular é causada por ou está associada a distrofia muscular.

53. Uso, de acordo com a reivindicação 52, **caracterizado** pelo fato de que a dita distrofia muscular é de Duchenne, de Becker, distal, ocular, de Emery-Dreifuss, facioescapuloumeral, congênita de Fukuyama, de membro-cintura, miotônica, oculofaríngea ou recessiva autossômica infantil grave.

54. Uso, de acordo com a reivindicação 52, **caracterizado** pelo fato de que a dita distrofia muscular é de Duchenne.

## RESUMO

"MÉTODO DE TRATAMENTO DE LESÃO MUSCULAR, PERDA MUSCULAR, DEGENERAÇÃO MUSCULAR, ATROFIA MUSCULAR OU TAXA REDUZIDA DE REPARO MUSCULAR; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; E USO DE COMPOSTO NA FABRICAÇÃO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE LESÃO MUSCULAR, PERDA MUSCULAR, DEGENERAÇÃO MUSCULAR, ATROFIA MUSCULAR OU TAXA REDUZIDA DE REPARO MUSCULAR"

Esta invenção descreve novos métodos de tratamento de lesão muscular, perda muscular, degeneração muscular, atrofia muscular ou taxas reduzidas de reparo muscular associadas a várias condições, como distrofia muscular, mediante uso de inibidores de PAI-1 de pequena molécula.