



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0819655-9 B1

(22) Data do Depósito: 22/12/2008

(45) Data de Concessão: 24/04/2024

(54) Título: COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 417/14; A61P 3/10.

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2007 KR 10-2007-0134705.

(73) Titular(es): LG CHEM, LTD.

(72) Inventor(es): SUNG BAE LEE; SEUNG HYUN YOON; MI KYOUNG CHO; KYOUNG HEE KIM;
HEUI SUL PARK; HYOUNG JIN KIM; SOON HA KIM.

(86) Pedido PCT: PCT KR2008007585 de 22/12/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/082152 de 02/07/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 31/05/2010

(57) Resumo: COMPOSTOS INDOL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, PROCESSO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção refere-se a novos compostos de fórmula (1) apresentando excelente atividade para glicoquinase, e composições farmacêuticas compreendendo os mesmos como um ingrediente ativo.

COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

Campo técnico

[001] A presente invenção refere-se a novos compostos apresentando excelente atividade para glicoquinase (GKAs, *glucokinase activators*), e composições farmacêuticas compreendendo os mesmos como um ingrediente ativo.

Técnica anterior

[002] O diabetes exerce influências prejudiciais sobre a saúde humana, causando várias complicações. O diabetes pode ser classificado em diabetes de tipo 1 em que a insulina não é excretada devido à destruição de células pancreáticas, e diabetes de tipo 2 em que a insulina não é produzida devido a outras condições ou o corpo não responde à insulina. O diabetes de tipo 2 atinge 90 % ou mais do total de pacientes que sofreram de diabetes. Complicações típicas acompanhadas do diabetes incluem hiperlipidemia, hipertensão, retinose, falha renal, etc. (Zimmer P., *et al.*, *Nature*, 2001, 414, 782). Como os agentes terapêuticos para diabetes usa-se sulfonil uréias (que facilitam a secreção de insulina nas células pancreáticas), biguanidas (que suprimem a produção de glicose no fígado), inibidores de α -glucosidase (que suprimem a absorção de glicose nos intestinos), etc., entres os quais recentemente objetiva-se agonistas de receptor ativado por proliferadores de peroxisoma gama (PPAR γ , *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) (tiazolidinadionas, sensibilidade incrementada à insulina). No entanto, estes agentes apresentam alguns efeitos secundários, como ganho de peso, de acordo com os respectivos mecanismos de ação (Moller D.E., *Nature*, 2001, 414, 821). Assim, tem havido uma necessidade de desenvolvimento de um agente para o tratamento de diabetes, que não cause referidos efeitos secundários.

[003] Em uma pessoa saudável normal, a glicose no sangue é controlada precisamente dentro de uma faixa segura e estreita por meio de

vários sistemas glicostáticos endócrinos. Se referidos sistemas glicostáticos não operarem, ocorre inicialmente intolerância à glicose, que se desenvolve gradualmente em diabetes de tipo 2. A disfunção de referido mecanismo de controle é resultante de (i) diminuição da secreção de insulina das células pancreáticas, (ii) aumentos da resistência à insulina no fígado, células do tecido adiposo, e células do músculo esquelético, e (iii) excesso de produção de glicose do sangue pelo fígado.

[004] De acordo com muitos resultados de pesquisas durante os últimos quarenta anos, a glicoquinase que pertence à série de hexoquinase IV estão[está] envolvida na primeira etapa do metabolismo da glicose para controlar diretamente o teor de glicose no sangue, sendo que desempenha um papel importante na manutenção da homeostase da glicose no corpo.

[005] A glicoquinase nas células pancreáticas pode determinar os limiares de liberação de insulina estimulada com glicose (GSIR, glucose-stimulated insulin release) ao atuar como um sensor de glicose. A glicoquinase diminui a glicose no sangue ao fosforilar glicose em ATP consumidor de glicose-6-fosfato, e manter glicose-6-fosfato nas células (Meglasson M.D. e Matschinsky F.M., Diabetes Metab Rev, 1986, 2, 163).

[006] Por outro lado, a glicoquinase em hepatócitos apresenta uma característica de ser controlada no curto prazo por proteína reguladora da glicoquinase. A proteína reguladora da glicoquinase forma um complexo a 1:1 com a glicoquinase, e atua como um “inibidor competitivo” contra a glicose para confinar a glicoquinase inativada no interior do núcleo e proteger e estabilizar a mesma contra outras proteínas, como enzimas de decomposição, etc. Reportou-se que frutose-6-fosfato estabiliza adicionalmente a proteína reguladora da glicoquinase, enquanto que frutose-1-fosfato separa glicoquinase da proteína reguladora de glicoquinase e transfere a mesma do núcleo para o citoplasma de forma a manter seu estado ativado (Van Schaftingen E., Eur J Biochem, 1989, 179). A glicoquinase em

hepatócitos controla apropriadamente o metabolismo da glicose no fígado. Ou seja, a absorção e produção da glicose são controladas efetivamente em um estado de saciedade ou de jejum (Agius L., et al., J Biol Chem, 1996, 271, 30479).

[007] Como explicado acima, a glicoquinase ativa as duas funções de (i) controle direto da glicose no sangue no fígado, e (ii) facilitação da secreção de insulina dentro da faixa fisiológica após a detecção da concentração de glicose no pâncreas, e, assim, desempenha um papel muito importante na manutenção da homeostase da glicose.

[008] Os resultados experimentais em muitos modelos de roedores sugeriram que a glicoquinase é um regulador-chave na manutenção da homeostase da glicose. Ratos que não apresentam a função de gene da glicoquinase nas células beta pancreáticas apresentam um sintoma hiperlicêmico significativo, e ratos que não apresentam a função de gene da glicoquinase em hepatócitos apresentam absorção diminuída da glicose e sintoma hiperglicêmico. Por outro lado, quando o gene de glicoquinase é superexpresso em hepatócitos de ratos normais, verifica-se um efeito melhorador da tolerância à glicose (Rossetti L., et al., Am J Physiol, 1997, 273, E743). E, a superexpressão de glicoquinase em ratos diabéticos induz melhoramento da tolerância à glicose e efeito diminuidor da glicose no sangue em estado de jejum (Desai U.J., et al., Am J Diabetes, 2001, 50, 2285).

[009] Até aqui cerca de 200 mutantes de gene de glicoquinase foram reportados clinicamente para humanos. Pacientes com MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)-2, um subtipo de diabetes de tipo 2, apresentaram alguma diminuição da atividade de glicoquinase devida à mutação de perda-de-função e hiperglicemia devida à diminuição da secreção de insulina. Ao contrário, pacientes com PNDM (Permanent Neonatal Diabetes)[diabetes neonatal permanente] e PHHI (Persistent

Hyperinsulinemia Hypoglycemia Of Infancy) [hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente da infância] apresentaram hipoglicemia grave devida à ativação de glicoquinase com base na mutação de ganho-de-função (Matsinsky F.M., et al., *Frontiers in Diabetes*, 2004, 16, capítulo 4-7). Referidos fenótipos de doenças associadas com a glicoquinase sugerem que a glicoquinase desempenha um papel importante na manutenção da homeostase da glicose no corpo, o que deixa uma pista para se desenvolver uma droga para incrementar a atividade de glicoquinase.

[0010] De acordo com os recentes estudos (Nakamura A., et al., *Impact of small molecule glicoquinase activator on glucose metabolism e beta cell mass* [Impacto do ativador de glicoquinase de molécula pequena sobre o metabolismo da glicose e massa de células beta], *Endocrinology*, novembro de 2008), ativadores de glicoquinase facilitam que a divisão de células beta pancreáticas melhore o metabolismo da glicose por meio da manutenção da massa de células pancreáticas. Reportou-se também que o metabolismo da glicose e a hiperglicemia podem ser normalizados através da restauração da atividade de glicoquinase hepatocelular apenas no modelo de rato ZDF (Zucker Diabetic Fatty) com 20 semanas de vida (Torres T.P., et al., *Restoration of hepatic glucokinase expression corrects hepatic glucose flux and normalize plasma glucose in zucker diabetic fatty rats* [A restauração da expressão de glicoquinase hepática corrige o fluxo hepático de glicose e normaliza a glicose plasmática em ratos gordos diabéticos para açúcar], 2008, *Endocrinology*, Oct.), o que sugere que é possível desenvolver ativadores de glicoquinase específicos para hepatócitos, como um agente terapêutico, que podem ser usados para os diabéticos do tipo 1 e também para os diabéticos de tipo 2 crônicos, no futuro.

[0011] Reportou-se muitas pesquisas sobre ativadores de glicoquinase. É possível inciar as patentes recentemente publicadas, WO2007/007910A1, WO2006/112549A1, WO2007/031739,

WO2007/037534, WO2007/043638, WO2007/028135, US20070099930, WO2007/041365, WO2007/051847, WO2007/053345, WO2007/007910, WO2006/049304, etc.

[0012] Os presentes inventores estudaram extensivamente ativadores de glicoquinase, e, como um resultado, confirmaram que os compostos de indol de fórmula (1) são efetivos como ativadores de glicoquinase. Assim, eles completaram a presente invenção que se refere a ativadores de glicoquinase à base de estrutura indol.

Descrição detalhada da invenção

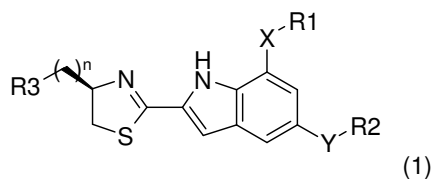
Objeto técnico a ser solucionado

[0013] O objeto da presente invenção consiste em proporcionar ativadores de glicoquinase dos compostos de indol de fórmula (1). Também é outro objeto da presente invenção proporcionar uma composição para a prevenção ou tratamento de doenças causadas pelo declínio da atividade de glicoquinase, que compreende referidos compostos como um ingrediente ativo.

Meios para solucionar o objeto técnico

[0014] A presente invenção proporciona os compostos da seguinte fórmula (1):

Fórmula 1



em que

X representa O ou NH,

n indica um número de 0 a 3,

Y representa uma ligação direta, $-(CH_2)_pO-$, $-(CH_2)_q-$, ou $-(CH_2)_qSO_2-$,

p indica um número de 0 a 2,

q indica um número de 1 a 3,

R1 representa hidrogênio, $-(\text{CR}_4\text{R}_5)_p\text{-A-R}_6$ ou $-(\text{CR}_4\text{R}_5)_q\text{-R}_6$,

p e q são como definido acima,

R4 e R5, independentemente um do outro, representam hidrogênio ou C₁-C₅-alquila,

[0015] A representa arila com de 6~12 membros ou opcionalmente C₃-C₈-cicloalquila contendo oxo, ou representa heteroarila ou heterociclila com de 3~10 membros, sendo que cada um destes apresenta de 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre O, S, e N,

[0016] R6 representa hidrogênio, hidróxi, halogênio, nitro, C1-C6-alquilcarbonila, C1-C6-alkilsulfonila, C1-C6-alcoxicarbonila ou carbóxi,

[0017] R2 representa hidrogênio, nitro, halogênio, C1-C6-alquila ou trifluorometila, representa heterociclila ou heteroarila com de 5~12 membros, sendo que cada um destes apresenta de 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre N e O, ou representa opcionalmente arila com de 6~12 membros substituído por C1-C6-alkilsulfonila,

[0018] R3 representa R7-X-B-X'-,

[0019] B representa uma ligação direta, ou representa heteroarila ou heterociclila com de 3~10 membros, sendo que cada um destes contém opcionalmente oxo, é opcionalmente fundido, e apresenta de 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre N, O e S,

[0020] X e X', independentemente um do outro, representam uma ligação direta, ou são selecionados do grupo que consiste de -CO-, $-(\text{CH}_2)_q\text{-}$, $-\text{NR}_4\text{C(O)-}$, $-\text{NR}_4\text{-}$, $-\text{OC(O)-}$, $-\text{O-}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{C(O)-}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{O-}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_4\text{-}$, $-\text{C(O)NR}_4\text{-}$ e $-\text{S(O)r-}$, sendo que p e q são como definido acima, r indica um número de 0 a 2, e R4 representa hidrogênio ou C1-C5-alquila,

[0021] R7 representa hidrogênio, hidróxi, C1-C6-alquila, C1-C6-alcóxi, halogênio-C1-C6-alquila ou C3-C6-cicloalquila, representa arila com de 6~12 membros, ou representa heterociclila ou heteroarila com de 4~8

membros, sendo que cada um destes apresenta de 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre N e O,

[0022] sendo que alquila, alcóxi, arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila podem ser opcionalmente substituídos, e os substituintes são um ou mais selecionados do grupo que consiste de hidróxi, halogênio, nitrila, amino, C1-C6-alquilamino, di(C1-C6-alquil)amino, C1-C6-alquila, halogênio-C1-C6-alquila, C1-C6-alquilsulfonila, aril-C1-C6-alcóxi e oxo, seus isômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0023] Nas definições acima para os compostos de fórmula (1), o termo 'alquila' significa um radical hidrocarboneto alifático. Alquila pode ser alquila saturado que não compreende porção alquenila ou alquinila, ou alquila insaturado que compreende pelo menos uma porção alquenila ou alquinila. "Alquenila" significa um grupo contendo pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono, e "alquinila" significa um grupo contendo pelo menos uma tripla ligação carbono-carbono. Alquila pode ser de cadeia reta ou ramificada quando usado sozinho ou em uma forma composta, alcóxi.

[0024] Grupo alquila pode apresentar de 1 a 20 átomos de carbono exceto se definido de outra forma. Grupo alquila pode ser um alquila de tamanho médio apresentando de 1 a 10 átomos de carbono. De outra forma, grupo alquila poder ser um alquila inferior apresentando de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos típicos do mesmo incluem, embora sem limitação, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, isobutila, t-butila, pentila, hexila, etenila, propenila, butenila, etc. Por exemplo, C1-C4-alquila apresenta de 1 a 4 átomos de carbono na cadeia alquila, e é selecionado do grupo que consiste de metila, etila, propila, isopropila, n-butila, iso-butila, s-butila e t-butila.

[0025] O termo 'alcóxi' significa um alquilóxi apresentando de 1 a 10 átomos de carbono exceto se definido de outra forma.

[0026] O termo 'cicloalquila' significa um ciclo com de 3~10 membros alifático saturado exceto se definido de outra forma. Exemplos

típicos do mesmo incluem, embora sem limitação, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, etc.

[0027] O termo 'arila' inclui pelo menos um anel apresentando sistema de elétron π covalente, por exemplo, grupo monocíclico ou policíclico fundido (i.e., ciclos que compartilham pares de átomos de carbono adjacentes). Na presente descrição, arila significa um anel monocíclico ou multicíclico, aromático com de 4~10 membros, de preferência, de 6~10 membros, incluindo fenila, naftila, etc., exceto se definido de outra forma.

[0028] O termo 'heteroarila' significa um ciclo aromático com de 3~10 membros, de preferência, de 4~8 membros, mais preferivelmente de 5~6 membros que apresenta de 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre N, O e S, e pode ser fundido com benzo ou C3-C8 cicloalquila, exceto se definido de outra forma. O heteroarila monocíclico inclui, embora sem limitação, tiazol, oxazol, tiofeno, furano, pirrol, imidazol, isoxazol, isotiazol, pirazol, triazol, triazina, tiadiazol, tetrazol, oxadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina e análogos. O heteroarila bicíclico inclui, embora sem limitação, indol, indolina, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzotriazol, quinolina, isoquinolina, purina, puropiridina e análogos.

[0029] O termo 'heterociclo' significa um ciclo com de 3~10 membros, de preferência, de 4~8 membros, mais preferivelmente de 5~6 membros que apresenta de 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre N, O e S, pode ser fundido com benzo ou C3-C8 cicloalquila, e é saturado ou contém 1 ou 2 duplas ligações, exceto se definido de outra forma. O heterociclo inclui, embora sem limitação, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, pirano, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, hidrofurano e análogos.

[0030] Outros termos e abreviaturas na presente descrição podem ser compreendidos como apresentando o significado usado convencionalmente

neste campo, por uma pessoa versada na arte, exceto se definido de outra forma.

[0031] Compostos preferidos entre os compostos de fórmula (1) acima são aqueles em que

[0032] X representa O ou NH,

[0033] n indica um número de 0 a 3,

[0034] Y representa uma ligação direta, $-(CH_2)_pO-$, $-(CH_2)_q-$, ou $-(CH_2)_qSO_2-$,

[0035] p indica um número de 0 a 2,

[0036] q indica um número de 1 a 3,

[0037] R1 representa $-(CR_4R_5)_p-A-R_6$ ou $-(CR_4R_5)_q-R_6$,

[0038] p e q são como definido acima,

[0039] R4 e R5, independentemente um do outro, representam hidrogênio ou C1-C5-alquila,

[0040] A representa arila com de 6~12 membros ou opcionalmente C3-C7-cicloalquila contendo oxo, ou representa heterociclila ou heteroarila com de 4~8 membros, sendo que cada um destes apresenta de 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre O, S, e N,

[0041] R6 representa hidrogênio, hidróxi, halogênio, nitro, C1-C6-alquilcarbonila, C1-C6-alquilsulfonila, C1-C6-alcoxicarbonila ou carbóxi,

[0042] R2 representa hidrogênio, halogênio, C1-C6-alquila ou trifluorometila, representa heterociclila ou heteroarila com de 5~8 membros, sendo que cada um destes apresenta de 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre N e O, ou representa opcionalmente arila com de 6~10 membros substituído por C1-C6-alquilsulfonila,

[0043] R3 representa $R_7-X-B-X'-$,

[0044] B representa uma ligação direta, ou representa heteroarila ou heterociclila com de 4~10 membros, sendo que cada um destes contém opcionalmente oxo, é opcionalmente fundido, e apresenta de 1 a 4

heteroátomos selecionados dentre N, O e S,

[0045] X e X', independentemente um do outro, representam uma ligação direta, ou são selecionados do grupo que consiste de -CO-, -(CH₂)_q-, -NR₄C(O)-, -NR₄-, -OC(O)-, -O-, -(CH₂)_pC(O)-, -C(O)NR₄- e -S(O)_r-, sendo que p e q são como definido acima, r indica um número de 0 a 2, e R₄ representa hidrogênio ou C1-C5-alquila,

[0046] R₇ representa hidrogênio, hidróxi, C1-C6-alquila, halogênio-C1-C6-alquila ou C3-C6-cicloalquila, representa arila com de 6~12 membros, ou representa heterociclila ou heteroarila com de 4~8 membros, sendo que cada um destes apresenta de 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre N e O,

[0047] sendo que alquila, alcóxi, arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila podem ser opcionalmente substituídos, e os substituintes são um ou mais selecionados do grupo que consiste de hidróxi, halogênio, nitrila, amino, C1-C6-alquilamino, di(C1-C6-alquil)amino, C1-C6-alquila, halogênio-C1-C6-alquila, C1-C6-alquilsulfonila, aril-C1-C6-alcóxi e oxo.

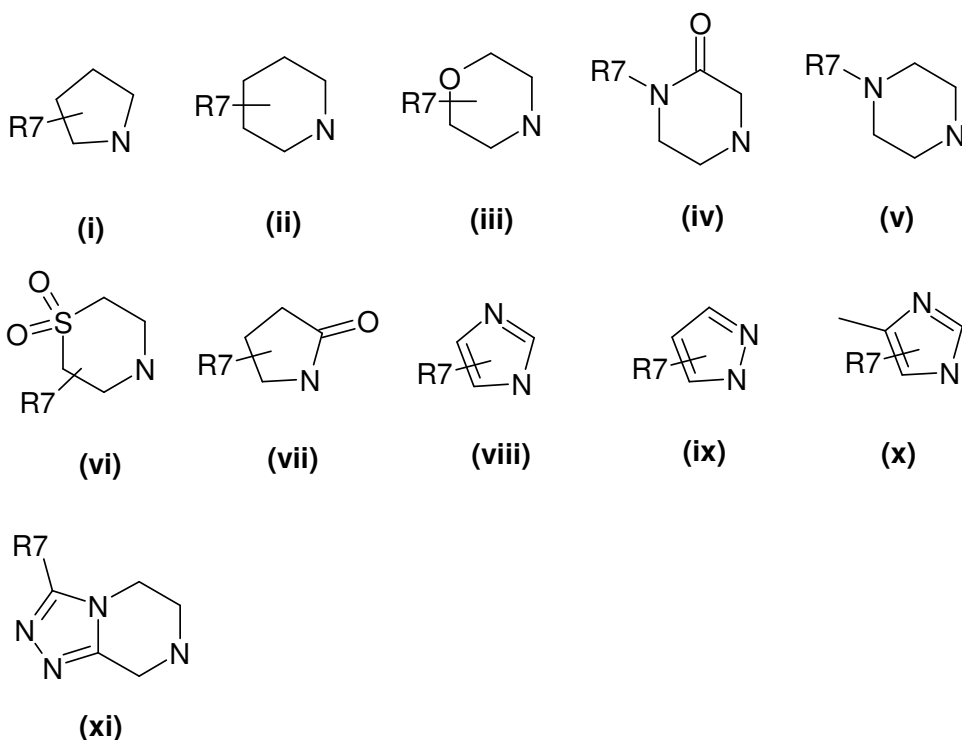
[0048] Nos compostos de fórmula (1) da presente invenção, o substituinte Y representa mais preferivelmente uma ligação direta, -O-, -(CH₂)O-, -(CH₂)- ou -(CH₂)SO₂-.

[0049] O substituinte R₁ representa mais preferivelmente -(CH₂)_p-A-R₆ ou -(CR₄R₅)_q-R₆, sendo que p indica um número de 0 a 2, q indica um número de 1 a 3, R₄ e R₅, independentemente um do outro, representam hidrogênio ou C1-C5-alquila, A representa arila com de 6~12 membros ou opcionalmente C3-C6-cicloalquila contendo oxo ou representa heterociclila com de 5~6 membros que apresenta de 1 a 2 heteroátomos selecionados dentre O, S, e N, e R₆ representa hidrogênio, halogênio, nitro, C1-C6-alquilcarbonila, C1-C6-alquilsulfonila, C1-C6-alcoxycarbonila ou carbóxi. Da forma mais preferível, R₁ é selecionado do grupo que consiste de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, difluorocicloexila, tetraidrofurano, tetraidropirano, (tetraidropiran-4-il)metila, tetraidrotiopirano, 4-oxo-

cicloexila, (1-metanossulfonyl)pirrolidina, (1-acetil)piperidina, 4-nitrofenila e metilpropiolato.

[0050] O substituinte R2 representa mais preferivelmente hidrogênio, halogênio, C1-C3-alquila ou trifluorometila, representa heterociclila ou heteroarila com de 5~6 membros, sendo que cada um destes apresenta de 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre N e O, ou representa opcionalmente arila com de 5~10 membros substituído por metanossulfonyl. Da forma mais preferível, R2 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, fluoro, cloro, bromo, metila, etila, propila, fenila, metanossulfonylfenila, piridina, morfolina, 1,2-imidazol, 1,3-imidazol, pirrolidina e pirrol.

[0051] No grupo R7-X-B-X'- do substituinte R3, o substituinte B representa mais preferivelmente uma ligação direta, representa pirazol, imidazol ou oxadiazol, sendo que cada um destes é opcionalmente substituído por C1-C6-alquila, ou representa heterociclila com de 5~9 membros que contém opcionalmente oxo, é opcionalmente fundido, e apresenta de 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre N, S e O. Da forma mais preferível, B representa uma ligação direta, ou pode ser uma estrutura selecionada das fórmulas a seguir de (i) a (xi)



em que R7 é como definido acima.

[0052] O substituinte X' representa mais preferivelmente uma ligação direta, ou é selecionado do grupo que consiste de -CO-, -NR₄CO-, -SO₂- e -O-.

[0053] O substituinte X representa mais preferivelmente uma ligação direta, ou é selecionado do grupo que consiste de -C(O)NR₄-, -NR₄-, -OC(O)-, -NR₄C(O)-, -(CH₂)C(O)-, -S(O)₂- e -C(O)-. Da forma mais preferível, X representa uma ligação direta, ou é selecionado do grupo que consiste de -C(O)NH-, -C(O)N(Me)-, -NH-, -N(Me)-, -OC(O)-, -N(Me)C(O)-, -(CH₂)C(O)-, -S(O)₂- e -C(O)-.

[0054] O substituinte R7 representa mais preferivelmente hidrogênio, hidróxi, C1-C6-alquila, halogênio-C1-C6-alquila ou C4-C6-cicloalquila, representa opcionalmente arila com de 6~10 membros substituído por halogênio, ou representa heterociclila ou heteroarila com de 5~6 membros, sendo que cada um destes apresenta de 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre N e O. Da forma mais preferível, R7 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, hidróxi, metila, trifluorometila, etila, t-butila, cicloexila, pirrolidina, fenila, 2-fluorofenila, piperidina, piridina, 1,3-pirazina, 1,4-pirazina, furano, trifluorometila, 1,2,3,4-tetrazol e tetraidrofurano.

[0055] Compostos típicos entre os compostos de fórmula (1) são aqueles selecionados dentre os seguintes:

[0056] [(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-1,3-tiazol-4-il]-metanol;

[0057] {(R)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;

[0058] {(R)-2-[7-(tetraidro-furan-3-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;

[0059] {(R)-2-[7-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;

- [0060] [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol;
- [0061] {(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;
- [0062] [(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol;
- [0063] {(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;
- [0064] {(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-tiopiran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;
- [0065] [(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol;
- [0066] {(R)-2-[5-bromo-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;
- [0067] [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol;
- [0068] {(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;
- [0069] {(R)-2-[5-(piridin-3-ilóxi)-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;
- [0070] ciclopentil-[2-((R)-4-pirrolidin-1-ilmetil-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-7-il]-amina;
- [0071] ciclopentil-[2-((R)-4-morfolin-4-ilmetil-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-7-il]-amina;
- [0072] ciclopentil-[2-((R)-4-dimetilaminometil-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-7-il]-amina;
- [0073] {(R)-2-[5-morfolin-4-ilmetil-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;
- [0074] [(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-pirazol-1-ilmetil-1H-indol-2-il]-

4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;

[0075] [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-imidazol-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol;

[0076] {(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(1H-pirrol-3-ilmetil)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;

[0077] [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol;

[0078] [7-Ciclopentilamino-2-((R)-4-hidroximetil-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-5-il]-metanol;

[0079] metil éster do ácido [(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

[0080] ácido [(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

[0081] etil éster do ácido [(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

[0082] 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-1,3-tiazol-4-il]-etanol;

[0083] metil éster do ácido {(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[0084] ácido {(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[0085] 2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etanol;

[0086] ácido [(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

[0087] 2-[(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-1,3-tiazol-4-il]-etanol;

[0088] ácido {(R)-2-[5-bromo-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

- [0089] 2-{(R)-2-[5-bromo-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etanol;
- [0090] ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
- [0091] etil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
- [0092] 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol;
- [0093] ácido {(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;
- [0094] 2-{(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etanol;
- [0095] ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
- [0096] etil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
- [0097] 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol;
- [0098] ácido {(R)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;
- [0099] 2-{(R)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etanol;
- [00100] metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
- [00101] ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
- [00102] etil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
- [00103] metil éster do ácido {(R)-2-[5-metóxi-7-(tetraidro-piran-4-

ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[00104] ácido {(R)-2-[5-metóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[00105] ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-etóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

[00106] ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-propóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

[00107] ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

[00108] ácido {(R)-2-[5-fenóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[00109] metil éster do ácido {(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[00110] ácido {(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[00111] metil éster do ácido {(R)-2-[5-(piridin-3-ilóxi)-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[00112] ácido {(R)-2-[5-(piridin-3-ilóxi)-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[00113] metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

[00114] ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

[00115] ácido {(R)-2-[5-metil-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[00116] ácido {(R)-2-[5-metil-7-(4-oxo-ciclohexilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[00117] ácido {(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(4-metanossulfonil-fenóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

- [00118] metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenoximetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
- [00119] ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenoximetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
- [00120] metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
- [00121] metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
- [00122] ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
- [00123] 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol;
- [00124] ciclopentil-{5-metanossulfonilmetil-2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina;
- [00125] 1-(4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;
- [00126] 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-morfolin-4-il-etanona;
- [00127] 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida;
- [00128] 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-acetamida;
- [00129] 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-metil-acetamida;
- [00130] 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N,N-dimetil-acetamida;
- [00131] 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- [00132] 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-

diidro-tiazol-4-il]-1-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-etanona;

[00133] 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-etanona;

[00134] 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-piperidin-1-il-etanona;

[00135] 2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-N-metil-acetamida;

[00136] 2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

[00137] 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona;

[00138] 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida;

[00139] 1-(4-Acetil-piperazin-1-il)-2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanona;

[00140] 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-metil-acetamida;

[00141] 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-morfolin-4-il-etanona;

[00142] 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-etil-acetamida;

[00143] 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-metil-acetamida;

[00144] 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-morfolin-4-il-etanona;

[00145] N-metil-2-{(R)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acetamida;

[00146] 1-Morfolin-4-il-2-{(R)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etanona;

- [00147] {5-cloro-2-[(R)-4-(2-dimetilamino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;
- [00148] {5-cloro-2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;
- [00149] {5-cloro-2-[(R)-4-(2-piperazin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;
- [00150] 1-(4-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;
- [00151] (5-cloro-2-{(R)-4-[2-(4-etanossulfonil-piperazin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina;
- [00152] 1-(4-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-2-hidróxi-etanona;
- [00153] (5-cloro-2-{(R)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina;
- [00154] 1-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperidin-4-ol;
- [00155] (4-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-2-ona;
- [00156] (5-cloro-2-{(R)-4-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina;
- [00157] {5-cloro-2-[(R)-4-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;
- [00158] (5-cloro-2-{(R)-4-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina;
- [00159] {5-cloro-2-[(R)-4-(2-pirazol-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;
- [00160] ácido (S)-1-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico;
- [00161] {5-cloro-2-[(R)-4-(2-metanossulfonil-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-

il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;

[00162] etil éster do ácido 3-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-5-metil-3H-imidazol-4-carboxílico;

[00163] ácido 3-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-5-metil-3H-imidazol-4-carboxílico;

[00164] 1-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-pirrolidin-2-ona;

[00165] ácido 1-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperidino-3-carboxílico;

[00166] dimetilamida do ácido 1-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperidino-3-carboxílico;

[00167] t-butil éster do ácido [(S)-1-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-pirrolidin-3-il]-carbâmico;

[00168] (2-{(R)-4-[2-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-5-cloro-1H-indol-7-il)-(tetraidro-piran-4-il)-amina;

[00169] N-[(S)-1-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-pirrolidin-3-il]-acetamida;

[00170] {5-cloro-2-[(R)-4-(2-piperazin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina;

[00171] 1-[4-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-2-hidróxi-etanona;

[00172] 1-[4-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-2-tetrazol-1-il-etanona;

[00173] 1-[4-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-3,3,3-trifluoro-propan-1-ona;

[00174] [4-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-

- 2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-furan-2-il-metanona;
- [00175] (5-cloro-2-{(R)-4-[2-(2,3,5,6-tetraidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-(tetraidro-piran-4-il)-amina;
- [00176] (5-cloro-2-{(R)-4-[2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-(tetraidro-piran-4-il)-amina;
- [00177] {2-[(R)-4-(2-amino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-fluoro-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;
- [00178] 1-(4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;
- [00179] ciclopentil-{5-fluoro-2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina;
- [00180] ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-dimetilamino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-fluoro-1H-indol-7-il}-amina;
- [00181] ciclopentil-{5-fluoro-2-[(R)-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina;
- [00182] ciclopentil-(2-{(R)-4-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-5-fluoro-1H-indol-7-il)-amina;
- [00183] 4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-2-ona;
- [00184] 1-(4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-2-hidróxi-etanona;
- [00185] ciclopentil-{5-fluoro-2-[(R)-4-(2-metanossulfonil-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina;
- [00186] {2-[(R)-4-(2-dimetilamino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-fluoro-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina;
- [00187] {5-Fluoro-2-[(R)-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina;
- [00188] {5-Fluoro-2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina;

- [00189] 1-[4-(2-{(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il)-etanona;
- [00190] (2-{(R)-4-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-5-fluoro-1H-indol-7-il)-(tetraidropiran-4-il)-amina;
- [00191] (5-Fluoro-2-[(R)-4-(2-metanossulfonil-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il)-(tetraidro-piran-4-il)-amina;
- [00192] 4-(2-{(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-2-ona;
- [00193] 1-[4-(2-{(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-2-hidróxi-etanona;
- [00194] ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-metóxi-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina;
- [00195] ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-dimetilamino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina;
- [00196] ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina;
- [00197] ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina;
- [00198] {2-[(R)-4-(2-metanossulfonil-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina;
- [00199] 1-(4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-2-hidróxi-etanona;
- [00200] 2-Hidróxi-1-[4-(2-{(R)-2-[5-metóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-etanona;
- [00201] etil éster do ácido 3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico;
- [00202] ácido 3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico;
- [00203] 3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-

diidro-tiazol-4-il]-propan-1-ol;

[00204] ácido 3-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-propionico;

[00205] 3-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-propan-1-ol;

[00206] 3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-propionamida;

[00207] 3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona;

[00208] 1-(4-{3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propil}-piperazin-1-il)-etanona;

[00209] {5-cloro-2-[(R)-4-(3-morfolin-4-il-propil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;

[00210] etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propionico;

[00211] ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propionico;

[00212] ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propionico;

[00213] etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propionico;

[00214] ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propionico;

[00215] etil éster do ácido 3-[(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propionico;

[00216] ácido 3-[(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propionico;

[00217] ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propionico;

- [00218] ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;
- [00219] etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-etóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;
- [00220] ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-etóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;
- [00221] etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-trifluorometóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;
- [00222] ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-trifluorometóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;
- [00223] etil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetóxi]-acético;
- [00224] ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetóxi]-acético;
- [00225] ciclopentil-{2-[(R)-4-(3-ciclopentil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina;
- [00226] ciclopentil-{2-[(R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina;
- [00227] ácido [(R)-2-(7-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
- [00228] 1-(4-{2-[(R)-2-(7-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;
- [00229] 2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-7-fenóxi-1H-indol;
- [00230] 7-Fenóxi-2-[(R)-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol;
- [00231] dimetil-{2-[(R)-2-(7-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-amina;
- [00232] ácido [(S)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-

diidro-tiazol-4-il]-acético;

[00233] ácido {(S)-2-[7-(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-5-metil-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[00234] ácido ((S)-2-{7-[(tetraidro-piran-2-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-il}-4,5-diidro-tiazol-4-il)-acético;

[00235] ácido ((S)-2-{7-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-il}-4,5-diidro-tiazol-4-il)-acético;

[00236] ácido {(S)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[00237] ácido {(S)-2-[7-(1-acetil-pirrolidin-3-ilamino)-5-metil-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[00238] ácido [(S)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

[00239] ácido ((S)-2-{5-fenóxi-7-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-il}-4,5-diidro-tiazol-4-il)-acético;

[00240] ácido {(S)-2-[5-fenóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[00241] ácido {(S)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[00242] ácido [(S)-2-(7-ciclobutilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

[00243] ácido {(S)-2-[5-metil-7-(tetraidro-furan-3-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[00244] ácido {(S)-2-[7-(ciclopropilmetil-amino)-5-metil-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

[00245] ácido ((S)-2-{5-metil-7-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-il}-4,5-diidro-tiazol-4-il)-acético;

[00246] ácido {(S)-2-[5-metil-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

- [00247] metil éster do ácido [(S)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
- [00248] ácido [(S)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
- [00249] ácido {(S)-2-[7-(4,4-difluoro-ciclohexilamino)-5-metil-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;
- [00250] (2-{(S)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-5-cloro-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina;
- [00251] (5-cloro-2-{(S)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina;
- [00252] 1-(4-{2-[(S)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;
- [00253] 1-(4-{2-[(S)-2-(7-amino-5-cloro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;
- [00254] 1-(4-{2-[(S)-2-(5-metil-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;
- [00255] {5-Metil-2-[(S)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina;
- [00256] 1-(4-{2-[(S)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-2-hidróxi-etanona;
- [00257] ciclopentil-{5-fenóxi-2-[(S)-4-(2-piperazin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina;
- [00258] t-butil éster do ácido 4-{2-[(S)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazina-1-carboxílico;
- [00259] ciclopentil-(2-{(S)-4-[2-(3-metil-5,6-diidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-5-fenóxi-1H-indol-7-il)-amina;
- [00260] 4-{2-[(S)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-2-ona;

- [00261] (4-{2-[(S)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-(tetraidro-furan-2-il)-metanona;
- [00262] ciclopentil-(5-fenóxi-2-{(S)-4-[2-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-amina;
- [00263] ciclopentil-[2-((S)-4-{2-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il)-5-fenóxi-1H-indol-7-il)-amina;
- [00264] 1-(4-{2-[(S)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;
- [00265] {(R)-1-[2-[(S)-2-{5-metil-7-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-il}-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil]-pirrolidin-2-il}-metanol;
- [00266] N-((R)-1-{2-[(S)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-pirrolidin-3-il)-acetamida;
- [00267] (2-{(S)-4-[2-(4-benzil-piperazin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-5-fenóxi-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina;
- [00268] {5-Metil-2-[(S)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-ilmetil)metil-amina;
- [00269] {2-[(S)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-fenóxi-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amina;
- [00270] 4-[2-((S)-2-{5-fenóxi-7-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-il}-4,5-diidro-tiazol-4-il)-etil]-piperazin-2-ona;
- [00271] ciclopentil-{5-fenóxi-2-[(S)-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il)-amina;
- [00272] (4,4-Difluoro-ciclohexil)-{2-[(S)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il)-amina;
- [00273] (2-{(S)-4-[2-(3-metil-5,6-diidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-pirazin-7-il]-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-fenóxi-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amina;
- [00274] 4-[2-((S)-2-{5-fenóxi-7-[(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-il}-4,5-diidro-tiazol-4-il)-etil]-piperazin-2-ona; e

[00275] 4-(2-{(S)-2-[7-(4,4-difluoro-ciclohexilamino)-5-fenóxi-7-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-2-ona.

[00276] Outros termos e abreviaturas na presente descrição podem ser compreendidos como apresentando o significado usado convencionalmente neste campo por uma pessoa versada na arte, exceto se definido de outra forma.

[00277] Os compostos de fórmula (1) de acordo com a presente invenção também podem formar um sal farmaceuticamente aceitável. Um sal farmaceuticamente aceitável do tipo referido inclui sal de adição de ácido não-tóxico contendo anion farmaceuticamente aceitável, por exemplo, um sal com ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromídrico, ácido iodrídrico, etc.; um sal com ácidos orgânicos, como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucônico, ácido benzóico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido salicílico, etc.; ou um sal com ácidos sulfônicos, como ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, etc. Também, por exemplo, o sal de ácido carboxílico farmaceuticamente aceitável inclui um sal com metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, como lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, etc.; um sal com aminoácidos, como lisina, arginina, guanidina, etc.; ou um sal orgânico com dicicloexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, dietanolamina, colina, trietilamina, etc. Os compostos de fórmula (I) da presente invenção podem ser convertidos a seus sais de acordo com qualquer um dos métodos convencionais.

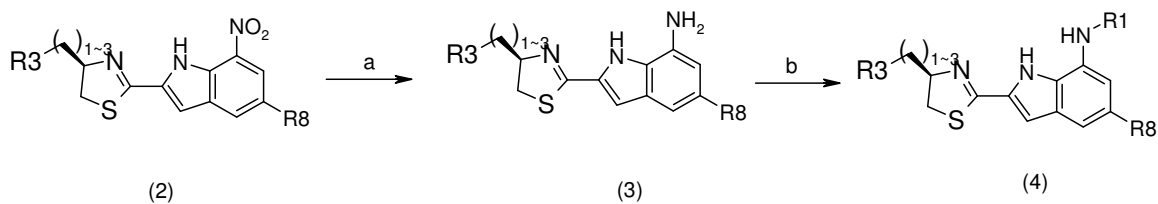
[00278] Os compostos de fórmula (1) da presente invenção podem apresentar um centro(s) de carbono assimétrico(s) na estrutura, e, assim, podem existir em forma de isômero R ou S, racemizado, mistura de diaesterômeros, ou diaestereômero individual, etc. Todos os isômeros também são cobertos pela presente invenção.

[00279] A presente invenção também proporciona processos para a preparação dos compostos de fórmula (1). A seguir, os processos para a preparação dos compostos de fórmula (1) são ilustrados por meio de esquemas reacionais exemplares com a fim de melhor compreensão. No entanto, uma pessoa versada no campo a que a presente invenção se refere pode preparar os compostos de fórmula (1) através de várias vias de acordo com suas estruturas, e referidos processos deveriam ser interpretados como enquadrando-se no escopo da presente invenção. Em outras palavras, os compostos de fórmula (1) podem ser preparados opcionalmente mediante combinação de vários métodos sintéticos que são descritos na presente descrição ou revelados nas artes anteriores. Os processos para a preparação dos compostos de fórmula (1) cobrem até mesmo referidos processos, e não são limitados àqueles explicados abaixo.

[00280] Os compostos de fórmula (1) podem ser preparados de acordo com o Esquema Reacional (1) a seguir por meio de redução do grupo nitro do Composto (2) dando um Composto amina (3), e introduzindo substituinte R1 no grupo amina resultante. Alternativamente, os compostos de fórmula (1) podem ser preparados de acordo com os Esquemas Reacionais de (2) a (7) a seguir por meio de modificação dos substituintes R1, R2 e R3 no Composto (4).

[00281] O Composto (5) pode ser preparado de acordo com os Esquemas Reacionais (8) e (9) a seguir. O Composto (7) pode ser preparado de acordo com o Esquema Reacional (10) a seguir, e o Composto (20) pode ser preparado de acordo com o Esquema Reacional (11) a seguir.

Esquema Reacional 1



[00282] no Esquema Reacional (1) acima,

- [00283] a representa Fe, Zn, Pd/C, etc.,
- [00284] b representa um composto cetona em forma de $R1=O$, triacetoxiboroidreto de sódio $\{NaBH(OAc)_3\}$, cianoboroidreto de sódio ($NaBH_3CN$), etc.,
- [00285] $R1$, $R2$, e $R3$ são como definido na fórmula (1), e
- [00286] $R8$ representa $Y-R2$, sendo que Y e $R2$ são como definido na fórmula (1).
- [00287] O Composto (2) pode ser preparado de acordo com o Esquemas Reacionais de (2) a (9) a seguir.
- [00288] O Composto (3) pode ser preparado reduzindo-se o Composto (2). A reação de redução pode ser realizada usando-se um catalisador de ácido e metal, ou usando-se um catalisador de metal na presença de gás hidrogênio.
- [00289] O ácido que pode ser usado na reação de redução usando-se um catalisador de metal inclui, por exemplo, ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc., ácidos carboxílicos orgânicos, como ácido acético, ácido trifluoroacético, etc., aminados, como cloreto de amônio, de preferência, ácido clorídrico, ácido acético, cloreto de amônio, etc. O ácido é usado tipicamente na quantidade de 0,01 ~ 10 eq., de preferência, de 0,1 ~ 5 eq., com relação a 1 eq. do composto (2). O metal que pode ser usado inclui, por exemplo, ferro, zinco, lítio, sódio, estanho (usualmente, cloreto de estanho), etc., de forma particularmente preferível, ferro, zinco, cloreto de estanho, etc. O metal é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 20 eq., de preferência, de 1 ~ 10 eq., com relação a 1 eq. do composto (2). A reação de metal na presença de um catalisador de ácido pode ser realizada em um solvente inerte. Como o solvente inerte, por exemplo, é possível indicar alcoóis de alquila, como metanol, etanol, etc., éteres, como tetraidrofurano, dietiléter, etc., alquilésteres, como acetato de etila, etc., de preferência, metanol, etanol, tetraidrofurano, acetato de etila, etc. A temperatura de reação encontra-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200

°C, de preferência, de 25 ~ 120 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00290] O catalisador de metal que pode ser usado na reação de redução usando-se um catalisador de metal na presença de gás hidrogênio inclui paládio, níquel, platina, rutênio, ródio, etc., de forma particularmente preferível, paládio, níquel, etc. O catalisador de metal é usado tipicamente na quantidade de 0,001 ~ 2 eq., de preferência, de 0,01 ~ 1 eq., com relação a 1 eq. do composto (2). A pressão do gás hidrogênio situa-se tipicamente na faixa de 1 ~ 10 atm, de preferência, 1 ~ 3 atm. A reação pode ser realizada em um solvente inerte, por exemplo, alcoóis de alquila, como metanol, etanol, etc., éteres, como tetraidrofurano, dietiléter, etc., alquila acetatos, como acetato de metila, acetato de etila, etc., de preferência, metanol, etanol, acetato de etila, etc. A temperatura de reação usando-se o catalisador de metal situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, de 25 ~ 50 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

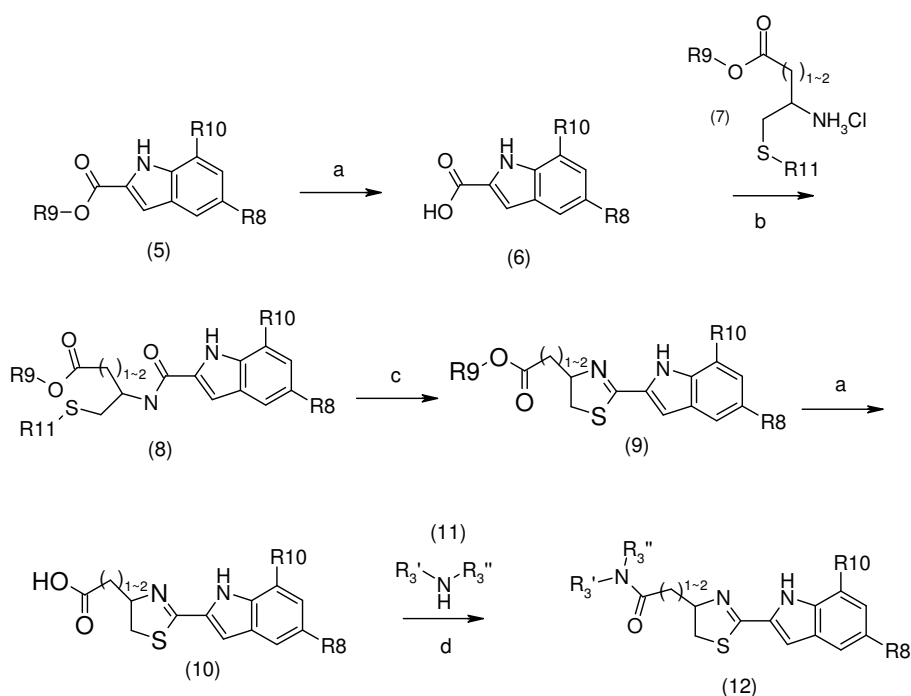
[00291] O Composto (4) pode ser preparado via uma reação de alquilação redutiva do composto (3).

[00292] A alquilação redutiva no grupo amina do composto (3) pode ser realizada com uma cetona usando-se um agente redutor, e, se necessário, usando-se um catalisador de ácido. A cetona é usada tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 3 eq., com relação a 1 eq. do composto (3). O agente de redução que pode ser usado inclui boroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio, etc. O agente de redução é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 3 eq., com relação a 1 eq. do composto (3). O catalisador de ácido que pode ser usado inclui, por exemplo, ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc., ácidos carboxílicos orgânicos, como ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.,

aminados, como cloreto de amônio, de forma particularmente preferível, ácido clorídrico, ácido acético, etc. O ácido é usado tipicamente na quantidade de 0,1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 5 eq., com relação a 1 eq. do composto (3). A reação pode ser realizada em um solvente inerte selecionado, por exemplo, dentre éteres, como tetraidrofurano, dietiléter, etc., cloroalcanos, como diclorometano, clorofórmio, dicloroetano, etc., de preferência, dicloroetano, clorofórmio, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 100 °C, de preferência, de -10 ~ 50 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00293] O Composto (1) ou (2) da presente invenção pode ser preparado de acordo com os processos que são exemplificados especificamente nos Esquemas Reacionais de (2) a (9) a seguir.

Esquema Reacional 2



[00294] no Esquema Reacional (2) acima,

[00295] a representa um hidróxido de metal (por exemplo, NaOH, LiOH),

[00296] b representa um agente de acoplamento (por exemplo, EDC,

CDI, BOP-Cl) e Composto (7),

[00297] c representa PCl_5 ou Tf_2O e Ph_3PO ,

[00298] d representa um agente de acoplamento (por exemplo, EDC, CDI, BOP-Cl) e Composto (11),

[00299] R8 é como definido no Esquema Reacional (1),

[00300] R9 representa C1-C6-alquila,

[00301] R10 representa NO_2 ou R1-X, sendo que X e R1 são como definido na fórmula (1),

[00302] R11 representa p-MeOBn ou Ph_3C , e

[00303] R3' e R3'', independentemente um do outro, representam R7-X-B-, sendo que R7, X e B são como definido na fórmula (1).

[00304] O Composto (5) pode ser preparado de acordo com Esquemas Reacionais (8) e (9).

[00305] O Composto (6) pode ser preparado via reação de hidrólise do composto (5) usando-se uma base. A base que pode ser usada inclui hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, etc. A base é usada tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 5 eq., com relação a 1 eq. do composto (5). A reação de hidrólise pode ser realizada em um solvente inerte selecionado, por exemplo, de água, alcoóis de alquila, como metanol, etanol, etc., éteres, como tetraidrofurano, dietiléter, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de $-10 \sim 200\text{ }^\circ\text{C}$, de preferência, de $25 \sim 120\text{ }^\circ\text{C}$, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00306] O Composto (7) pode ser preparado de acordo com os Esquemas Reacionais (10) e (11) a seguir.

[00307] O Composto (8) pode ser preparado via uma reação de acoplamento do ácido carboxílico do Composto (6) com o grupo amina do composto (7). O agente de acoplamento conhecido que pode ser usado na reação de acoplamento inclui, embora sem limitação, carboimidás, como

dicicloexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), 1,1'-dicarbonildiimidazol (CDI), etc. misturados com 1-hidróxi-benzotriazol (HOBT) ou 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (HOAT), ou cloreto de ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (BOP-Cl), difenilfosforilazide (DPPA), N-[dimetilamino-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]-piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanoamínio (HATU), etc. O agente de acoplamento é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 3 eq., com relação a 1 eq. do composto (6). A quantidade de HOBT ou HOAT usada situa-se tipicamente na faixa de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 3 eq., com relação a 1 eq. do composto (6). Quando se usa um cloridrato de amina na reação de acoplamento, o ácido deveria ser removido usando-se uma base. A base que pode ser usada inclui bases orgânicas, como trietilamina, diisopropiletilamina. A base é usada tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 3 eq., com relação a 1 eq. do composto (7). A reação de acoplamento pode ser realizada em um solvente inerte selecionado dentre tetraidrofurano, dietiléter, N,N-dimetilformamida, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, de 25 ~ 120 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00308] O Composto (9) pode ser preparado por meio de ciclização do Composto (8) como descrito no Journal of Organic Chemistry, 68(24), 2003, 9506~9509, Tetrahedron, 55(34), 1999, 10271~10282, etc.

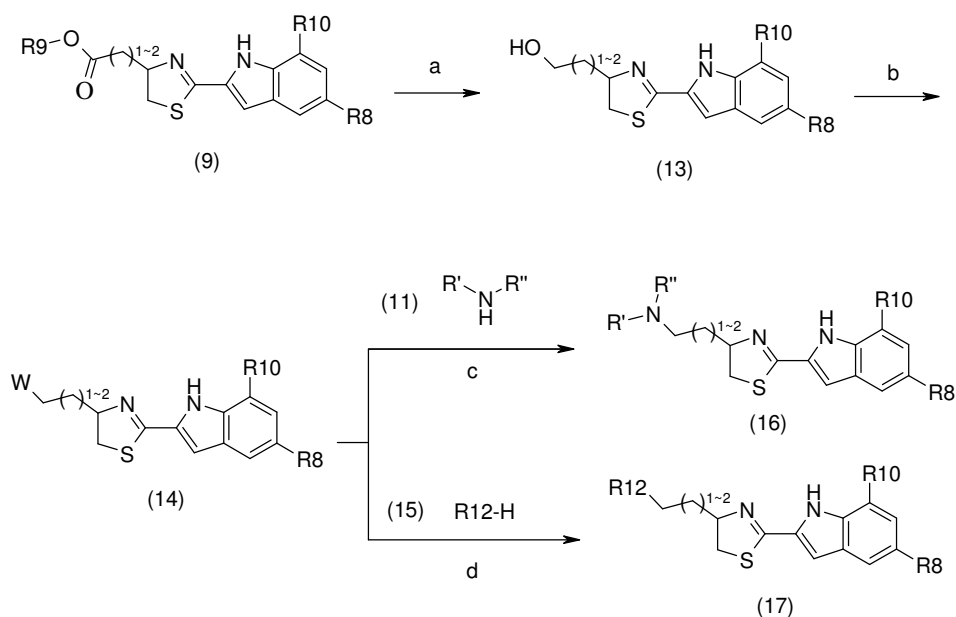
[00309] Quando R11 é grupo p-metoxibenzila (p-MeOBn), a reação de ciclização é realizada in solvente diclorometano usando-se pentacloreto de fósforo (PCl₅). PCl₅ é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 3 eq., com relação a 1 eq. do composto (8). A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 50 °C, de preferência, de 0 ~ 25 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00310] Quando R11 é grupo trifenilmetila (Ph₃C), a reação de ciclização é realizada in solvente diclorometano usando-se anidrido trifluorometanossulfônico (Tf₂O) e óxido de trifenilfosfino (Ph₃PO), que são usados tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 3 eq., com relação a 1 eq. do composto (8). A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 50 °C, de preferência, de 0 ~ 25 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00311] O Composto (11) é um composto amina que é comercialmente obtenível.

[00312] O Composto (12) pode ser preparado via uma reação de acoplamento do ácido carboxílico do composto (10) com o Composto (11) de acordo com o processo de preparação do composto (8).

Esquema Reacional 3



[00313] no Esquema Reacional (3) acima,

[00314] a representa um agente de redução (por exemplo, NaBH₄, LiAlH₄),

[00315] b representa I₂ ou MsCl, etc.,

[00316] c representa uma base e o Composto (11),

- [00317] d representa uma base e Composto (15),
- [00318] R8 é como definido no Esquema Reacional (1),
- [00319] R9 representa C1-C6-alquila,
- [00320] R10 representa NO₂ ou R1-X, sendo que X e R1 são como definido na fórmula (1),
- [00321] R12 representa C1-C6-alcóxi, ciano ou heteroarila com de 5~6 membros,
- [00322] R' e R'' são como definido no Esquema Reacional (2), e
- [00323] W representa um grupo de saída, por exemplo, halogenetos, como cloreto, brometo, iodeto, etc., ou sulfonatos, como metanossulfonato, p-toluenossulfonato, etc.
- [00324] O Composto (13) pode ser preparado convertendo-se o grupo éster do Composto (9) a um grupo álcool. O agente de redução que pode ser usado para reduzir o grupo éster ao grupo álcool inclui, por exemplo, boroidreto de sódio, boroidreto de lítio, borano, hidreto de lítio alumínio, hidreto de diisobutil alumínio (DIBAL-H), etc. O agente de redução é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 3 eq., com relação a 1 eq. do composto (9). A reação pode ser realizada em um solvente inerte selecionado, por exemplo, dentre alcoóis, como metanol, etanol, etc., éteres, como tetraidrofurano, dietiléter, etc., de preferência, tetraidrofurano, dietiléter, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -78 ~ 100 °C, de preferência, de -78 ~ 50 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.
- [00325] O Composto (14) pode ser preparado convertendo-se o grupo álcool do composto (13) a um grupo de saída W. O grupo de saída W pode ser introduzida via reação de halogenação ou sulfonação. A reação de halogenação pode ser realizada usando-se um agente halogenante selecionado dentre iodo, bromo, N-iodosuccimida (NIS), N-bromosuccimida (NBS), tetracloreto de carbono (CCl₄), tetrabrometo de carbono (CBr₄), etc. na

presença de uma base, como imidazol, dimetilaminopiridina (DMAP), etc. e fosfinos, como trifenilfosfino (Ph₃P), tributilfosfino (Bu₃P), etc. Cada um dentre agente halogenante, base e fosfino é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 3 eq., com relação a 1 eq. do composto (13). Esta reação pode ser realizada em um solvente inerte selecionado, por exemplo, dentre éteres, como tetraidrofurano, dietiléter, etc. e diclorometano, clorofórmio, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, de 0 ~ 50 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

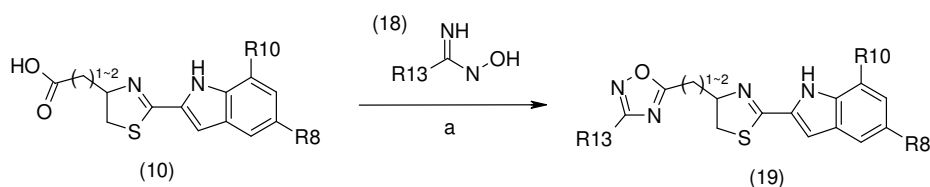
[00326] A reação de sulfonilação pode ser realizada usando-se um agente sulfonante selecionado dentre cloreto de metanossulfonila, cloreto de t-toluenossulfonila, etc. na presença de uma base orgânica, como piridina, trietilamina, etc. Cada um dentre agente sulfonante e base é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 5 eq., com relação a 1 eq. do composto (13). Esta reação pode ser realizada em um solvente inerte selecionado, por exemplo, dentre éteres, como tetraidrofurano, dietiléter, etc., cloroalcanos, como diclorometano, dicloroetano, clorofórmio, etc., de preferência, diclorometano, dicloroetano, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, de 0 ~ 50 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00327] O Composto (16) pode ser preparado por meio de uma reação de acoplamento do composto (11) com o Composto (14) usando-se uma base. Como a base, por exemplo, é possível indicar bases inorgânicas, como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, etc., bases orgânicas, como trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeca-7-ene (DBU), etc. A base é usada tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 5 eq., com relação a 1 eq. do composto (14). Esta reação pode ser realizada em um solvente inerte

selecionado, por exemplo, dentre éteres, como tetraidrofurano, dietiléter, etc., nitrilas de alquila, como acetonitrila, propionitrila, etc., amidas, como N,N-dimetilformamida, etc., de preferência, tetraidrofurano, acetonitrila, N,N-dimetilformamida, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, de 25 ~ 120 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00328] O Composto (17) pode ser preparado via uma reação de acoplamento do composto (14) com o Composto (15) de acordo com o processo de preparação do composto (16).

Esquema Reacional 4



[00329] no Esquema Reacional (4) acima,

[00330] a representa um agente de acoplamento (por exemplo, EDC, CDI, BOP-Cl) e Composto (18),

[00331] R8 é como definido no Esquema Reacional (1),

[00332] R10 representa NO₂ ou R1-X, sendo que X e R1 são como definido na fórmula (1), e

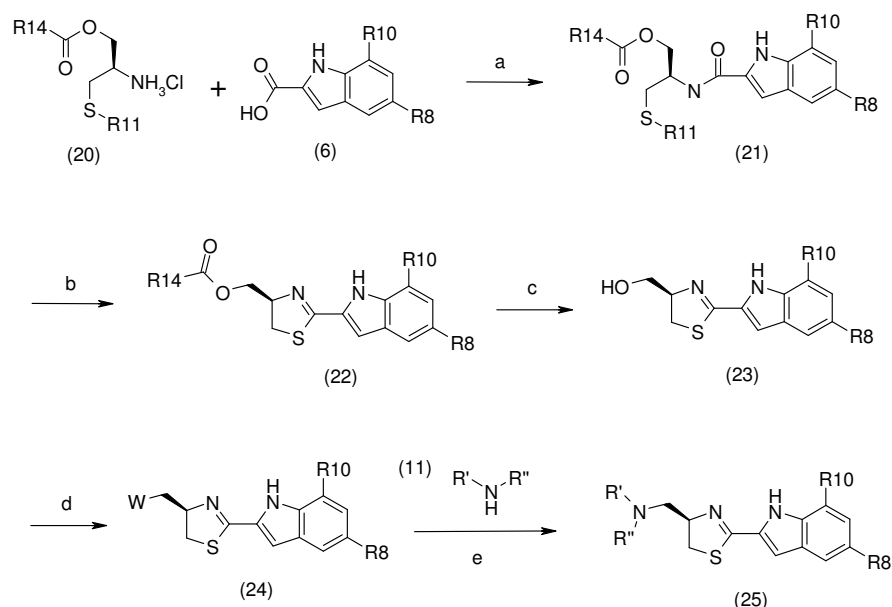
[00333] R13 representa C3-C6-cicloalquila ou piperidinila.

[00334] O Composto (18) pode ser preparado de acordo com um método conhecido em Heterocycles, 60(10), 2087, 2003 ou Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 11(24), 3164, 2001.

[00335] O Composto (19) pode ser preparado via uma reação de acoplamento do composto (10) com o Composto (18). Como o agente de acoplamento, após usar dicicloexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), 1,1'-dicarbonildiimidazol (CDI), etc., mas sem limitação aos mesmos. O agente de acoplamento é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 3 eq., com

relação a 1 eq. do composto (10). Esta reação pode ser realizada em um solvente inerte selecionado dentre tetraidrofurano, dietiléter, N,N-dimetilformamida, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, de 25 ~ 120 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

Esquema Reacional 5



- [00336] no Esquema Reacional (5) acima,
- [00337] a representa um agente de acoplamento (por exemplo, EDC, CDI, BOP-Cl),
- [00338] b representa PCl_5 ou Tf_2O e Ph_3PO ,
- [00339] c representa um hidróxido de metal (por exemplo, NaOH , LiOH),
- [00340] d representa I_2 ou MsCl , etc.,
- [00341] e representa uma base e o Composto (11),
- [00342] R_8 é como definido no Esquema Reacional (1),
- [00343] R_{10} representa NO_2 ou $\text{R}_1\text{-X}$, sendo que X e R_1 são como definido na fórmula (1),
- [00344] R_{11} representa $p\text{-MeOBn}$ ou Ph_3C ,
- [00345] R_{14} representa $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alquila}$,
- [00346] R' e R'' são como definido no Esquema Reacional (2), e

[00347] W representa um grupo de saída, por exemplo, halogenetos, como cloreto, brometo, iodeto, etc., ou sulfonatos, como metanossulfonato, p-toluenossulfonato, etc.

[00348] O Composto (20) pode ser preparado de acordo com o Esquema Reacional (11).

[00349] O Composto (21) pode ser preparado usando-se os Compostos (6) e (20) de acordo com o processo de preparação do composto (8) no Esquema Reacional (2).

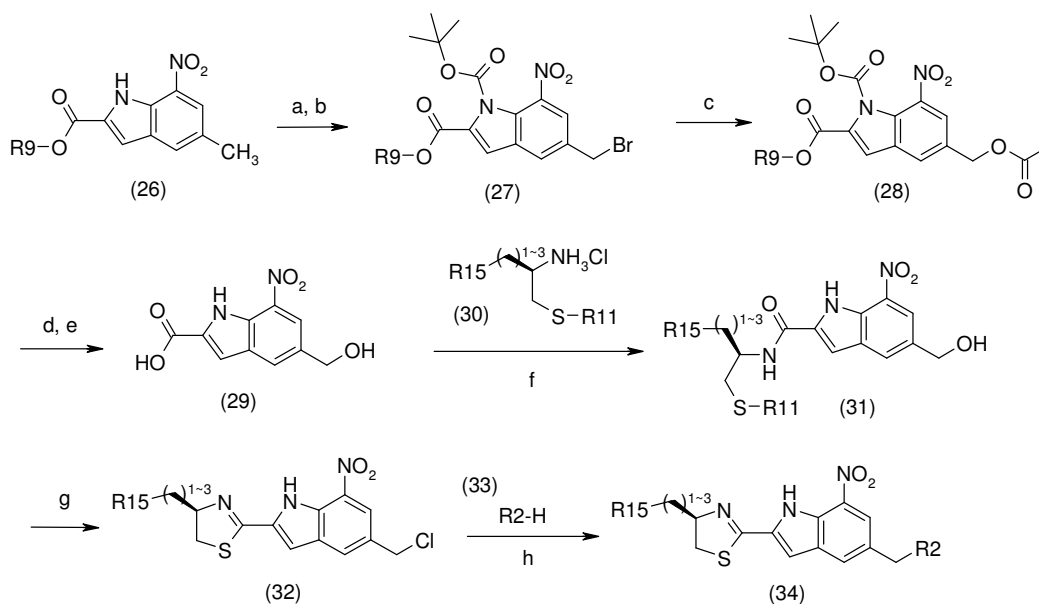
[00350] O Composto (22) pode ser preparado usando-se o Composto (21) de acordo com o processo de preparação do composto (9) no Esquema Reacional (2).

[00351] O Composto (23) pode ser preparado usando-se o Composto (22) de acordo com o processo de preparação do composto (6) no Esquema Reacional (2).

[00352] O Composto (24) pode ser preparado usando-se o Composto (23) de acordo com o processo de preparação do composto (14) no Esquema Reacional (3).

[00353] O Composto (25) pode ser preparado usando-se o Composto (24) de acordo com o processo de preparação do composto (16) no Esquema Reacional (3).

Esquema Reacional 6



- [00354] no Esquema Reacional (6) acima,
- [00355] a representa di-t-butilóxi-dicarbonila (Boc₂O), uma base (por exemplo, NaOH, K₂CO₃),
- [00356] b representa um agente bromatante (por exemplo, N-bromosuccinimida (NBS)),
- [00357] c representa acetato de sódio (NaOAc),
- [00358] d representa um ácido (por exemplo, ácido clorídrico, ácido trifluoroacético),
- [00359] e representa um hidróxido de metal (por exemplo, NaOH, LiOH),
- [00360] f representa um agente de acoplamento (por exemplo, EDC, CDI, BOP-Cl) e Composto (33),
- [00361] g representa PCl₅,
- [00362] h representa uma base e o Composto (33),
- [00363] R₂ é como definido na fórmula (1),
- [00364] R₉ representa C₁-C₆-alquila,
- [00365] R₁₁ representa p-MeOBn, e
- [00366] R₁₅ representa C₁-C₆-alcoxicarbonila ou C₁-C₆-alquilcarbonilóxi.

[00367] O Composto (26) pode ser preparado de acordo com Esquema Reacional (9).

[00368] O Composto (27) pode ser preparado por meio de proteção do grupo amina do composto (26) usando-se Boc₂O na presença de uma base, e convertendo o grupo metila ao grupo bromometila usando-se um agente bromatante, na ordem.

[00369] Boc₂O usado na reação de proteção do grupo amina é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 3 eq., com relação a 1 eq. do composto (26). A base é usada tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 3 eq., com relação a 1 eq. do composto (26). É possível usar um catalisador para facilitar a reação. O catalisador usado é dimetilaminopiridina (DMAP), e usado tipicamente na quantidade de 0,01 ~ 2 eq., de preferência, 0,1 ~ 0,3 eq., com relação a 1 eq. do composto (26). Esta reação pode ser realizada em um solvente inerte selecionado dentre tetraidrofurano, dietiléter, N,N-dimetilformamida, diclorometano, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, de 25 ~ 120 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00370] O agente bromatante usado na reação de bromometilação inclui N-bromosuccinimida (NBS) e 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína, e é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 3 eq., com relação a 1 eq. do composto (26). É possível usar um catalisador para facilitar a reação. O catalisador usado é 2,2'-azidobis(2-metilpropionitrila) (AIBN) ou peróxido de benzoíla, e usado tipicamente na quantidade de 0,001 ~ 2 eq., de preferência, 0,01 ~ 0,3 eq., com relação a 1 eq. do composto (26). Esta reação pode ser realizada em um solvente inerte selecionado dentre benzeno, tolueno, tetracloreto de carbono, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, de 25 ~ 120 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de

preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00371] O Composto (28) pode ser preparado reagindo-se acetato de sódio (NaOAc) com o Composto (27). Usa-se acetato de sódio tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 5 eq., com relação a 1 eq. do composto (27). Esta reação pode ser realizada em um solvente inerte, por exemplo, selecionado dentre éteres, como tetraidrofurano, dietiléter, etc., nitrilas de alquila, como acetonitrila, propionitrila, etc., amidas, como N,N-dimetilformamida, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, de 25 ~ 120 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00372] O Composto (29) pode ser preparado removendo-se o grupo BOC usando-se um ácido, e reação de hidrólise usando uma base, na ordem. O ácido usado na remoção do grupo BOC é ácido clorídrico, ácido trifluoroacético, etc. O ácido é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 2 ~ 5 eq., com relação a 1 eq. do composto (28). Esta reação pode ser realizada em um solvente inerte, por exemplo, selecionado dentre éteres, como tetraidrofurano, dietiléter, dioxano, etc., alcoóis de alquila, como metanol, etanol, etc., cloroalcanos, como diclorometano, clorofórmio, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, de 25 ~ 120 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00373] A base usada na reação de hidrólise inclui hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, etc. A base é usada tipicamente na quantidade de 2 ~ 20 eq., de preferência, de 2 ~ 10 eq., com relação a 1 eq. do composto (28). Esta reação de hidrólise pode ser realizada em um solvente inerte, por exemplo, selecionado dentre alcoóis de alquila, como metanol, etanol, etc., éteres, como tetraidrofurano, dietiléter, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, de 25 ~ 120 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de

preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00374] O Composto (30) pode ser preparado de acordo com Esquemas Reacionais (10) e (11).

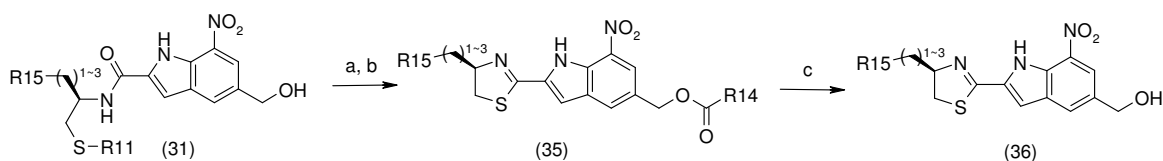
[00375] O Composto (31) pode estar preparado via reação de acoplamento do composto (29) com o Composto (30) de acordo com o processo de preparação do composto (8) no Esquema Reacional (2).

[00376] O Composto (32) pode ser preparado reagindo-se PCl_5 com o Composto (31). Nesta reação de uso de PCl_5 , ciclização e cloração do grupo álcool ocorrem simultaneamente. PCl_5 é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 3 eq., com relação a 1 eq. do composto (31). Esta reação pode ser realizada em um solvente selecionado dentre diclorometano, clorofórmio, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de $-10 \sim 200\text{ }^\circ\text{C}$, de preferência, de $0 \sim 50\text{ }^\circ\text{C}$, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00377] O Composto (33) é comercialmente obtenível.

[00378] O Composto (34) pode ser preparado via uma reação de acoplamento do composto (32) com o Composto (33) de acordo com o processo de preparação do composto (16).

Esquema Reacional 7



[00379] no Esquema Reacional (7) acima,

[00380] a representa um agente acilante [por exemplo, R11-CO-Cl , $(\text{R11-CO})_2\text{O}$],

[00381] b representa PCl_5 ,

[00382] c representa um hidróxido de metal (por exemplo, NaOH , LiOH),

[00383] R11 representa p-MeOBn,

[00384] R14 representa C1-C6-alquila, e

[00385] R15 representa C1-C6-alcoxicarbonila ou C1-C6-alquilcarbonilóxi.

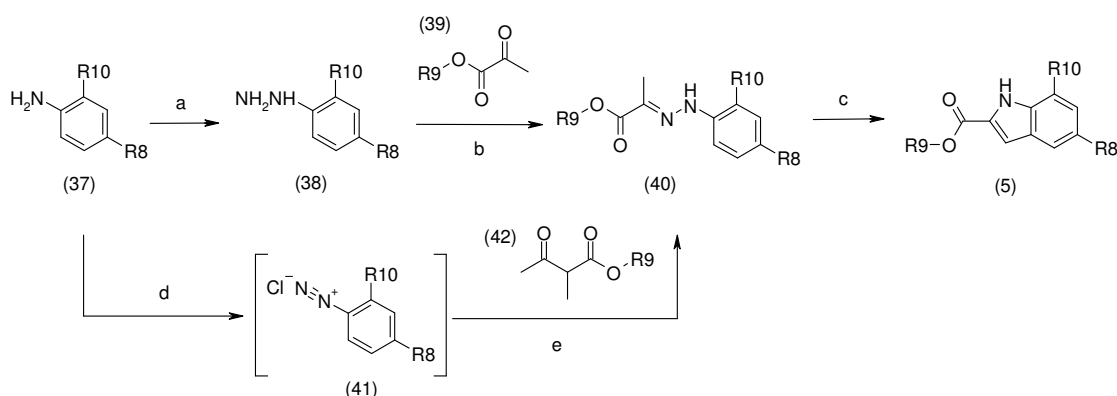
[00386] O Composto (35) pode ser preparado por meio de proteção do grupo álcool do composto (31) com um grupo acila, e ciclização usando PCl_5 . A reação de proteção do grupo álcool é realizada usando-se uma base e um agente acilante. A base usada inclui bases orgânicas, como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, etc. A base é usada tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 5 eq., com relação a 1 eq. do composto (31). O agente acilante usado é um composto em forma de R14-CO-Cl ou $(\text{R14-CO})_2\text{O}$ ($\text{R14}=\text{C1}\sim\text{C6}$ -alquila). O agente acilante é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 3 eq., com relação a 1 eq. do composto (31). Esta reação pode ser realizada em um solvente selecionado dentre diclorometano, clorofórmio, dicloroetano, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de $-10 \sim 200\text{ }^\circ\text{C}$, de preferência, de $0 \sim 50\text{ }^\circ\text{C}$, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00387] A reação de ciclização usa PCl_5 . PCl_5 é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 2 ~ 5 eq., com relação a 1 eq. do composto (31). Esta reação pode ser realizada em um solvente selecionado dentre diclorometano, clorofórmio, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de $-10 \sim 200\text{ }^\circ\text{C}$, de preferência, de $0 \sim 50\text{ }^\circ\text{C}$, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00388] O Composto (36) pode ser preparado via uma reação de desproteção do grupo hidroxila do composto (35) usando-se uma base. A base usada na reação de desproteção inclui hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, etc. A base é usada tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 5 eq., com relação a 1 eq. do composto (35).

Esta reação pode ser realizada em um solvente inerte, por exemplo, selecionado dentre água, alcoóis de alquila, como metanol, etanol, etc., éteres, como tetraidrofurano, dietiléter, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, de 25 ~ 120 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

Esquema Reacional 8



- [00389] no Esquema Reacional (8) acima,
- [00390] a representa nitrito de sódio (NaNO₂); cloreto de estanho (SnCl₂),
- [00391] b representa um composto cetona (39), uma base (por exemplo, NaOAc),
- [00392] c representa um ácido (por exemplo, ácido polifosfórico PPA),
- [00393] d representa NaNO₂,
- [00394] e representa Composto (42), uma base (por exemplo, NaOH),
- [00395] R8 é como definido no Esquema Reacional (1), e
- [00396] R9 e R10 são como definido no Esquema Reacional (2).
- [00397] O Composto (37) é comercialmente obtenível, ou pode ser preparado por meio de um método conhecido em Heterocycles, 68(11), 2285~99, 2006, ou Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14(19), 4903~4906, 2004.
- [00398] O Composto (38) é comercialmente obtenível, ou pode ser preparado convertendo-se o grupo amina do composto (37) a grupo hidrazina

de acordo com um método conhecido no Journal of the American Chemical Society, 198(48), 15374~75, 2006.

[00399] Alternativamente, o Composto hidrazina (38) pode ser preparado reagindo-se o grupo amina do composto (37) com NaNO_2 na presença de ácido clorídrico dando um sal de diazônio (41), que não é separado e reduzido usando-se SnCl_2 . NaNO_2 é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 2 ~ 5 eq., com relação a 1 eq. do composto (37). SnCl_2 é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 2 ~ 5 eq., com relação a 1 eq. do composto (37). Esta reação é realizada em solução de ácido clorídrico aquoso 1 ~ 12N, de preferência, 4 ~ 8N. A temperatura de reação situa-se na faixa de -10 ~ 50 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 6 h.

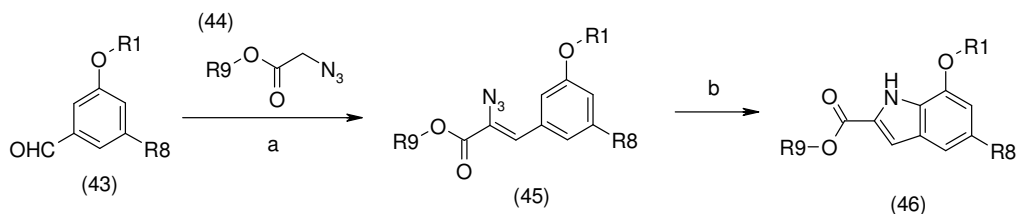
[00400] O Composto (39) é comercialmente obtenível.

[00401] O Composto hidrazona (40) pode ser preparado via uma reação de acoplamento do composto (38) com o Composto cetona (39). Não se usa uma base quando o Composto (38) se encontra em forma neutra, mas deveria ser usado quando o Composto (38) se encontra em forma de um sal de ácido para preparar a forma neutra. Como a base é possível usar, por exemplo, hidróxidos de metal, como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, etc., carbonato de metal, como bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, etc., acetatos metálicos, como acetato de sódio, etc., bases orgânicas, como trietilamina, piridina, etc., de preferência, acetato de sódio, bicarbonato de sódio, etc. A base é usada tipicamente na quantidade de 1 ~ 5 eq., de preferência, de 1 ~ 2 eq., com relação a 1 eq. do composto (38). Esta reação pode ser realizada em um solvente inerte selecionado dentre tetraidrofurano, metanol, etanol, etc. A temperatura de reação situa-se na faixa de -10 ~ 100 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00402] O Composto (40) também pode ser preparado reagindo-se o sal diazônio (41) com o Composto (42) na presença de uma base de acordo com o método de rearranjo de Japp-Klingemann descrito em Organic Process Research & Development, 2, 1988, 214~220, usa-se ácido clorídrico na preparação do sal diazônio (41) tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 2 ~ 4 eq., com relação a 1 eq. do composto (37). A base usada na reação dos compostos (41) e (42) é hidróxido de sódio, que é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 20 eq., de preferência, de 1 ~ 10 eq., com relação a 1 eq. do composto (42). Usa-se solução de etanol aquosa a 80 % como o solvente, e a temperatura de reação situa-se na faixa de -10 ~ 50 °C. O tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00403] O Composto (5) pode ser preparado usando-se um catalisador de ácido e o Composto (40). O ácido usado na síntese é ácido polifosfórico, ácido clorídrico, ácido p-toluenossulfônico, ácido sulfúrico, ácido acético, etc., de preferência, ácido polifosfórico. É possível usar ácido polifosfórico sozinho, ou como uma mistura com hidrocarbonetos aromáticos, como benzeno, tolueno, etc. A temperatura de reação situa-se na faixa de 25 ~ 150 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 5 min ~ 60 h, de preferência, de 5 min ~ 12 h.

Esquema Reacional 9



[00404] no Esquema Reacional (9) acima,

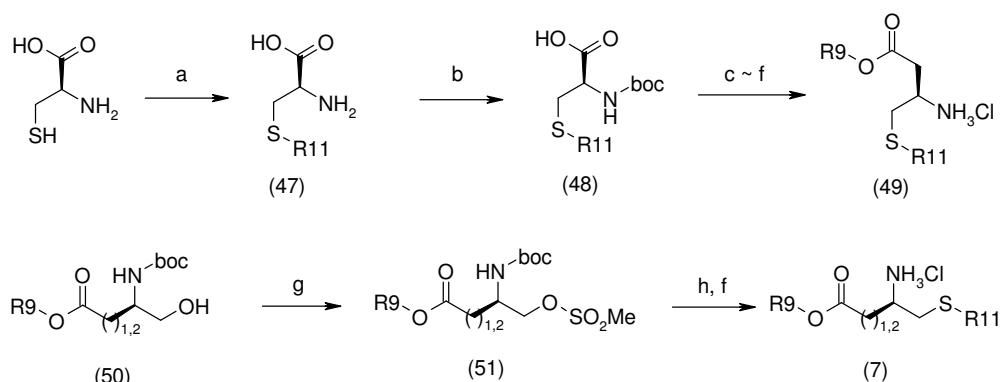
[00405] a representa um alcóxido de sódio (por exemplo, metóxido de sódio),

[00406] b representa calor,

[00407] R1 é como definido na fórmula (1),

- [00408] R8 é como definido no Esquema Reacional (1), e
- [00409] R9 representa C1-C6-alquila.
- [00410] O Composto (43) é comercialmente obténível.
- [00411] O Composto (44) pode ser preparado por meio de um método conhecido no Journal of Medicinal Chemistry, 31(11), 2145, 1988.
- [00412] O Composto (45) é comercialmente obténível, ou pode ser preparado por meio de um método conhecido no WO 2007040289, WO200601079 ou Organic Letters 9(3), 397~400, 2007.
- [00413] Alternativamente, o composto (45) pode ser preparado via uma reação de acoplamento do composto (43) com o Composto (44) na presença de uma base. A base usada é metóxido de sódio, etóxido de sódio, etc. A base é usada tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 3 eq., com relação a 1 eq. do composto (43). Esta reação pode ser realizada em um solvente inerte, por exemplo, selecionado dentre alcoóis de alquila, como metanol, etanol, etc., éteres, como tetraidrofurano, dietiléter, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, -10 ~ 25 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.
- [00414] O Composto (46) pode ser preparado por meio de ciclização do Composto (45). A reação de ciclização pode ser realizada dissolvendo-se o Composto (45) em um solvente inerte, e aquecendo-se a solução. O solvente inerte que pode ser usado inclui tetraidrofurano, benzeno, tolueno, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de 25 ~ 200 °C, de preferência, 50 ~ 120 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

Esquema Reacional 10



[00415] no Esquema Reacional (10) acima,

[00416] a representa cloreto de p-metoxibenzila (PMBCl) ou cloreto de trifenilmetila (TrCl), uma base (por exemplo, NaOH),

[00417] b representa di-t-butilóxi-dicarbonila (Boc₂O), uma base (por exemplo, NaOH, K₂CO₃),

[00418] c representa um cloroformiato de alquila (por exemplo, EtOCOCl), uma base (por exemplo, N-metilmorfolina),

[00419] d representa diazometano (CH₂N₂), uma base (por exemplo, KOH),

[00420] e representa um íon de prata (por exemplo, benzoato de prata),

[00421] f representa um ácido,

[00422] g representa MsCl, Et₃N,

[00423] h representa p-metoxibenziltiol (PMBSH), NaH,

[00424] R₉ representa C₁-C₆-alquila, e

[00425] R₁₁ representa p-MeOBn ou Ph₃C.

[00426] O Composto (47) pode ser preparado por meio de proteção do grupo tiol de cisteína usando-se cloreto de p-metoxibenzila (PMBCl) ou cloreto de trifenilmetila (TrCl) na presença de uma base.

[00427] PMBCl ou TrCl usado na reação de proteção do grupo tiol é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 5 eq., de preferência, de 1 ~ 2 eq., com relação a 1 eq. de cisteína. A base usada é hidróxido de sódio, carbonato de potássio, etc., e é usada tipicamente na quantidade de 1 ~ 5 eq, de

preferência, de 1 ~ 2 eq., com relação a 1 eq. de cisteína. Esta reação pode ser realizada em um solvente inerte selecionado dentre tetraidrofurano, metanol, etanol, água, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, de 0 ~ 50 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00428] O Composto (48) pode ser preparado por meio de proteção do grupo amina do composto (47) usando-se grupo BOC.

[00429] Boc₂O usada na reação de proteção do grupo amina é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 5 eq., de preferência, de 1 ~ 2 eq., com relação a 1 eq. de cisteína. A base usada é selecionada, por exemplo, de hidróxidos, como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, etc., carbonatos, como carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cério, etc., bases orgânicas, como diisopropiletilamina, trietilamina, etc., de preferência, carbonato de potássio, trietilamina, etc. Esta reação pode ser realizada em um solvente inerte selecionado dentre tetraidrofurano, metanol, etanol, água, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, de 0 ~ 50 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00430] O Composto (49) pode ser preparado por meio de um método conhecido em Helvetica Chimica Acta, 87, 2004, 3131~3159.

[00431] 1 Eq. do composto (48) é reagido com 1 ~ 2 eq. de cloroformiato de etila (EtOCOCl) ou cloroformiato de isobutila (iBuOCOCl) em tetraidrofurano solvente mantido à temperatura ambiente na presença de 1 ~ 2 eq. de uma base {por exemplo, N-metilmorfolina (NMM), trietilamina, etc.} dando um composto de anidrido. O composto de anidrido resultante é reagido com 1 ~ 5 eq. de diazometano e 1 ~ 5 eq. de solução aquosa de hidróxido de potássio em solvente de éter de dietila mantido a 0 °C, e então reagido com 0,1 ~ 2 eq. de um íon de Ag (por exemplo, trifluoroacetato de

prata ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$), benzoato de prata, etc.) e 1 ~ 10 eq. de um álcool de alquila (por exemplo, metanol, etanol, etc.) na condição de escuridão, à temperatura ambiente, dando um éster de alquila.

[00432] A reação para remover o grupo BOC pode ser realizada usando-se um ácido. O ácido usado inclui ácido clorídrico, ácido trifluoroacético, etc. O ácido é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 2 ~ 5 eq., com relação a 1 eq. do composto (48). Esta reação pode ser realizada em um solvente inerte, por exemplo, selecionado dentre éteres, como tetraidrofurano, dietiléter, dioxano, etc., alcoóis de alquila, como metanol, etanol, etc., cloroalcanos, como diclorometano, clorofórmio, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, de 25 ~ 120 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00433] O Composto (50) pode ser preparado a partir de ácido glutâmico ou ácido aspártico por meio de um método conhecido em Synlett, 15, 2005, 2397~2399, Journal of Organic Chemistry, 66(5), 2001, 1919~1923, etc.

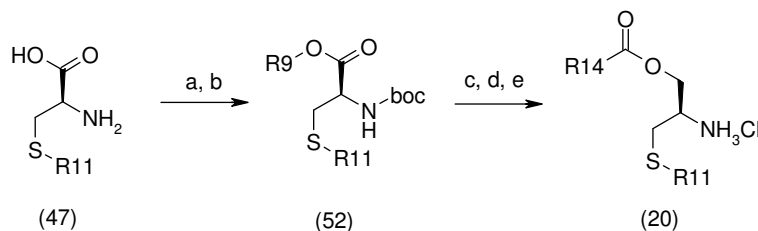
[00434] O Composto (51) pode ser preparado por meio de sulfonação do Composto (50). A reação de sulfonação pode ser realizada usando-se cloreto de metanossulfonila na presença de uma base orgânica, como piridina, trietilamina, etc. O agente sulfonante e base, cada um, são usados na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 5 eq., com relação a 1 eq. do composto (50). Esta reação pode ser realizada em um solvente inerte selecionado dentre diclorometano, dicloroetano, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, de 0 ~ 50 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00435] O Composto (7) pode ser preparado reagindo-se p-metoxibenziltiol (PMBSH) com o Composto (51) na presença de uma base, e

removendo-se o grupo BOC usando-se um ácido. A base usada é hidreto de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cério, etc., de preferência, hidreto de sódio. A base é usada tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 2 ~ 5 eq., com relação a 1 eq. do composto (51). p-Metoxibenziltiol (PMBSH) é usado tipicamente na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 2 ~ 5 eq., com relação a 1 eq. do composto (51). Esta reação pode ser realizada em um solvente inerte selecionado dentre tetraidrofurano, dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, etc. A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de -10 ~ 200 °C, de preferência, de 25 ~ 100 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00436] A reação para remover grupo BOC pode ser realizada da mesma maneira que a remoção do grupo BOC explicada no processo de preparação do composto (49).

Esquema Reacional 11



[00437] no Esquema Reacional (11) acima,

[00438] a representa um álcool de alquila (por exemplo, metanol, etanol), cloreto de acetila ou cloreto de tionila,

[00439] b representa di-t-butilóxi-dicarbonila (Boc₂O), uma base (por exemplo, NaOH, K₂CO₃),

[00440] c representa um agente de redução (por exemplo, NaBH₄),

[00441] d representa um cloreto de alquilcarbonila (por exemplo, cloreto de t-butilcarbonila (tBuCOCl)), uma base (por exemplo, Et₃N),

[00442] e representa um ácido,

[00443] R9 representa C1-C6-alquila,

[00444] R11 representa p-MeOBn ou Ph₃C, e

[00445] R14 representa C1-C6-alquila.

[00446] O Composto (52) pode ser preparado por meio de esterificação do grupo carboxílico do composto (47), e proteção do grupo amina com grupo BOC. A reação de esterificação pode ser realizada usando-se cloreto de acetila ou cloreto de tionila em um solvente de álcool de alquila. Usa-se cloreto de acetila ou cloreto de tionila na quantidade de 1 ~ 10 eq., de preferência, de 1 ~ 5 eq., com relação a 1 eq. do composto (47). A temperatura de reação situa-se tipicamente na faixa de 25 ~ 200 °C, de preferência, de 25 ~ 100 °C, e o tempo de reação situa-se tipicamente na faixa de 10 min ~ 60 h, de preferência, de 10 min ~ 12 h.

[00447] A reação de proteção do grupo amina pode ser realizada da mesma maneira que o processo de preparação do composto (48).

[00448] O Composto (20) pode ser preparado a partir do Composto de partida (52) via redução do grupo éster, proteção do grupo álcool, e remoção de BOC, na ordem. A reação de redução do grupo éster pode ser realizada reagindo-se com um cloroformiato de alquila (por exemplo, cloroformiato de etila, cloroformiato de isobutila) em solvente tetraidrofurano de [] temperatura ambiente na presença de 1 ~ 5 eq. de uma base (por exemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, etc.) dando um anidrido, que então é reagido com 1 ~ 5 eq. de boroidreto de lítio ou boroidreto de sódio em solução aquosa de tetraidrofurano de 0 ~ 25 °C durante 10 min ~ 12 h.

[00449] A reação de proteção do grupo álcool pode ser realizada reagindo-se com um cloreto de alquilcarbonila, por exemplo, t-BuCOCl, in solvente diclorometano de 0 ~ 25 °C na presença de 1 ~ 5 eq. de uma base selecionada dentre trietilamina, piridina, etc. durante de 10 min ~ 12 h.

[00450] A reação para remover grupo BOC pode ser realizada dissolvendo-se o reagente em um solvente inerte selecionado dentre tetraidrofurano, dioxano, acetato de etila, diclorometano, etc. e reagindo-se

com de 1 ~ 10 eq. de ácido clorídrico ou ácido trifluoroacético a de 0 ~ 50 °C durante de 10 min ~ 12 h.

[00451] Os compostos cujos métodos de preparação não são explicados especificamente na presente descrição são conhecidos per se, ou podem ser preparados a partir de um composto conhecido de acordo com um processo conhecido ou um processo similar ao mesmo.

[00452] Os compostos de fórmula (1) obtidos por meio dos processos acima podem ser separados ou purificados a partir do produto de reação por meio de vários métodos, como recristalização, ionoforese, cromatografia de coluna em sílica-gel, cromatografia de troca de íon, etc.

[00453] Como explicado acima, os compostos de acordo com a presente invenção, materiais de partida, intermediários, etc. para a preparação dos mesmos podem ser obtido por meio de vários processos, e referidos processos para a preparação dos compostos de fórmula (1) deveriam ser interpretados de forma a se enquadrarem no escopo da presente invenção.

Efeito

[00454] A presente invenção proporciona adicionalmente uma composição farmacêutica para a ativação de glicoquinase, que compreende os compostos de fórmula (1), seus isômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis como um ingrediente ativo juntamente com veículos farmaceuticamente aceitáveis.

[00455] Doenças que são causadas pela desativação da glicoquinase, e [que] podem ser prevenidas ou tratadas com a composição farmacêutica da presente invenção incluem, embora sem limitação, diabetes, complicações do diabetes, obesidade, etc. A composição farmacêutica da presente invenção pode ser usado para a prevenção ou tratamento de diabetes de tipo 1 ou diabetes de tipo 2, e é particularmente preferível para diabetes de tipo 2. As complicações do diabetes que podem ser prevenidas ou tratadas com a composição farmacêutica da presente invenção incluem, embora sem

limitação, hiperlipidemia, hipertensão, retinose, falha renal, etc.

[00456] A presente invenção proporciona adicionalmente uma composição hipoglicêmica que compreende os compostos de fórmula (1), seus isômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis como um ingrediente ativo juntamente com veículos farmaceuticamente aceitáveis.

[00457] A presente invenção proporciona adicionalmente um processo para a preparação de uma composição farmacêutica para a ativação de glicoquinase, mais especificamente, para a prevenção ou o tratamento do diabetes, complicações do diabetes, ou obesidade, que compreende a etapa de misturar os compostos de fórmula (1), seus isômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis como um ingrediente ativo juntamente com veículos farmaceuticamente aceitáveis.

[00458] A “composição farmacêutica” ou “composição hipoglicêmica” indicada acima pode compreender veículos, diluentes, excipientes, farmaceuticamente aceitáveis ou suas combinações, se necessário, juntamente com os compostos da presente invenção. Composição farmacêutica facilita a administração do composto em um organismo vivo. Existe uma quantidade de técnicas para administrar o composto, e elas incluem, embora sem limitação, administração oral, injetável, aerossol, parenteral e tópica.

[00459] Como usado aqui, “veículo” significa uma substância que facilita a incorporação do composto nas células ou tecidos. Por exemplo, sulfóxido de dimetila (DMSO) é um veículo tipicamente que é usado para facilitar a introdução de vários compostos orgânicos nas células ou tecidos de organismos vivos.

[00460] Como usado aqui, “diluente” é definido como uma substância que é diluída em água [e] que dissolve o composto, e também estabiliza a forma biologicamente ativa do composto-objeto. Os sais dissolvidos em solução tampão são usados como diluentes na arte. Solução tampão usada tipicamente é solução salina tamponada com fosfato que emula a forma salina

da solução humana. Diluentes tamponadores raramente alteram as atividades biológicas do composto, porque os sais tamponadores podem controlar o pH da solução a uma concentração baixa.

[00461] Como usado aqui, “farmaceuticamente aceitável” significa a propriedade que não prejudica as atividades biológicas e propriedades físicas do composto.

[00462] Os compostos da presente invenção podem ser formulados como várias formas de dosagem farmacêutica de acordo com a finalidade. Na preparação da composição farmacêutica da presente invenção, o ingrediente ativo, especificamente, os compostos de fórmula (1), seus isômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis e são misturados juntamente com vários veículos farmaceuticamente aceitáveis que podem ser selecionados de acordo com a formulação a ser preparada. Por exemplo, a composição farmacêutica da presente invenção pode ser formulada como preparação injetável, preparação oral, etc., de acordo com a finalidade.

[00463] Os compostos da presente invenção podem ser formulados por meio dos métodos conhecidos na arte, que usam excipientes e veículos farmacêuticos conhecidos na arte, e ser incorporados nos recipientes de forma de dosagem unitária ou de forma de dosagem múltipla. A forma da preparação pode consistir de soluções, suspensões ou emulsões em meios oleosos ou aquosos, e pode conter agentes dispersantes, agentes de suspensão ou estabilizantes típicos. Adicionalmente, por exemplo, pode ser uma forma de pó seco que se pretende reconstruir por meio de dissolução em água estéril, isenta de pirógenos, antes do uso. Os compostos da presente invenção também podem ser formulados em formas para supositórios usando-se bases típicas para supositórios, como manteiga de cacau ou outros glicerídeos. Como formas de dosagem sólidas para administração oral, é possível preparar cápsulas, tabletes, pílulas, pó e grânulos, e cápsulas e tabletes são particularmente úteis. De preferência, tabletes e pílulas são preparados como

formas entéricas revestidas. Formas de dosagem sólida podem ser preparadas misturando-se os compostos da presente invenção em conjunto com veículos, por exemplo, um ou mais diluentes inertes, como sacarose, lactose, amido, etc., lubrificantes, como estearato de magnésio, desintegrante, aglutinante, etc.

[00464] Se necessário, os compostos da presente invenção ou as composições farmacêuticas contendo os mesmos também podem ser administrados em combinação com outros agentes ativos, por exemplo, outros agentes para tratar diabetes.

[00465] A dosagem dos compostos de fórmula (1) depende da prescrição de um médico, considerando-se fatores como peso corporal ou idade de um paciente, natureza específica da doença, e gravidade da doença, etc. No entanto, a dosagem necessária para o tratamento de um adulto é tipicamente de cerca de 1 a 500 mg por dia, dependendo da intensidade e frequência da administração. Quando administrada a uma adulto pelas vias intramuscular ou intravenosa, a dosagem total, tipicamente de cerca de 5 a 300 mg por dia, será suficiente quando administrada separadamente em uma dosagem simples, mas, para alguns pacientes pode ser desejável uma dosagem diária mais elevada.

[00466] A presente invenção proporciona adicionalmente um método para a prevenção ou tratamento de doenças que são causadas pela desativação de glicoquinase, usando-se quantidade efetiva dos compostos de fórmula (1), seus isômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis como um ingrediente ativo.

[00467] A presente invenção proporciona adicionalmente um processo para a preparação de uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento de doenças que são causadas pela desativação de glicoquinase, que compreende a etapa de misturar os compostos de fórmula (1), seus isômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis como um ingrediente ativo juntamente

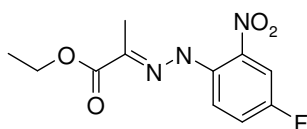
com veículos farmacêuticamente aceitáveis.

[00468] Como usado aqui, “tratamento” significa a interrupção ou o retardo do progresso da doença quando aplicado ao sujeito apresentando o início de sintomas de doença, e “prevenção” significa a interrupção ou retardo do sinal do início da doença quando aplicado ao sujeito que não apresenta, mas se encontra em risco de, o início de sintomas de doença.

[00469] A presente invenção será explicada mais especificamente com as preparações e exemplos a seguir. No entanto, deveria-se compreender que estes destinam-se a ilustrar a presente invenção, mas não de qualquer maneira a limitar o escopo da presente invenção. Nas preparações e exemplos a seguir, M significa concentração molar, e N significa concentração normal.

Melhor modo de realizar a invenção

Preparação 1: Síntese de etil éster do ácido 2-[(4-fluoro-2-nitro-fenil)-hidrazono]-propiónico

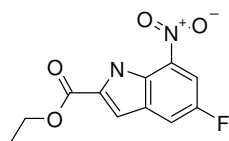


etil éster do ácido 2-[(4-fluoro-2-nitro-fenil)-hidrazono]-propiónico

[00470] 4-Fluoro-2-nitroanilina (10 g, 64 mmol) foi dissolvido em ácido clorídrico 6N (64 ml, 0,27 mol), nitrato de sódio (4,4g, 64 mmol) dissolvido em água (50 ml) foi adicionado lentamente por gotejamento a isto a 0 °C, e a mistura foi agitada durante 30 min a de 0 °C ~ temperatura ambiente. Simultaneamente, 2-metilacetoacetato de etila (9,2 ml, 64 mmol) e hidróxido de sódio (19 g, 0,34 mol) foram dissolvidos em solução de etanol aquosa a 80 % (95 ml), e agitados durante 10 min a 0 °C. As duas soluções assim preparadas foram misturadas, e agitadas durante 8 h a de 0 °C ~ temperatura ambiente. Adicionou-se água à solução de reação, e recolheu-se o sólido insolúvel. O sólido foi lavado com água, e secado dando o composto titular (7,9 g, rendimento de 46 %).

[00471] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,81(br s, 1H), 8,05(m, 1H), 7,90(m, 1H), 7,41(m, 1H), 4,36(q, 2H), 2,22(S, 3H), 1,38(t, 3H)

Preparação 2: Síntese de etil éster do ácido 5-fluoro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

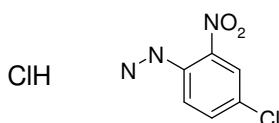


etil éster do ácido 5-fluoro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

[00472] O composto (8,8 g, 33 mmol) preparado na Preparação 1 foi misturado com ácido polifosfórico (50 ml), e agitado durante 7 h a 60 °C. Adicionou-se água à solução de reação, e recolheu-se o sólido insolúvel. O sólido foi lavado com água, e secado dando o composto titular (3,4 g, rendimento de 41 %).

[00473] RMN ¹H (400HMz, DMSO-d₆); δ 11,55(br s, 1H), 8,16(m, 1H), 8,10(m, 1H), 7,42(s, 1H), 4,40(q, 2H), 1,36(t, 3H)

Preparação 3: Síntese de cloridrato de (4-cloro-2-nitro-fenil)-hidrazina

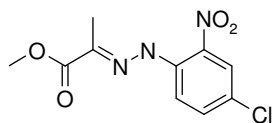


(4-cloro-2-nitro-fenil)-hidrazina

[00474] 4-Cloro-2-nitroanilina (40 g, 0,23 mol) foi dissolvido em ácido clorídrico 12N (100 ml). A 0 °C, adicionou-se a isto, lentamente por gotejamento, nitrato de sódio (16 g, 0,23 mol) dissolvido em água (50 ml), e a mistura foi agitada durante 30 min a de 0 °C ~ temperatura ambiente. A temperatura foi reduzida a 0 °C, e foi adicionado lentamente por gotejamento a isto cloreto de estanho(II) (132 g, 0,70 mol) dissolvido em ácido clorídrico 12N (100 ml). A mistura foi agitada durante 3 h a de 0 °C ~ temperatura ambiente. O sólido amarelo resultante foi filtrado, lavado com uma pequena quantidade de HCl 6N, e secado dando o composto titular (30 g, rendimento de 63 %).

[00475] RMN ¹H (400HMz, DMSO-d₆); δ 9,21(s, 1H), 7,98(d, J=2,4Hz, 1H), 7,66 (d, J=9,6Hz, 1H), 7,55(dd, J=2,4, 9,6Hz, 1H), 4,74(br s, 2H)

Preparação 4: Síntese de metil éster do ácido 2-[(4-cloro-2-nitro-fenil)-hidrazono]-propiónico



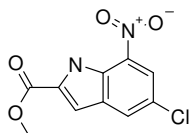
metil éster do ácido 2-[(4-cloro-2-nitro-fenil)-hidrazono]-propiónico

[00476] A hidrazina (30 g, 0,14 mol) preparada na Preparação 3 e piruvato de metila (14,4 ml, 0,16 mol) foram dissolvidos em metanol (300 ml), e adicionou-se a isto acetato de sódio (14,2 g, 0,17 mol). A mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. O sólido amarelo resultante foi filtrado, lavado com água e metanol, e secado dando o composto titular (30 g, rendimento de 82 %).

[00477] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 10,88(s, 1H), 8,21(d, J=2,4Hz, 1H), 8,01(d, J=9,2Hz, 1H), 7,56(dd, J=2,4, 9,2Hz, 1H), 3,90(s, 3H), 2,23(s, 3H).

[00478] Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 271,04, Encontrado 271,66

Preparação 5: Síntese de metil éster do ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico



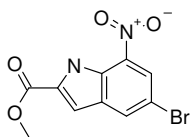
metil éster do ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

[00479] Ao composto (13 g, 46 mmol) preparado na Preparação 4 adicionou-se ácido polifosfórico (100 ml), que então foi aquecido a 100 °C durante 4 h. Após o completamento da reação, adicionou-se água à solução de reação, e recolheu-se o sólido insolúvel. O sólido foi lavado com água, e secado dando o composto titular (6,0 g, rendimento de 49 %).

[00480] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 10,32(br s, 1H), 8,29(d, 1H), 8,03(d, J=2,4Hz, 1H), 7,31(d, J=2,0Hz, 1H), 4,01(s, 3H)

[00481] Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado 254,01, Encontrado 254,63

Preparação 6: Síntese de metil éster do ácido 5-bromo-7-nitro-

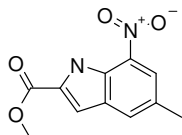
1H-indol-2-carboxílico

metil éster do ácido 5-bromo-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

[00482] 4-Bromo-2-nitroanilina (15,6 g, 71,9 mmol) foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos que as Preparações de 3 a 5 dando o composto titular (7,2 g, rendimento de 73 %).

[00483] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 10,33(br s, 1H), 8,41(s, 1H), 8,18(s, 1H), 7,30(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 4,01(s, 3H)

Preparação 7: Síntese de metil éster do ácido 5-metil-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

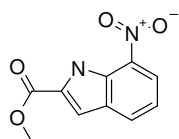


metil éster do ácido 5-metil-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

[00484] 4-Metil-2-nitroanilina (40 g, 0,26 mol) foi reagida de acordo com os mesmos procedimentos que as Preparações de 3 a 5 dando o composto titular (20 g, rendimento de 32 %).

[00485] RMN ^1H (500HMz, DMSO-d_6); δ 11,25(br s, 1H), 8,08(3, 1H), 7,96(s, 1H), 7,32(s, 1H), 3,87(s, 3H), 2,44(s, 3H)

Preparação 8: Síntese de metil éster do ácido 7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

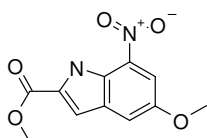


metil éster do ácido 7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

[00486] 2-Nitroanilina (30 g, 0,21 mol) foi reagida de acordo com os mesmos procedimentos que as Preparações de 3 a 5 dando o composto titular (11 g, rendimento de 23 %).

[00487] RMN ^1H (500HMz, DMSO- d_6); δ 11,36(br s, 1H), 8,23(d, 1H), 8,17(d, 1H), 7,42(s, 1H), 7,32(t, 1H), 3,88(s, 3H)

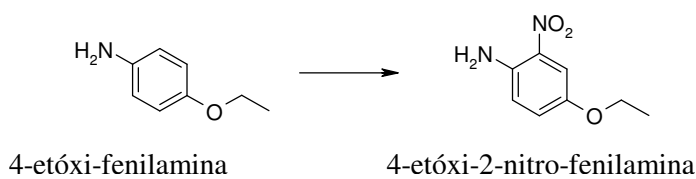
Preparação 9: Síntese de metil éster do ácido 5-metóxi-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico



metil éster do ácido 5-metóxi-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

[00488] 4-Metóxi-2-nitrofenilamina (30 g, 0,18 mol) foi reagida de acordo com os mesmos procedimentos que as Preparações de 3 a 5 dando o composto titular (12 g, rendimento de 27 %).

Preparação 10: Síntese de 4-etóxi-2-nitro-fenilamina



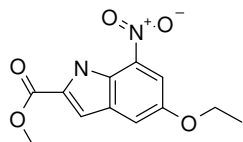
[00489] 4-Etoxianilina (40 g, 0,29 mol) e trietilamina (61 ml, 0,44 mol) foram dissolvidos em diclorometano (200 ml). Adicionou-se a isto anidrido acético (30 ml, 0,32 mmol) por gotejamento, e a mistura foi agitada durante 1 h a de 0 °C ~ temperatura ambiente. Adicionou-se a isto solução de ácido clorídrico 1N, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio, e secado sobre sulfato de magnésio anidro.

[00490] O composto de acetamida resultante foi dissolvido em

diclorometano (200 ml), e adicionou-se a isto ácido nítrico fumegante (13 ml, 0,29 mol) a 0 °C. A mistura foi agitada durante 1 h a de 0 °C ~ temperatura ambiente. Adicionou-se solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio, e secado sobre sulfato de magnésio anidro.

[00491] O composto de nitrato resultante foi dissolvido em metanol (100 ml) e adicionou-se a isto, por gotejamento, tetraidrofurano (100 ml), e hidreto de sódio 6N. A mistura foi agitada durante 6 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a solução de reação foi neutralizada a cerca de pH 7 usando-se solução de ácido clorídrico 6N, e extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio, e secado sobre sulfato de magnésio anidro dando o composto titular (44 g, rendimento de 83 %).

Preparação 11: Síntese de metil éster do ácido 5-etóxi-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

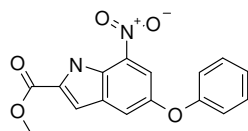


metil éster do ácido 5-etóxi-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

[00492] 4-Etóxi-2-nitroanilina (40 g, 0,22 mol) preparado na Preparação 10 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos que as Preparações de 3 a 5 dando o composto titular (13 g, rendimento de 22 %).

[00493] RMN ¹H (400HMz, DMSO-d₆); δ 10,20(br s, 1H), 7,86(s, 1H), 7,51(s, 1H), 7,26(s, 1H), 4,13(m, 2H), 3,98(s, 3H), 1,47(m, 3H)

Preparação 12: Síntese de metil éster do ácido 7-nitro-5-fenóxi-1H-indol-2-carboxílico



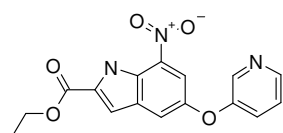
metil éster do ácido 7-nitro-5-fenóxi-1H-indol-2-carboxílico

[00494] 4-Aminofenil fenil éter (20 g, 0,11 mol) foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 10 e Preparações de 3

a 5, na ordem, dando o composto titular (5 g, rendimento de 15 %).

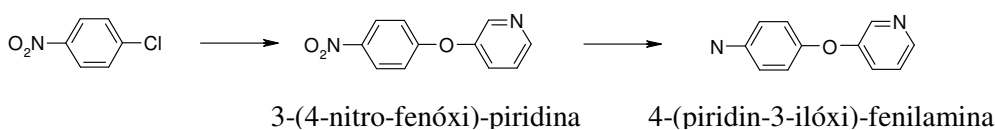
[00495] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 10,26(br s, 1H), 8,05(s, 1H), 7,69(s, 1H), 7,39(m, 2H), 7,26(s, 1H), 7,15(m, 1H), 7,01(m, 2H), 4,00(s, 3H)

Preparação 13: Síntese de etil éster do ácido 7-nitro-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-carboxílico



etil éster do ácido 7-nitro-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-

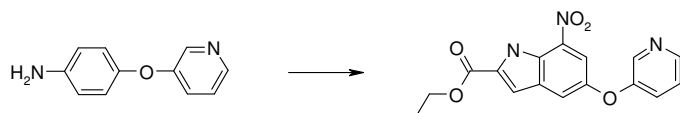
(Etapa 1)



[00496] 1-Cloro-4-nitrobenzeno (40 g, 0,25 mol) e 3-hidroxipiridina (36 g, 0,38 mol) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (100 ml). Adicionou-se a isto carbonato de potássio (52,6 g, 0,38 mol), e a mistura foi agitada durante 20 h a 100 °C. Adicionou-se água à solução de reação, que então foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio, e secado sobre sulfato de magnésio anidro dando 3-(4-nitro-fenóxi)-piridina.

[00497] O composto assim obtido foi dissolvido usando-se água (100 ml), tetraidrofurano (100 ml) e metanol (100 ml). Adicionou-se a isto pó de ferro (103 g, 1,84 mol) e cloreto de amônio (99 g, 1,84 mol), e a mistura foi agitada usando-se um agitador mecânico durante 3 h a 80 °C. Após o completamento da reação, a solução de reação foi filtrada através de um leito de celite, lavada com metanol, e concentrada. O sólido resultante foi filtrado, lavado com éter, e secado dando 4-(piridin-3-ilóxi)-fenilamina (17 g, rendimento de 36 %).

(Etapa 2)

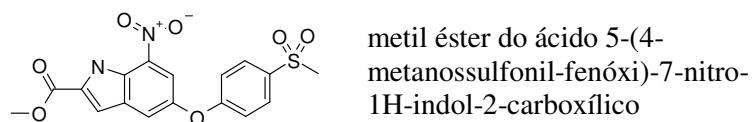


etil éster do ácido 7-nitro-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-carboxílico

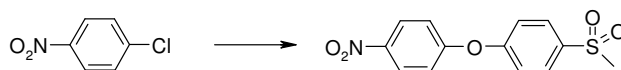
[00498] 4-(Piridin-3-ilóxi)-fenilamina (25 g, 0,13 mol) preparada na Etapa 1 foi reagida de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 10 e Preparações de 3 a 5 na ordem dando o composto titular (4,2 g, rendimento de 10 %).

[00499] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 10,32(br s, 1H), 8,51~8,47(m, 2H), 8,05(d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 7,73(d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 7,42~7,35(m, 2H), 7,31(d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 4,48(q, 2H), 1,47(t, 3H)

Preparação 14: Síntese de metil éster do ácido 5-(4-metanossulfonil-fenóxi)-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico



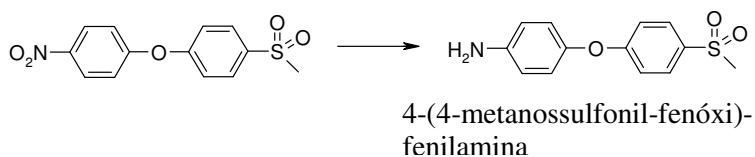
(Etapa 1)



[00500] 1-Cloro-4-nitrobenzeno (15 g, 95 mmol) e 4-(metilmercapto)fenol (13,3 g, 95 mmol) foram dissolvidos em sulfóxido de dimetila (100 ml). Adicionou-se a isto carbonato de potássio (15,8 g, 134 mmol), e a mistura foi agitada durante 12 h a 100 °C. Após o completamento da reação, adicionou-se excesso de água dando sólido precipitado. O sólido foi filtrado, e secado dando 1-(4-metilsulfanilfenóxi)-4-nitrobenzeno.

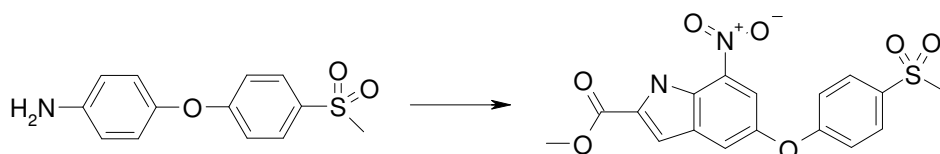
[00501] O composto assim obtido foi dissolvido em diclorometano (500 ml). Adicionou-se a isto mCPBA (ácido 3-cloroperbenzóico) (83 g, 330 mmol), e a mistura foi agitada durante 2 h a de 0 °C ~ temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se solução aquosa em excesso de hidróxido de sódio 6N, e a mistura foi extraída com acetato de etila e diclorometano. O extrato foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio, e secado sobre sulfato de magnésio anidro dando 1-(4-metilsulfonilfenóxi)-4-nitrobenzeno (28 g, rendimento de 100 %).

(Etapa 2)



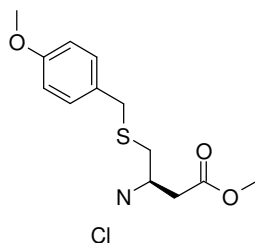
[00502] 1-(4-Metilsulfonilfenóxi)-4-nitrobenzeno (28 g) preparado na Etapa 1 foi dissolvido em metanol (500 ml) e acetato de etila (500 ml). Adicionou-se a isto 10 % de Pd/C (1,0 g), e a mistura foi agitada durante 3 h sob gás hidrogênio a pressão normal. Após o completamento da reação, a solução de reação foi filtrada através um celite, lavada com metanol, concentrada, e secada dando 4-(4-metanossulfonilfenóxi)-fenilamina (25 g, rendimento de 100 %).

(Etapa 3)



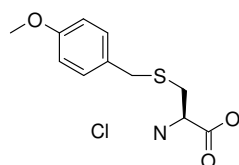
[00503] 4-(4-Metanossulfonilfenóxi)-fenilamina (25 g, 95 mmol) foi reagida de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 10 e Preparações de 3 a 5 na ordem dando o composto titular (0,9 g, rendimento de 2,4 %).

Preparação 15: Síntese de cloridrato de metil éster do ácido
(R)-3-amino-4-(4-metóxi-benzilsulfanil)-butírico



metil éster do ácido (R)-3-amino-
4-(4-metóxi-benzilsulfanil)-

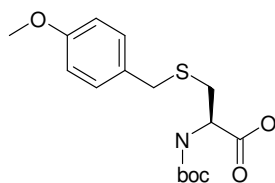
(Etapa 1)



ácido (R)-2-amino-3-(4-metóxi-
benzilsufanil)-propiónico

[00504] A uma mistura de solventes de éter de dietila (400 ml) e ácido clorídrico conc. (400 ml) adicionou-se por gotejamento álcool de 4-metoxibenzila (280 g, 1780 mmol) dissolvido em éter de dietila (400 ml) durante 2 h, e a mistura foi agitada durante 1 h. A camada orgânica foi separada, e adicionada a uma solução preparada por meio de dissolução de L-cisteína (197 g, 1625 mmol) e solução aquosa de hidróxido de sódio 2N (980 ml) em etanol (1890 ml). A mistura foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a solução de reação foi resfriada a 0 °C, e neutralizada a pH 7 usando-se solução aquosa de ácido clorídrico 3N. O sólido resultante foi filtrado, e secado dando ácido (R)-2-amino-3-(4-metóxi-benzilsulfanil)-propiónico (250 g, 1035 mmol, Rendimento: 64 %).

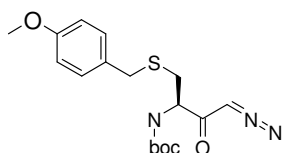
(Etapa 2)



ácido (R)-2-t-butoxicarbonilamin-
3-(4-metóxi-benzilsulfanil)-
propiónico

[00505] O composto (30,7 g, 127,3 mmol) preparado na Etapa 1 foi dissolvido em tetraidrofurano (150 ml) e água (150 ml). Adicionou-se a isto carbonato de potássio (26,4 g, 190 mmol) e di-t-butilóxi-dicarbonila (27,7 g, 127,3 mmol), e a mistura foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a solução de reação foi destilada sob pressão reduzida para remover o tetraidrofurano. O resíduo foi resfriado a 0 °C, e acidificado a pH 3 usando-se solução aquosa de ácido clorídrico 3N. O sólido resultante foi lavado com água, e secado dando ácido (R)-2-t-butoxicarbonilamino-3-(4-metóxi-benzilsulfanil)-propiónico (43 g, 126 mmol, rendimento de 99 %).

(Etapa 3)

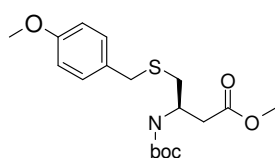


t-butil éster do ácido [(R)-3-diazo-
1-(4-metóxi-benzilsulfanilmetil)-2-
oxo-propil]-carbâmico

[00506] O composto (43 g) preparado na Etapa 2, 1-metilmorfolina (14,5 ml, 132 mmol) e cloroformiato de etila (14,1 ml, 132 mmol) foram dissolvidos em tetraidrofurano (500 ml), e agitados durante 1 h a -25 °C. Simultaneamente, adicionou-se a isto, por gotejamento, hidróxido de potássio (75 g, 1336 mmol) foi dissolvido em água (75 ml) e éter de dietila (750 ml), N-metil-nitrosouréia (26 g, 252 mmol) durante 2 h a 0 °C, e a mistura foi agitada durante 30 min. Duas soluções preparadas desta forma foram misturadas, e agitadas durante 3 h a -25 °C ~ temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água, e a mistura foi lavada com solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio e cloreto de amônio aquoso saturado solução na ordem. A camada orgânica foi concentrada dando t-butil éster do ácido [(R)-3-diazo-1-(4-metóxi-benzilsulfanilmetil)-2-oxo-propil]-carbâmico.

[00507] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 7,25(d, J=8,8Hzm 2H), 6,86(d, J=8,8Hz, 2H), 5,48(br s 1H), 5,29(m, 1H), 4,31(m, 1H), 3,79(s, 3H), 3,69(s, 2H), 2,76(d, J-6,0Hz, 2H), 1,45(s, 9H)

(Etapa 4)



metil éster do ácido (R)-3-t-butoxycarbonilamino-4-(4-metóxi-benzilsulfanil)-butírico

[00508] O composto preparado na Etapa 3 foi dissolvido em metanol (1000 ml), adicionou-se a isto benzoato de prata (7,1 g, 31,1 mmol), e a mistura foi sonicada durante 1 h. Após o completamento da reação, a solução de reação foi concentrada, e separada por meio de cromatografia de coluna dando metil éster do ácido (R)-3-t-butoxycarbonilamino-4-(4-metóxi-benzilsulfanil)-butírico (35,2 g, 95,3 mmol, rendimento de 76 %).

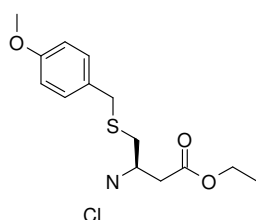
[00509] RMN ¹H (500HMz, CDCl₃); δ 7,24(d, J=8,6Hz, 2H), 6,83(d, J=8,6Hz, 2H), 5,09(m, 1H), 4,08(m, 1H), 3,79(s, 3H), 3,68(s, 2H), 3,66(s, 3H), 2,70~2,52(m, 4H), 1,44(s, 9H)

(Etapa 5)

[00510] O composto (35,2 g) preparado na Etapa 4 foi dissolvido em diclorometano (70 ml), adicionou-se a isto solução de 1,4-dioxano/ácido clorídrico 4N (71 ml), e a mistura foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a solução de reação foi concentrada. Adicionou-se diclorometano (30 ml) e éter de dietila (150 ml) ao resíduo, e o sólido resultante foi filtrado e secado dando o composto titular (25,5 g, 83,3 mmol, rendimento de 87 %).

[00511] RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6); δ 8,21(br s, 3H), 7,25(d, 2H), 6,83(d, 2H), 3,78(s, 3H), 3,68(s, 2H), 3,65(s, 3H), 3,29(m, 1H), 2,51-2,48(m, 2H), 2,35-2,31(m, 2H)

Preparação 16: Síntese de cloridrato de etil éster do ácido (R)-3-amino-4-(4-metóxi-benzilsulfanil)-butírico

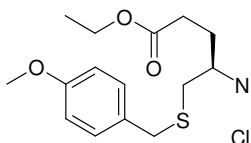


etil éster do ácido (R)-3-amino-4-(4-metóxi-benzilsulfanil)-butírico

[00512] L-cisteína (50 g, 0,41 mol) foi reagida de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 15 exceto que se usou etanol em lugar de metanol na Etapa 4 da Preparação 15 dando o composto titular (5,2 g, rendimento de 40 %).

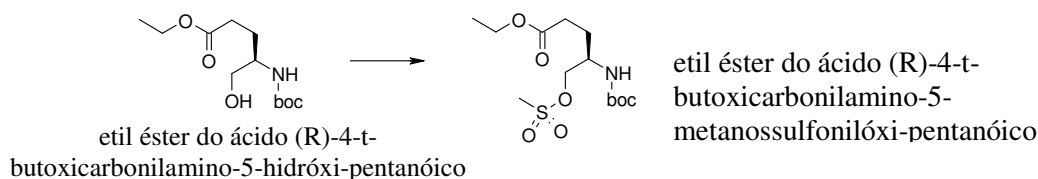
[00513] RMN ^1H (400MHz, CDCl_3); δ 8,37(br s, 3H), 7,28(d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 6,87(d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 4,11(m, 2H), 3,73(s, 3H), 3,70(s, 2H), 2,81~2,67(m, 4H), 1,18(t, 3H)

Preparação 17: Síntese de cloridrato de etil éster do ácido (R)-4-amino-5-(4-metóxi-benzilsulfanil)-pentanóico



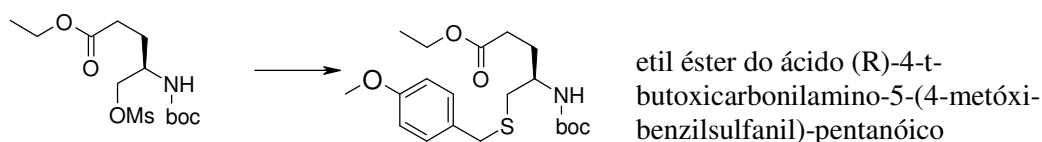
etil éster do ácido (R)-4-amino-5-(4-metóxi-benzilsulfanil)-pentanóico

(Etapa 1)



[00514] Etil éster do ácido (R)-4-t-butoxicarbonilamino-5-hidróxi-pentanóico (36 g, 137,8 mmol) que pode ser obtida por meio de um método conhecido e trietilamina (38,4 ml, 275,5 mol) foram dissolvidos em diclorometano (200 ml). Adicionou-se a isto cloreto de metanossulfonila (11,7 ml, 151,5 mmol) por gotejamento, e a mistura foi agitada durante 1 h a de 0 °C ~ temperatura ambiente. Adicionou-se a isto solução de ácido clorídrico 1N, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio, e secado sobre sulfato de magnésio anidro dando etil éster do ácido (R)-4-t-butoxicarbonilamino-5-metanossulfonilóxi-pentanóico.

(Etapa 2)

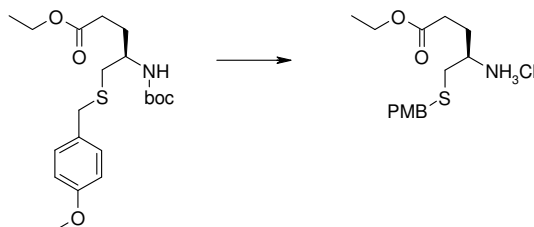


[00515] Hidreto de sódio (5,5 g, 137,8 mmol) e 4-metoxibenzilmercaptano (15,4 ml, 110,2 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (150 ml), e agitados durante 10 min a 0 °C. À solução assim obtida adicionou-se por gotejamento o metanossulfonato preparado na Etapa 1. A mistura foi agitada durante 4 h a 0 °C. Após o completamento da reação, adicionou-se água, e a solução de reação foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e separado por meio de cromatografia de coluna dando etil éster do ácido (R)-4-t-butoxicarbonilamino-5-(4-metóxi-benzilsulfanil)-pentanóico (21,0 g, rendimento de 38 %).

[00516] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 7,25(d, J=8,8Hz, 2H), 6,85(d,

J=8,8Hz, 2H), 4,56(m, 1H), 4,12(m, 2H), 3,79(s, 3H), 3,69(s, 2H), 2,53(m, 2H), 2,33(t, 2H), 1,93(m, 1H), 1,70(m, 1H), 1,44(s, 9H), 1,25(t, 3H)

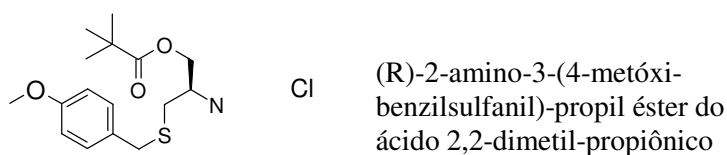
(Etapa 3)



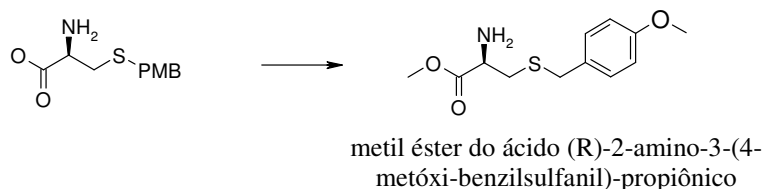
[00517] O composto (11 g, 62,7 mmol) preparado na Etapa 2 foi dissolvido em diclorometano (200 ml), e adicionou-se a isto solução de acetato de etila/ácido clorídrico 4N (20 ml). A mistura foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a solução de reação foi concentrada cuidadosamente, e adicionou-se a isto éter de dietila (150 ml). O sólido resultante foi filtrado e secado dando o composto titular (20 g, rendimento de 96 %).

[00518] RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6); δ 8,69(br s, 3H), 7,29(d, J=8,0Hz, 2H), 6,89(d, J=8,0Hz, 2H), 4,08(m, 2H), 3,74(m, 5H), 3,26(m, 1H), 2,76~2,63(m, 2H), 2,49~2,40(m, 2H), 1,89(m, 2H), 1,20(t, 3H)

Preparação 18: Síntese de (R)-2-amino-3-(4-metóxi-benzilsulfanil)-propil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico



(Etapa 1)

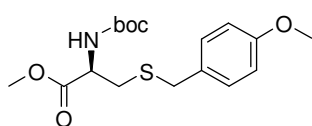


[00519] O composto (50 g, 207,2 mmol) preparado na Etapa 1 da Preparação 15 foi dissolvido em metanol (300 ml). Adicionou-se a isto cloreto de acetila (21 ml, 207,2 mmol) por gotejamento, e isto foi agitado durante 12

h a 50 °C. Após o completamento da reação, a solução de reação foi concentrada cuidadosamente, a que se adicionou dietiléter. O sólido resultante foi filtrado e secado dando metil éster do ácido (R)-2-amino-3-(4-metóxi-benzilsulfanil)-propiónico.

[00520] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, sal de HCl); δ 8,81(br s, 3H), 7,29(d, J=8,4Hz, 2H), 6,91(d, J=8,4Hz, 2H), 4,28(m, 1H), 3,18(br s, 8H), 2,95(m, 2H)

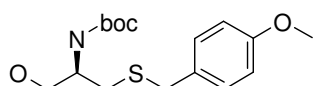
(Etapa 2)



metil éster do ácido (R)-2-t-butoxicarbonilamino-3-(4-metóxi-benzilsulfanil)-propiónico

[00521] O composto preparado na Etapa 1 foi dissolvido em tetraidrofurano (200 ml) e água (200 ml). Adicionou-se a isto trietilamina (87 ml, 621,6 mmol), e adicionou-se a isto por gotejamento di-t-butilóxi-dicarbonila (43,0 g, 196,8 mmol) dissolvido em tetraidrofurano (100 ml) enquanto se agitava. A mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água à solução de reação, que foi então extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio, e secado sobre sulfato de magnésio anidro dando metil éster do ácido (R)-2-t-butoxicarbonilamino-3-(4-metóxi-benzilsulfanil)-propiónico.

(Etapa 3)



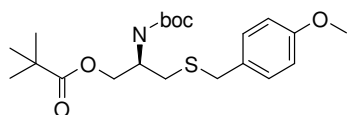
t-butil éster do ácido [(R)-2-hidróxi-1-(4-metóxi-benzilsulfonilmetil)-etil]-carbâmico

[00522] O composto preparado na Etapa 2 foi dissolvido em tetraidrofurano (300 ml). Adicionou-se a isto boroidreto de lítio (9,0 g, 414,4 mmol), e a mistura foi agitada durante 3 h a 0 °C. Após o completamento da reação, adicionou-se água, e a solução de reação foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio e secado sobre sulfato de magnésio anidro dando t-butil éster do ácido [(R)-2-hidróxi-

1-(4-metóxi-benzilsulfanilmetil)-etil]-carbâmico.

[00523] RMN ^1H (500MHz, DMSO- d_6); δ 7,24(d, J=8,6Hz, 2H), 6,84(d, J=8,6Hz, 2H), 4,96(br s, 1H), 3,78(s, 3H), 3,76(br s, 1H), 3,70(s, 2H), 3,7~3,66(m, 3H), 2,58(m, 2H), 1,44(s, 9H)

(Etapa 4)

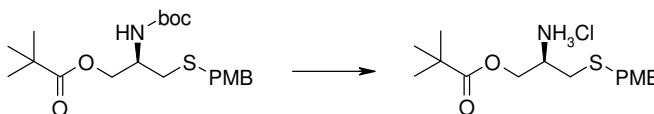


[(R)-2-t-butoxycarbonilamino-3-(4-metóxi-benzilsulfanil)-propil éster do ácido 2,2-dimetil-propionico

[00524] O composto preparado na Etapa 3 foi dissolvido em diclorometano (300 ml). Adicionou-se a isto trietilamina (58 ml, 414,4 mmol) e cloreto de trimetilacetila (28 ml, 227,9 mmol), e a mistura foi agitada durante 6 h a 0 °C. Após o completamento da reação, adicionou-se água, e a solução de reação foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e separado por meio de cromatografia de coluna dando (R)-2-t-butoxycarbonilamino-3-(4-metóxi-benzilsulfanil)-propil éster do ácido 2,2-dimetil-propionico (81,0 g, rendimento de 95 %).

[00525] RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3); δ 7,25(d, J=8,8Hz, 2H), 6,85(d, J=8,8Hz, 2H), 4,71(m, 1H), 4,11(m, 2H), 3,79(s, 3H), 3,70(s, 2H), 2,55(d, J=6,4Hz, 2H), 1,52(s, 3H), 1,27(s, 9H)

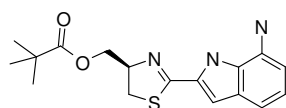
(Etapa 5)



[00526] O composto (81 g, 196 mmol) preparado na Etapa 4 foi dissolvido em diclorometano (300 ml). Adicionou-se a isto solução de 1,4-dioxano/ácido clorídrico 4N (100 ml), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a solução de reação foi cuidadosamente concentrada, e adicionou-se éter de dietila. O sólido resultante foi filtrado e secado dando o composto titular (68 g, rendimento de 95 %).

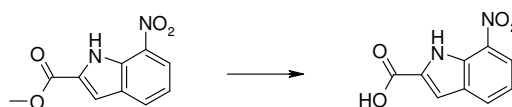
[00527] RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6 , forma livre); δ 7,24(d, $J=12,0\text{Hz}$, 2H), 6,85(dd, $J=4,0, 8,0\text{Hz}$, 2H), 4,04(m, 1H), 3,95(m, 1H), 3,80(s, 3H), 3,68(s, 2H), 3,10(m, 1H), 2,60(m, 1H), 2,36(m, 1H), 1,18(s, 9H)

Preparação 19: Síntese de (R)-2-(7-amino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico



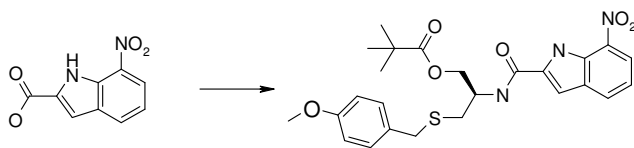
(R)-2-(7-amino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

(Etapa 1)



[00528] 7-Nitroindol-2-carboxilato de metila (13 g, 59 mmol) preparado na Preparação 8 foi dissolvido em uma mistura de solventes de tetraidrofurano e água (1:1, 300 ml), e adicionou-se a isto solução aquosa de hidróxido de sódio 1N (180 ml, 177 mmol). A mistura foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente, adicionou-se excesso de solução de ácido clorídrico 6N, e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrado. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida dando ácido 7-nitro-1H-indol-2-carboxílico (12 g, rendimento de 99 %).

(Etapa 2)



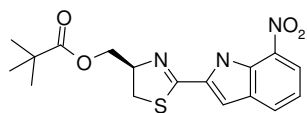
(R)-3-(4-metóxi-benzilsulfanil)-2-[(7-nitro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-propil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

[00529] Composto de ácido 7-nitroindol-carboxílico (8,2 g, 22,7 mmol) preparado na Etapa 1 e o composto de amina (13,2 g, 27,2 mmol) preparado na Preparação 18 foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (100 ml), e adicionou-se a isto EDC (6,6 g, 25,0 mmol) e HOBT (4,6 g, 25,0 mmol). A mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente, e adicionou-se a isto solução saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e

filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, concentrado, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna dando (R)-3-(4-metóxi-benzilsulfanil)-2-[(7-nitro-1H-indol-2-carbonil)-amino-propil éster (8,1 g, rendimento de 71 %).

[00530] RMN ^1H (400MHz, CDCl_3); δ 10,47(br s, 1H), 8,27(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 8,01(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,26(m, 2H), 6,93(d, $J=4,0\text{Hz}$, 1H), 6,83(m, 2H), 6,74(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 4,56(m, 1H), 4,44(m, 1H), 4,24(m, 1H), 3,74(m, 5H), 2,77(m, 1H), 2,62(m, 1H), 1,18(s, 9H)

(Etapa 3)

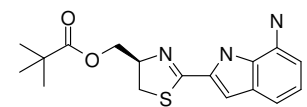


(R)-2-(7-nitro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

[00531] O composto (1,6 g, 3,2 mmol) preparado na Etapa 2 foi dissolvido em diclorometano (50 ml). Adicionou-se a isto pentacloreto de fósforo (1,3 g, 6,4 mmol), e a mistura foi agitada durante 5 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se a isto solução saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, concentrado, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna dando (R)-2-(7-nitro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico (0,8 g, rendimento de 69 %).

[00532] RMN ^1H (400MHz, CDCl_3); δ 10,53(br s, 1H), 8,26(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,99(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,04(d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 6,90(d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 4,78(m, 1H), 4,46(m, 1H), 4,30(m, 1H), 3,59(m, 1H), 3,36(m, 1H), 1,20(s, 9H)

(Etapa 4)



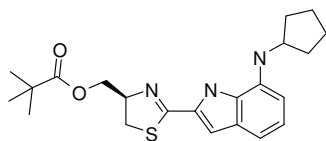
(R)-2-(7-nitro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

[00533] O composto (2,7 g, 7,5 mmol) preparado na Etapa 3 foi dissolvido em uma mistura de solventes de tetraidrofurano, metanol e água

(1:1:1, 150 ml). Adicionou-se a isto pó de ferro (4,2 g, 74,7 mmol) e cloreto de amônio (4,0 g, 74,7 mmol), e a mistura foi agitada durante 30 min a 60 °C usando-se um agitador mecânico. Após o completamento da reação, adicionou-se água a isto. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (2,0 g, rendimento de 81 %).

[00534] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 9,86(br s, 1H), 7,30(d, J=7,6Hz, 1H), 7,14(d, J=8,0Hz, 1H), 6,89(d, J=2,0Hz, 1H), 6,61(dd, J=0,8,7,2Hz, 1H), 4,96(m, 1H), 4,36(m, 2H), 3,55(m, 1H), 3,33(m, 1H), 1,18(s, 9H)

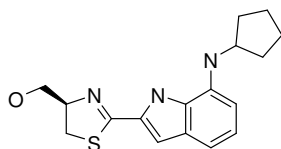
Preparação 20: Síntese de (R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico



(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

[00535] O composto (2,0 g, 5,0 mmol) preparado na Preparação 19 foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (100 ml). Adicionou-se a isto ciclopentanona (0,8 g, 7,5 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (1,9 g, 7,5 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água a isto. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (1,3 g, rendimento de 54 %).

Exemplo 1: Síntese de [(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-1,3-tiazol-4-il]-metanol



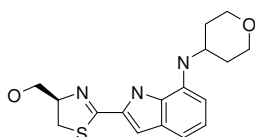
[(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-1,3-tiazol-4-il]-metanol

[00536] O composto (1,3 g, 3,3 mmol) preparado na Preparação 20 foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml), metanol (10 ml) e água (10 ml). Adicionou-se a isto hidrato de hidróxido de lítio (0,4 g, 9,8 mmol), e a mistura foi agitada durante 4 h à temperatura ambiente. A solução de reação foi concentrada por meio de destilação sob pressão reduzida. Adicionou-se ácido clorídrico 1N ao resíduo, que então foi extraído com acetato de etila, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrado. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (820 mg, rendimento de 80 %).

[00537] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 11,17~11,08(m, 1H), 7,09(m, 1H), 6,99(t, 1H), 6,96(s, 1H), 6,52(m, 1H), 4,72(m, 1H), 4,04(m, 1H), 3,75(m, 1H), 3,65(m, 1H), 3,51(m, 1H), 3,40(m, 1H), 1,90(m, 2H), 1,60~1,49(m, 4H), 1,41~1,24(m, 2H)

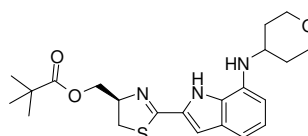
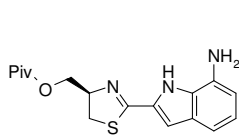
[00538] Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado 315,14, Encontrado 315,44

Exemplo 2: Síntese de {(R)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol



{(R)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

(Etapa 1)



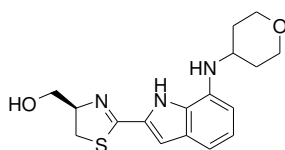
{(R)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

[00539] O composto (900 mg, 2,7 mmol) preparado na Preparação 19 foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (100 ml). Adicionou-se a isto tetraidro-4H-piran-4-ona (0,8 ml, 8,13 mmol), triacetoxiboroidreto de sódio (1,72 g, 8,13 mmol) e ácido acético (0,47 ml, 8,13 mmol), e a mistura foi agitada durante 48 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a solução de reação foi diluída com diclorometano, lavada com solução saturada de

bicarbonato de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando (R)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetilpropiónico.

[00540] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 10,91(br s, 1H), 7,01~6,91(m, 3H), 6,48(d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 4,86(m, 1H), 4,34(m 2H), 4,00(m, 2H), 3,61(m, 1H), 3,54(m, 3H), 3,31(m, 1H), 2,05(m, 2H), 1,55(m, 2H), 1,16(s, 9H)

(Etapa 2)

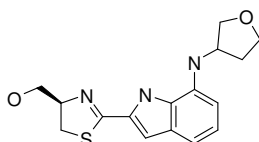


[00541] O composto preparado na Etapa 1 foi dissolvido em metanol (32 ml), tetraidrofurano (32 ml) e água (16 ml). Adicionou-se a isto hidróxido de sódio 1N (7 ml), e a mistura foi agitada durante 4 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a solução de reação foi destilada sob pressão reduzida, extraída com diclorometano, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (700 mg, rendimento de 78 %).

[00542] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 11,04~10,95(m, 1H), 7,11(m, 1H), 6,99(t, 1H), 6,96(s, 1H), 6,52(m, 1H), 4,74(m, 1H), 4,02(m, 1H), 3,92(m, 2H), 3,68(m, 1H), 3,46~3,30(m, 5H), 1,91(m, 2H), 1,28(m, 2H)

[00543] Espectro de massa (ESI, m/z): Calculado 331,14, Encontrado 331,44

Exemplo 3: Síntese de {(R)-2-[7-(tetraidro-furan-3-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

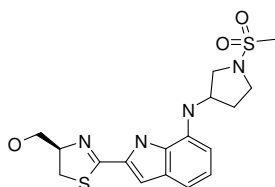


{(R)-2-[7-(tetraidro-furan-3-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

[00544] O composto (940 mg, 2,9 mmol) preparado na Preparação 19 e tetraidrofurano-3-ona em lugar de tetraidro-4*H*-piran-4-ona foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 2 dando o composto titular (650 mg, rendimento de 69 %).

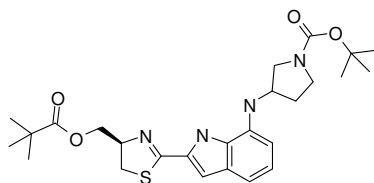
[00545] RMN ¹H (500MHz, CDCl₃); δ 10,58(br s, 1H), 7,14(d, J=7,95Hz, 1H), 7,00(m, 1H), 6,94(m, 1H), 6,48(d, J=7,35Hz, 1H), 4,79(m, 1H), 4,15~3,95((m, 3H), 3,90~3,65(m, 4H), 3,50~3,39(m, 2H), 2,20(m, 1H), 1,83(m, 1H)

Exemplo 4: Síntese de {(R)-2-[7-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol



{(R)-2-[7-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

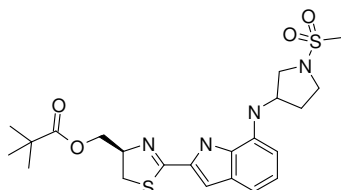
(Etapa 1)



t-butil éster do ácido 3-{2-[(R)-4-(2,2-dimetil-propioniloximetil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-ilamino}-pirrolidina-1-carboxílico

[00546] O composto (1,0 mg, 3,0 mmol) preparado na Preparação 19 e t-butil éster do ácido 3-oxo-pirrolidina-1-carboxílico (1,1 g, 6,0 mmol) em lugar de tetraidro-4*H*-piran-4-ona foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que na Etapa 1 do Exemplo 2 dando um composto pirrolidina (853 mg, rendimento de 57 %).

(Etapa 2)



(R)-2-[7-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

[00547] O composto (460 mg, 0,9 mmol) preparado na Etapa 1 foi dissolvido em metanol (50 ml), e adicionou-se a isto solução de ácido

clorídrico 4N (0,8 ml, 2,7 mmol). A mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente, destilada sob pressão reduzida, e purificada por meio de cromatografia de coluna.

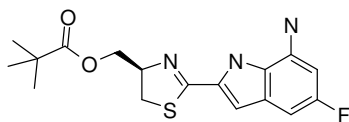
[00548] O composto assim purificado (313 mg, 0,8 mmol) foi dissolvido em diclorometano (50 ml). Adicionou-se a isto trietilamina (158 mg, 1,6 mmol) e cloreto de metanossulfonila (90 mg, 0,8 mmol), e a mistura foi agitada durante 30 min a 0 °C ~ temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água à solução de reação, que foi então extraída com diclorometano, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando um composto sulfonamida (223 mg, rendimento de 58 %).

(Etapa 3)

[00549] O composto (223 mg, 0,47 mmol) preparado na Etapa 2 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 1 dando o composto titular (152 mg, rendimento de 82 %).

[00550] RMN ¹H (500HMz, CDCl₃); δ 10,50(br s, 1H), 7,15(d, J=7,95Hz, 1H), 7,00(dd, 1H), 6,93(s, 1H), 6,46(d, J=7,35Hz, 1H), 4,77(m, 1H), 4,18(m, 1H), 4,08(dd, 1H), 3,75(dd, 1H), 3,59~3,36(m, 6H), 3,48(s, 3H), 2,27(m, 1H), 1,95(m, 1H)

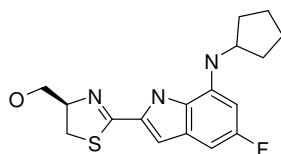
Preparação 21: Síntese de (R)-2-[7-amino-5-fluoro-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico



(R)-2-(7-amino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

[00551] 5-Fluoro-7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etila (6,0 g, 23,8 mmol) preparado na Preparação 2 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 19 dando o composto titular (2,3 g, rendimento de 28 %).

Exemplo 5: Síntese de [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-

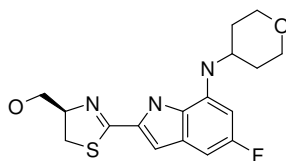
1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol

[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol

[00552] O composto amina (1,1 g, 3,1 mmol) preparado na Preparação 21 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 20 e Exemplo 1 dando o composto titular (600 mg, rendimento de 58 %).

[00553] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,73(br s, 1H), 6,91(s, 1H), 6,72(m, 1H), 6,33(m, 1H), 4,78(m, 1H), 4,12(m, 1H), 3,97(br s, 1H), 3,79(m, 1H), 3,75(m, 1H), 3,49(m, 2H), 2,01(m, 2H), 1,62(m, 4H), 1,41(m, 2H)

Exemplo 6: Síntese de {(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

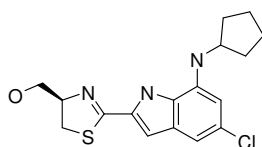


{(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

[00554] O composto amina (1,1 g, 3,1 mmol) preparado na Preparação 21 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 2 dando o composto titular (750 mg, rendimento de 68 %).

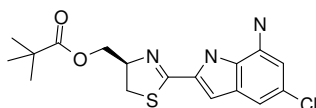
[00555] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,45(br s, 1H), 6,90(s, 1H), 6,75(m, 1H), 6,34(m, 1H), 4,82(m, 1H), 4,12(m, 1H), 4,01(m, 2H), 3,94(m, 1H), 3,78(m, 1H), 3,54~3,43(m, 5H), 2,03(m, 2H), 1,50(m, 2H)

Exemplo 7: Síntese de [(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol



[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol

(Etapa 1)



[(R)-2-(7-amino-5-cloro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]metil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

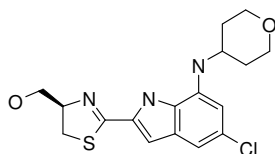
[00556] 5-Cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de metila (3,0 g, 11,8 mmol) preparado na Preparação 5 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 19 dando um composto amina (2,4 g, rendimento de 56 %).

(Etapa 2)

[00557] O composto amina (150 mg, 0,4 mmol) preparado na Etapa 1 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 20 e Exemplo 1 dando o composto titular (50 mg, rendimento de 36 %).

[00558] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 10,53(br s, 1H), 7,24(s, 1H), 6,84(d, 1H), 6,45(s, 1H), 4,74(m, 1H), 4,06(m, 1H), 3,81(m, 1H), 3,71(m, 1H), 3,45(dd, 2H), 1,99(m, 2H), 1,60(m, 4H), 1,37(m, 2H)

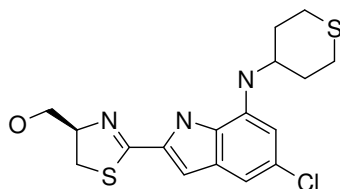
Exemplo 8: Síntese de {(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol



{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

[00559] O composto amina (150 mg, 0,4 mmol) preparado na Etapa 1 do Exemplo 7 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 2 dando o composto titular (40 mg, rendimento de 27 %).

[00560] Exemplo 9: Síntese de {(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-tiopiran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol



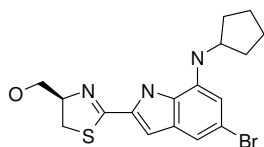
{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-tiopiran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

[00561] O composto amina (150 mg, 0,4 mmol) preparado na Etapa 1 do Exemplo 7 e tetraidro-tiopiran-4-ona em lugar de tetraidro-4H-piran-4-ona foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 2 dando o composto titular (130 mg, rendimento de 85 %).

[00562] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 10,87(br s, 1H), 7,01(s, 1H),

6,89(s, 1H), 6,40(s, 1H), 4,80(m, 1H), 4,10(m, 1H), 3,80(m, 1H), 3,50(m, 2H), 3,32(m, 1H), 2,76(m, 4H), 2,29(m, 2H), 1,56 (m, 2H)

Exemplo 10: Síntese de [(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol

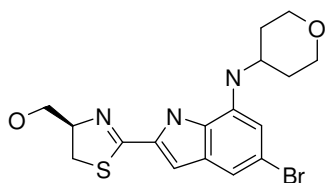


[(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol

[00563] 5-Bromo-7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de metila (1,3 g, 4,3 mmol) preparado na Preparação 6 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 19, Preparação 20 e Exemplo 1 na ordem dando o composto titular (100 mg, rendimento de 6 %).

[00564] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,59(br s, 1H), 7,23(s, 1H), 6,88(s, 1H), 6,64(d, 1H), 4,77(m, 1H), 4,14(m, 1H), 3,82(m, 1H), 3,76(m, 1H), 3,49(dd, 2H), 2,04(m, 2H), 1,65(m, 4H), 1,41(m, 2H)

Exemplo 11: Síntese de {(R)-2-[5-bromo-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

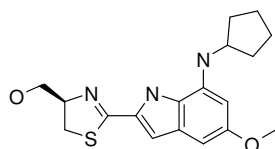


{(R)-2-[5-bromo-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

[00565] 5-Bromo-7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de metila (1,3 g, 4,3 mmol) preparado na Preparação 6 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 19 e Exemplo 2 na ordem dando o composto titular (70 mg, rendimento de 4 %).

[00566] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,53(br s, 1H), 7,25(s, 1H), 6,87(s, 1H), 6,63(d, 1H), 4,80(m, 1H), 4,14(m, 1H), 4,03(m, 2H), 3,79(m, 1H), 3,56-3,34(m, 4H), 2,02(m, 2H), 1,45(m, 2H)

Exemplo 12: Síntese de [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol

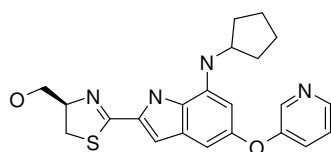


[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol

[00567] 5-Metóxi-7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de metila (700 mg, 2,8 mmol) preparado na Preparação 9 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 19, Preparação 20 e Exemplo 1 na ordem dando o composto titular (80 mg, rendimento de 8 %).

[00568] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,23(br s, 1H), 6,60(s, 1H), 6,23(s, 1H), 5,89(m, 1H), 5,84(m, 1H), 4,96(m, 1H), 4,65(m, 1H), 3,77(m, 1H), 3,70(m, 1H), 3,45(m, 1H), 3,33(m, 1H), 3,29(s, 3H), 1,91(m, 2H), 1,67(m, 2H), 1,53(m, 4H)

Exemplo 13: Síntese de {(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

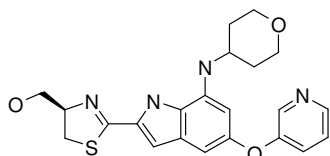


{(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

[00569] Etil éster do ácido 7-nitro-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-carboxílico (500 mg, 1,5 mmol) preparado na Preparação 13 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 19, Preparação 20 e Exemplo 1 na ordem dando o composto titular (35 mg, rendimento de 6 %).

[00570] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 11,16(br s, 1H), 8,42(d, 1H), 8,28(m, 1H), 7,30(m, 1H), 7,22(m, 1H), 6,88(s, 1H), 6,67(d, 1H), 6,28(d, 1H), 4,83(m, 1H), 4,02(m, 1H), 3,75(m, 2H), 3,46(m, 2H), 1,97(m, 2H), 1,63(m, 4H), 1,43(m, 2H)

Exemplo 14: Síntese de {(R)-2-[5-(piridin-3-ilóxi)-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

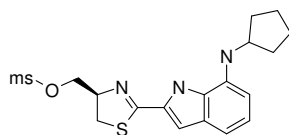


{(R)-2-[5-(piridin-3-ilóxi)-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

[00571] Etil éster do ácido 7-nitro-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-carboxílico (500 mg, 1,5 mmol) preparado na Preparação 13 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 19 e Exemplo 2 na ordem dando o composto titular (40 mg, rendimento de 6 %).

[00572] RMN ^1H (400MHz, CDCl_3); δ 10,96(br s, 1H), 8,36(d, $J=2,4\text{Hz}$, 1H), 8,26(m, 1H), 7,27(m, 1H), 7,19(m, 1H), 6,83(s, 1H), 6,63(d, $J=1,6\text{Hz}$, 1H), 6,24(d, $J=1,6\text{Hz}$, 1H), 4,81(m, 1H), 4,01~3,94(m, 3H), 3,75(m, 1H), 3,47(s, 3H), 3,48~3,29(m, 5H), 1,93(m, 2H), 1,52(m, 2H)

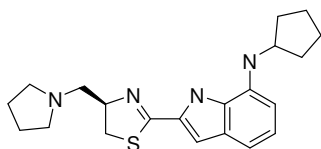
Preparação 22: Síntese de (R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido metanossulfônico



(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido metanossulfônico

[00573] O composto (820 mg, 2,6 mmol) preparado no Exemplo 1 foi dissolvido em diclorometano (50 ml). Adicionou-se a isto cloreto de metanossulfonila (0,24 ml, 3,1 mmol) e trietilamina (0,81 ml, 3,1 mmol), e a mistura foi agitada durante 30 min a 0 °C. Após o completamento da reação, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio, e a mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (600 mg, rendimento de 60 %).

Exemplo 15: Síntese de ciclopentil-[2-((R)-4-pirrolidin-1-ilmetil-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-7-il]-amina



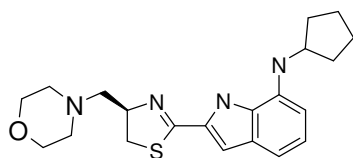
ciclopentil-[2-((R)-4-pirrolidin-1-ilmetil-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-7-il]-amina

[00574] O composto (150 mg, 0,38 mmol) preparado na Preparação 22 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 ml). Adicionou-se a isto pirrolidina (0,08 ml, 1,1 mmol), e a mistura foi agitada durante 4 h a 70 °C.

Após o completamento da reação, adicionou-se água, que então foi extraído com acetato de etila, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrado. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (20 mg, rendimento de 14 %).

[00575] RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6); δ 11,37(br s, 1H), 6,83(m, 1H), 6,75(d, J=2,0Hz, 1H), 6,29(d, J=8,0Hz, 1H), 5,86(d, J=8,0Hz, 1H), 4,80(m, 1H), 3,87(m, 1H), 3,52(m, 1H), 3,43(m, 1H), 3,33(m, 2H), 2,78(m, 2H), 2,61(m, 2H), 1,99(m, 2H), 1,72(m, 6H), 1,60(m, 4H)

Exemplo 16: Síntese de ciclopentil-[2-((R)-4-morfolin-4-ilmetil-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-7-il]-amina

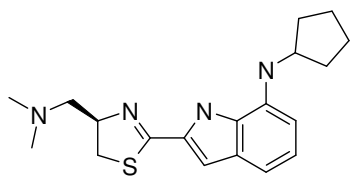


ciclopentil-[2-((R)-4-morfolin-4-ilmetil-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-7-il]-amina

[00576] O composto (150 mg, 0,38 mmol) preparado na Preparação 22 e morfolina em lugar de pirrolidina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 15 dando o composto titular (50 mg, rendimento de 34 %).

[00577] RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6); δ 11,37(br s, 1H), 6,83(m, 1H), 6,75(m, 1H), 6,29(d, J=8,0Hz, 1H), 5,85(d, J=8,0Hz, 1H), 4,87(m, 1H), 3,87(m, 1H), 3,61(m, 4H), 3,35(m, 3H), 2,71(m, 1H), 2,54(m, 2H), 2,44(m, 2H), 1,99(m, 2H), 1,74(m, 6H), 1,59(m, 4H)

Exemplo 17: Síntese de ciclopentil-[2-((R)-4-dimetilaminometil-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-7-il]-amina



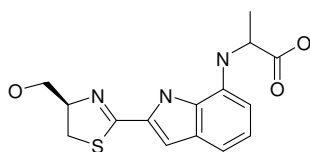
ciclopentil-[2-((R)-4-dimetilaminometil-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-7-il]-amina

[00578] O composto (150 mg, 0,38 mmol) preparado na Preparação 22 e dimetilamina em lugar de pirrolidina foram reagidos de acordo com o

mesmo procedimento que no Exemplo 15 dando o composto titular (20 mg, rendimento de 15 %).

[00579] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 9,87(br, 1H), 7,05(d, J=8,0Hz, 1H), 6,99(t, 1H), 6,89(s, 1H), 6,52(d, J=8,0Hz, 1H), 4,83(m, 1H), 3,91(m, 1H), 3,50(t, 1H), 3,29(t, 1H), 2,63(m, 1H), 2,44(m, 1H), 2,29(s, 6H), 2,04(m, 2H), 1,70(m, 2H), 1,50(m, 4H)

Exemplo 18: Síntese de ácido 2-[2-((R)-4-hidroximetil-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-7-ilamino]-propiónico

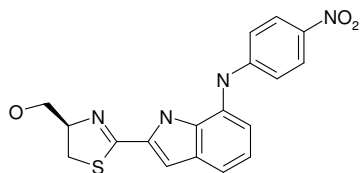


ácido 2-[2-((R)-4-hidroximetil-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-7-ilamino]-propiónico

[00580] O composto preparado na Preparação 19 e piruvato de metila foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 20 e Exemplo 1 consecutivamente dando o composto titular.

[00581] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 11,16 (m, 1H), 10,43 (br, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,53(m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,77(m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,42(m, 1H), 1,43(d, 3H)

Exemplo 19: Síntese de {(R)-2-[7-(4-nitro-fenilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

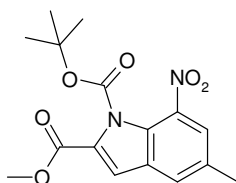


{(R)-2-[7-(4-nitro-fenilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

[00582] O composto preparado na Preparação 19 e 4-fluoro-nitrobenzeno foram reagidos na presença de uma base Cs_2CO_3 de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 15 dando o composto titular.

[00583] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 11,15(br, 1H), 7,85(d, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,96(m, 1H), 6,65(d, 2H), 6,53(m, 1H), 4,73(m, 1H), 4,10(m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,52(m, 1H), 3,38(m, 1H)

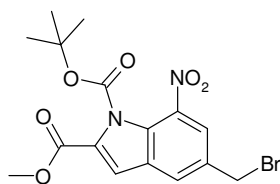
Preparação 23: Síntese de 1-t-butil éster 2-metil éster do ácido

5-metil-7-nitro-indol-1,2-dicarboxílico

1-t-butil éster 2-metil éster do ácido 5-metil-7-nitro-indol-1,2-dicarboxílico

[00584] O composto (24,0 g, 100 mmol) preparado na Preparação 7 foi dissolvido em diclorometano (500 ml). Adicionou-se a isto trietilamina (84 ml, 601 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (600 mg, 5 mmol), e adicionou-se a isto, por gotejamento, di-t-butilóxi-dicarbonila (43,7 g, 200 mmol) dissolvido em diclorometano (100 ml). A mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio anidro dando o composto titular (34,0 g, rendimento de 100 %).

[00585] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 7,80(s, 1H), 7,67(s, 1H), 7,15(s, 1H), 3,93(s, 3H), 2,51(s, 3H), 1,62(s, 9H)

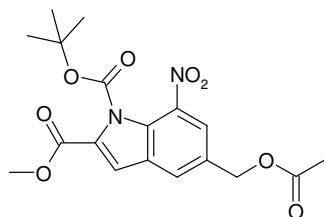
Preparação 24: Síntese de 1-t-butil éster 2-metil éster do ácido 5-bromometil-7-nitro-indol-1,2-dicarboxílico

1-t-butil éster 2-metil éster do ácido 5-bromometil-7-nitro-indol-1,2-dicarboxílico

[00586] O composto (34 g, 101,7 mmol) preparado na Preparação 23 foi dissolvido em tetracloreto de carbono (100 ml). Adicionou-se a isto N-bromosuccinimida (27,2 g, 152,6 mmol) e AIBN (1,7 g, 10,2 mmol), e a mistura foi agitada durante 5 h a 80 °C. Após o completamento da reação, a solução de reação foi destilada sob pressão reduzida, e purificada por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (48,0 g, rendimento de 100 %).

[00587] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 8,01(s, 1H), 7,90(s, 1H), 7,21(s, 1H), 4,60(s, 2H), 3,93(s, 3H), 1,62(s, 9H)

Preparação 25: Síntese de 1-t-butil éster 2-metil éster de ácido 5-acetoximetil-7-nitro-indol-1,2-dicarboxílico

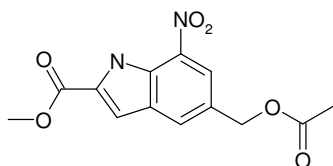


1-t-butil éster 2-metil éster de ácido 5-acetoximetil-7-nitro-indol-1,2-dicarboxílico

[00588] O composto (10,0 g, 24,2 mmol) preparado na Preparação 24 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (50 ml). Adicionou-se a isto acetato de sódio (2,4 g, 29,0 mmol), e a mistura foi agitada durante 4 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a solução de reação foi destilada sob pressão reduzida. Adicionou-se água, e a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e purificada por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (4,7 g, rendimento de 50 %).

[00589] RMN ¹H (500HMz, CDCl₃); δ 7,99(s, 1H), 7,90(s, 1H), 7,21(s, 1H), 5,22(s, 2H), 3,94(s, 3H), 2,12(s, 3H), 1,63(s, 9H)

Preparação 26: Síntese de metil éster do ácido 5-acetoximetil-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

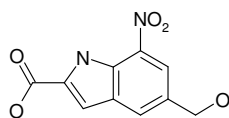


metil éster do ácido 5-acetoximetil-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

[00590] O composto (4,7 g, 12,0 mmol) preparado na Preparação 25 foi dissolvido em diclorometano (50 ml). Adicionou-se a isto solução de ácido clorídrico 2N (30 ml, 60 mmol), e a mistura foi agitada durante 12 h à temperatura ambiente e destilada sob pressão reduzida dando o composto titular (3,5 g, rendimento de 100 %) como um sólido.

[00591] RMN ¹H (500HMz, CDCl₃); δ 10,33(br s, 1H), 8,32(s, 1H), 8,06(s, 1H), 7,34(s, 1H), 5,24(s, 2H), 3,99(s, 3H), 2,12(s, 3H)

Preparação 27: Síntese de ácido 5-hidroximetil-7-nitro-1H-

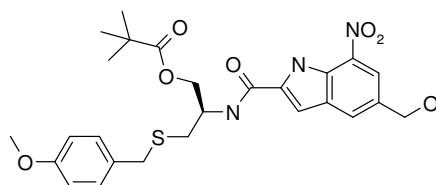
indol-2-carboxílico

ácido 5-hidroximetil-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

[00592] O composto (3,5 g, 12,0 mmol) preparado na Preparação 26 foi dissolvido em uma mistura de solventes de tetraidrofurano, metanol e água (1:1:1, 100 ml). Adicionou-se a isto hidrato de hidróxido de lítio (1,5 g, 35,9 mmol), e a mistura foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente. Após destilação da mistura sob pressão reduzida, adicionou-se ácido clorídrico 1 N ao resíduo. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (2,3 g, rendimento de 81 %).

[00593] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,02(br s, 1H), 8,21(s, 1H), 8,10(s, 1H), 7,34(s, 1H), 5,43(br s, 1H), 4,64(s, 2H)

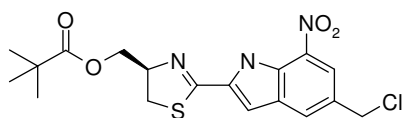
Preparação 28: Síntese de (R)-2-[(5-hidroximetil-7-nitro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-3-(4-metóxi-benzilsulfanil)-propil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico



(R)-2-[(5-hidroximetil-7-nitro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-3-(4-metóxi-benzilsulfanil)-propil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

[00594] O composto (2,2 g, 9,3 mmol) preparado na Preparação 27 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que na Etapa 2 da Preparação 19 dando o composto titular (4,0 g, rendimento de 84 %).

Preparação 29: Síntese de (R)-2-(5-clorometil-7-nitro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico



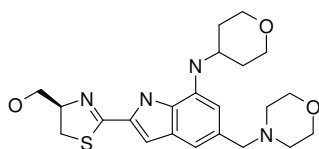
(R)-2-(5-clorometil-7-nitro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

[00595] O composto (1,0 g, 1,9 mmol) preparado na Preparação 28 foi

dissolvido em diclorometano (30 ml). Adicionou-se a isto pentacloreto de fósforo (0,8 g, 3,9 mmol), e a mistura foi agitada durante 6 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida dando o composto titular (0,7 g, rendimento de 90 %).

[00596] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 12,89(br s, 1H), 8,40(s, 1H), 7,98(s, 1H), 7,42(s, 1H), 5,30(m, 1H), 4,73(s, 2H), 4,61(m, 1H), 4,54(m, 1H), 3,97(m, 1H), 3,62(m, 1H), 1,20(s, 9H)

Exemplo 20: Síntese de {(R)-2-[5-morfolin-4-ilmetil-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

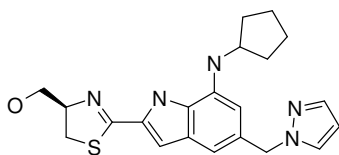


{(R)-2-[5-morfolin-4-ilmetil-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

[00597] O composto preparado na Preparação 29, morfolina e tetraidropiran-4-ona foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 15, Preparação 20 e Exemplo 1 na ordem dando o composto titular (20 mg, rendimento de 12 %).

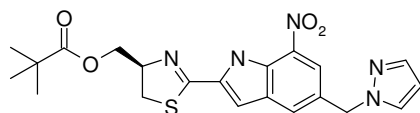
[00598] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 10,77(br s, 1H), 7,06(s, 1H), 6,95(s, 1H), 6,62(s, 1H), 4,80(m, 1H), 4,11(m, 1H), 3,99(m, 2H), 3,76(m, 1H), 3,75(m, 4H), 3,51(s, 2H), 3,45(m, 5H), 2,51(br s, 4H), 2,00(m, 2H), 1,45(m, 2H)

Exemplo 21: Síntese de [(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-pirazol-1-ilmetil-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol



[(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-pirazol-1-ilmetil-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

(Etapa 1)



(R)-2-(7-nitro-5-pirazol-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

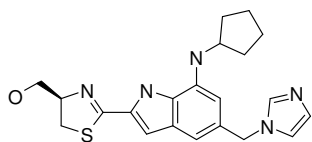
[00599] O composto (300 mg, 0,73 mmol) preparado na Preparação 29 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (10 ml). Adicionou-se a isto carbonato de potássio (300 mg, 2,2 mmol) e pirazol (149 mg, 2,2 mmol), e a mistura foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água, e a mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida dando um composto pirazol (225 mg, rendimento de 70 %).

(Etapa 2)

[00600] O composto (300 mg, 0,68 mmol) preparado na Etapa 1 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como na Etapa 4 da Preparação 19, Preparação 20 e Exemplo 1 na ordem dando o composto titular (42 mg, rendimento de 24 %).

[00601] RMN ¹H (500HMz, CDCl₃); δ 11,05(brs, 1H), 7,52(s, 1H), 7,34(s, 1H), 6,93(s, 1H), 6,87(s, 1H), 6,34(s, 1H), 6,23(m, 1H), 5,30(s, 2H), 4,71(m, 1H), 3,99(m, 1H), 3,66(m, 2H), 3,42(m, 2H), 1,86(m, 2H), 1,52(m, 4H), 1,26(m, 2H)

Exemplo 22: Síntese de [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-imidazol-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol



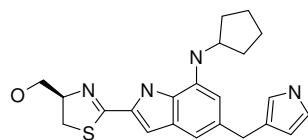
[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-imidazol-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

[00602] O composto (300 mg, 0,73 mmol) preparado na Preparação 29 e imidazol em lugar de pirazol foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 21 dando o composto titular (65 mg, rendimento de 23 %).

[00603] RMN ¹H (500HMz, CDCl₃); δ 11,10(brs, 1H), 8,20(s, 1H), 7,25(s, 1H), 7,23(s, 1H), 6,87(m, 2H), 6,16(s, 1H), 5,05(s, 2H), 4,77(m, 1H),

3,96(m, 1H), 3,73(m, 2H), 3,43(m, 2H), 1,92(m, 2H), 1,59(m, 4H), 1,38(m, 2H)

Exemplo 23: Síntese de {(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(1H-pirrol-3-ilmetil)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

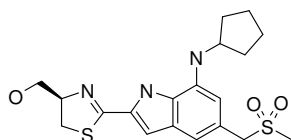


{(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(1H-pirrol-3-ilmetil)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol

[00604] O composto (300 mg, 0,73 mmol) preparado na Preparação 29 e pirrol em lugar de pirazol foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 21 dando o composto titular (65 mg, rendimento de 23 %).

[00605] RMN ¹H (500HMz, CDCl₃); δ 11,04(brs, 1H), 7,85(s, 1H), 6,88(m, 2H), 6,61(s, 1H), 6,36(s, 1H), 6,13(m, 1H), 6,00(s, 1H), 4,71(m, 1H), 4,04(m, 1H), 3,99(s, 2H), 3,69(m, 2H), 3,45(m, 2H), 1,90(m, 2H), 1,55(m, 4H), 1,32(m, 2H)

Exemplo 24: Síntese de [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol

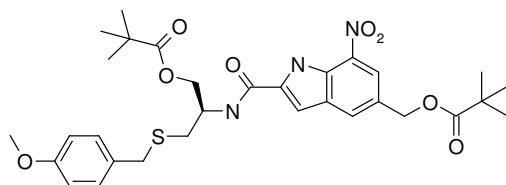


[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol

[00606] O composto (330 mg, 0,81 mmol) preparado na Preparação 29 e metanossulfinato de sódio em lugar de pirazol foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 21 dando o composto titular (152 mg, rendimento de 46 %).

[00607] RMN ¹H (500HMz, CDCl₃); δ 11,10(brs, 1H), 7,01(s, 1H), 6,88(m, 1H), 6,49(s, 1H), 4,76(m, 1H), 4,26(s, 2H), 3,99(m, 1H), 3,79(m, 1H), 3,68(m, 1H), 3,43(m, 2H), 2,73(s, 3H), 1,96(m, 2H), 1,57(m, 4H), 1,35(m, 2H)

Preparação 30: Síntese de (R)-2-{[5-(2,2-dimetil-propioniloximetil)-7-nitro-1H-indol-2-carbonil]-amino}-3-(4-metóxi-

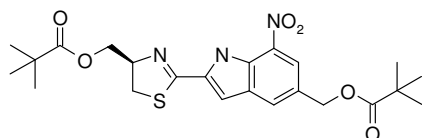
benzilsulfanil)-propil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

(R)-2-([5-(2,2-dimetil-propioniloximetil)-7-nitro-1H-indol-2-carbonil]-amino)-3-(4-metóxi-benzilsulfanil)-propil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

[00608] O composto (3,1 g, 6,0 mmol) preparado na Preparação 28 foi dissolvido em diclorometano (50 ml). Adicionou-se a isto trietilamina (1,2 g, 12,0 mmol) e cloreto de pivaloíla (0,8 g, 6,6 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h a 0 °C. Após o completamento da reação, adicionou-se água, e a mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (3,6 g, rendimento de 98 %).

[00609] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,47(brs, 1H), 8,27(s, 1H), 8,01(s, 1H), 7,27(d, J=8,0Hz, 2H), 6,92(s, 1H), 6,83(d, J=8,0Hz, 2H), 6,76(d, J=8,0Hz, 1H), 5,25(s, 2H), 4,56(m, 1H), 4,42(m, 1H), 4,22(m, 1H), 3,75(s, 3H), 3,74(s, 2H), 2,82(m, 1H), 2,69(m, 1H), 1,25(s, 9H), 1,20(s, 9H)

Preparação 31: Síntese de (R)-2-[5-(2,2-dimetil-propioniloximetil)-7-nitro-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico



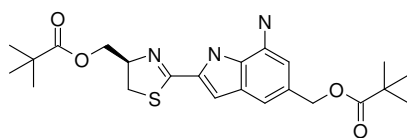
(R)-2-[5-(2,2-dimetil-propioniloximetil)-7-nitro-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

[00610] O composto (3,6 g, 5,9 mmol) preparado na Preparação 30 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que na Etapa 3 da Preparação 19 dando o composto titular (2,0 g, rendimento de 72 %).

[00611] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 12,91(brs, 1H), 8,35(s, 1H), 7,96(s, 1H), 7,46(s, 1H), 5,40(m, 1H), 5,23(s, 2H), 4,64(m, 2H), 4,09(m, 1H), 3,64(m, 1H), 1,27(s, 9H), 1,19(s, 9H)

Preparação 32: Síntese de (R)-2-[7-amino-5-(2,2-dimetil-

propioniloximetil)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

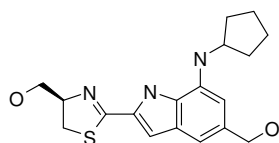


(R)-2-[7-amino-5-(2,2-dimetil-propioniloximetil)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetil éster do ácido 2,2-dimetil-propiónico

[00612] O composto (2,0 g, 4,2 mmol) preparado na Preparação 31 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que na Etapa 4 da Preparação 19 dando o composto titular (1,0 g, rendimento de 53 %).

[00613] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,08(brs, 1H), 7,26(s, 1H), 6,87(s, 1H), 6,60(s, 1H), 5,09(s, 2H), 4,95(m, 1H), 4,40(m, 2H), 3,58(m, 1H), 3,35(m, 1H), 1,20(s, 9H), 1,12(s, 9H)

Exemplo 25: Síntese de [7-ciclopentilamino-2-((R)-4-hidroximetil-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-5-il]-metanol

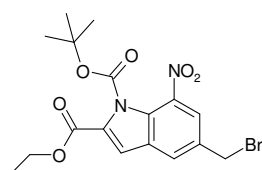


[7-ciclopentilamino-2-((R)-4-hidroximetil-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-5-il]-metanol

[00614] O composto (100 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 34 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 20 e Exemplo 1 dando o composto titular (10 mg, rendimento de 13 %).

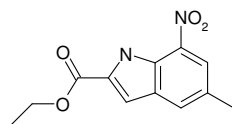
[00615] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 9,63(brs, 1H), 7,40(s, 1H), 7,18(s, 1H), 6,90(s, 1H), 4,80(m, 1H), 4,73(s, 2H), 4,06(m, 1H), 3,84(m, 1H), 3,66(m, 2H), 3,48(m, 1H), 3,31(m, 1H), 1,79(m, 2H), 1,43(m, 4H), 1,26(m, 2H)

Preparação 35: Síntese de 1-t-butil éster 2-etil éster do ácido 5-bromometil-7-nitro-indol-1,2-dicarboxílico



1-t-butil éster 2-etil éster do ácido 5-bromometil-7-nitro-indol-1,2-dicarboxílico

(Etapa 1)



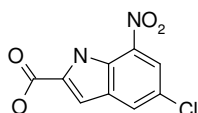
etil éster do ácido 5-metil-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

[00616] 4-Metil-2-nitroanilina (20 g, 131 mmol) foi reagida de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 1 e Preparação 2 dando etil éster do ácido 5-metil-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico (16 g, rendimento de 49 %).

(Etapa 2)

[00617] O composto (15,1 g, 60,8 mmol) preparado na Etapa 1 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 23 e Preparação 24 dando o composto titular (6,3 g, rendimento de 24 %).

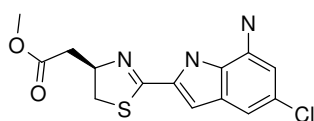
Preparação 33: Síntese de ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico



ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

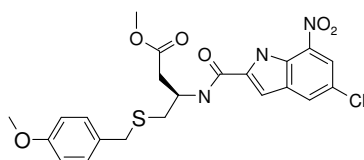
[00618] O composto (15,0 g, 59,1 mmol) preparado na Preparação 5 foi dissolvido em tetraidrofurano (300 ml) e metanol (100 ml). Monoidrato de hidróxido de lítio (7,43 g, 177 mmol) foi dissolvido em água (100 ml), e adicionado à solução de reação, que então foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a solução de reação foi destilada sob pressão reduzida para remover tetraidrofurano e metanol. O resíduo foi neutralizado a cerca de pH 6 usando-se solução de ácido clorídrico 3N. O sólido resultante foi filtrado e secado dando o composto titular (13,1 g, rendimento de 92 %).

Preparação 34: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(7-amino-5-cloro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético



metil éster do ácido [(R)-2-(7-amino-5-cloro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

(Etapa 1)

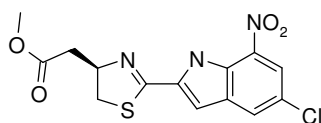


metil éster do ácido (R)-3-[(5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-4-(4-metóxi-benzilsulfanil)-butírico

[00619] O composto (12,5 g, 52,0 mmol) preparado na Preparação 33 e o composto (19,1 g, 62,4 mmol) preparado na Preparação 15 foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (200 ml). Adicionou-se a isto trietilamina (8,7 ml, 62,4 mmol), HOBT (14,0 g, 104 mmol) e EDC (16,9 g, 88,4 mmol), e a mistura foi agitada durante 4 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a solução de reação foi concentrada, extraída com acetato de etila, e lavada usando-se solução saturada de bicarbonato de sódio e cloreto de amônio aquoso saturado solução, respectivamente. A camada orgânica foi concentrada e separada por meio de cromatografia de coluna dando metil éster do ácido (R)-3-[(5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-4-(4-metóxi-benzilsulfanil)-butírico (20,2 g, 41,0 mmol, rendimento de 79 %).

[00620] RMN ^1H (500MHz, CDCl_3); δ 10,47(br s, 1H), 8,24(d, $J=1,9\text{Hz}$, 1H), 7,96(d, $J=1,9\text{Hz}$, 1H), 7,24(d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 6,89(s, 1H), 6,81(d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 4,58(m, 1H), 3,75(s, 3H), 3,73(s, 2H), 3,71(s, 3H), 2,86(m, 1H), 2,80(m, 1H), 2,73(m, 1H), 2,70(m, 1H)

(Etapa 2)

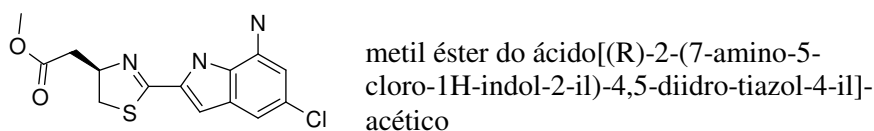


metil éster do ácido [(R)-2-[5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00621] O composto preparado na Etapa 1 foi dissolvido em diclorometano (200 ml). Adicionou-se a isto pentacloreto de fósforo (17,1 g, 82 mmol), e a mistura foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a solução de reação foi concentrada, e adicionou-se éter de dietila (200 ml). O sólido resultante foi filtrado e secado dando metil éster do ácido [(R)-2-(5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético.

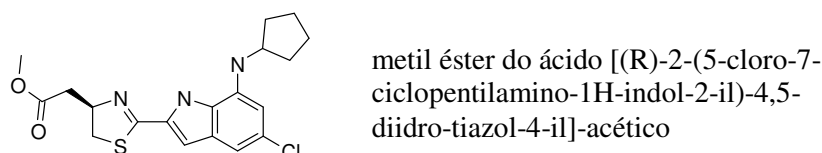
[00622] RMN ^1H (500MHz, CDCl_3); δ 10,48(br s, 1H), 8,22(d, $J=1,8\text{Hz}$, 1H), 7,94(d, $J=1,8\text{Hz}$, 1H), 7,29(d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 6,96(d, $J=2,5\text{Hz}$, 1H), 6,89(d, $J=8,6\text{Hz}$, 2H), 5,00(m, 1H), 3,76(s, 3H), 3,71(m, 1H), 3,26(m, 1H), 2,99(m, 1H), 2,67(m, 1H)

(Etapa 3)



[00623] O composto preparado na Etapa 2 foi dissolvido em tetraidrofurano (200 ml), metanol (200 ml) e água (200 ml). Adicionou-se a isto pó de ferro (22,9 g, 410 mmol) e cloreto de amônio (21,9 g, 410 mmol), e a mistura foi agitada durante 1 h a 60 °C usando-se um agitador mecânico. Após o completamento da reação, adicionou-se a isto tetraidrofurano (300 ml). A mistura foi filtrada através de um [leito de] celite, lavada com tetraidrofurano (100 ml), destilada sob pressão reduzida, e concentrada. O resíduo foi extraído com acetato de etila, lavado com solução saturada de cloreto de sódio, secado sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrado. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (9,0 g, rendimento de 68 %).

Exemplo 26: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético



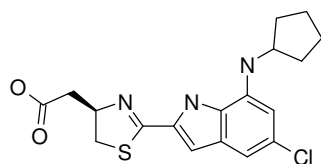
[00624] O composto (4,9 g, 15,1 mmol) preparado na Preparação 34 foi dissolvido em dicloroetano (100 ml). Adicionou-se a isto ciclopentanona (2,7 ml, 30,3 mmol), ácido acético (0,86 ml, 15,1 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (6,42 g, 30,3 mmol), e a mistura foi agitada durante 36 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a

solução de reação foi lavada com solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio (200 ml), concentrada, e separada por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (5,15 g, rendimento de 87 %).

[00625] RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm); δ 11,51(s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,13(d, 1H), 4,85(m, 1H), 3,80(m, 1H), 3,62(m, 1H), 3,58(s, 3H), 3,19(m, 1H), 2,71(m, 1H), 2,63(m, 1H), 1,93(m, 2H), 1,69(m, 2H), 1,56(m, 4H)

[00626] FAB MS(m/e) = 392

Exemplo 27: Síntese de ácido [(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético



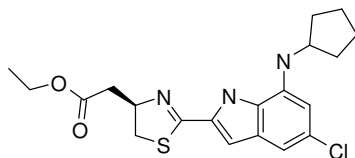
ácido [(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00627] O composto (1,5 g, 3,83 mmol) preparado no Exemplo 26 foi dissolvido em tetraidrofurano (100 ml) e metanol (50 ml). Monohidrato de hidróxido de lítio (640 mg, 15,3 mmol) foi dissolvido em água (50 ml) e adicionado na solução de reação, que foi então agitada durante 4 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a solução de reação foi destilada sob pressão reduzida para remover tetraidrofurano e metanol. Adicionou-se solução de ácido clorídrico 1N ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida e separado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (13,1 g, rendimento de 92 %).

[00628] RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm); δ 12,51(br s, 1H), 11,51(s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,14(d, 1H), 4,87(m, 1H), 3,80(m, 1H), 3,61(m, 1H), 3,19(m, 1H), 2,72(m, 1H), 2,64(m, 1H), 1,93(m, 2H), 1,69(m, 2H), 1,56(m, 4H)

[00629] FAB MS(m/e) = 378

Exemplo 28: Síntese de etil éster do ácido [(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

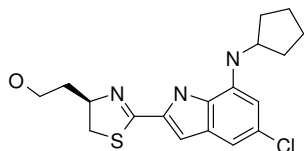


etil éster do ácido [(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00630] O composto (4,5 g, 18,7 mmol) preparado na Preparação 33 e o composto (6,3 g, 19,7 mmol) preparado na Preparação 16 foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 34 e Exemplo 26 dando o composto titular (840 mg, rendimento de 11 %).

[00631] RMN ¹H (500HMz, CDCl₃); δ 10,01(brs, 1H), 6,99(s, 1H), 6,80(s, 2H), 6,43(s, 1H), 5,03(m, 1H), 4,07(q, 2H), 3,81(m, 1H), 3,64(m, 1H), 3,21(m, 1H), 2,81(m, 1H), 2,67(m, 1H), 2,04(m, 2H), 1,64(m, 4H), 1,49(m, 2H), 1,20(t, 3H)

Exemplo 29: Síntese de 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-1,3-tiazol-4-il]-etanol



2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-1,3-tiazol-4-il]-etanol

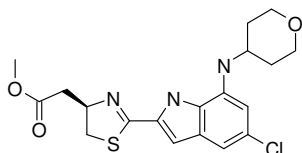
[00632] O composto (550 mg, 1,4 mmol) preparado no Exemplo 26 foi dissolvido em tetraidrofurano (50 ml). Adicionou-se a isto solução de boroidreto de lítio tetraidrofurano 1 M (2,11 ml, 2,11 mmol), e a mistura foi agitada durante 1 h enquanto se elevava a temperatura da reação de -60 °C a 0 °C. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e separado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (510 mg, rendimento de 100 %).

[00633] RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm); δ 11,47(1H, s), 6,79(1H, s),

6,67(1H, s), 6,11(1H, s), 6,09(1H, m), 4,65(1H, t), 4,54(1H, m), 3,80(2H, m), 3,61(2H, m), 3,52(1H, m), 3,15(1H, m), 2,47(1H, m), 1,97(2H, m), 1,68(2H, m), 1,54(4H, m)

[00634] FAB MS(m/e) = 364

Exemplo 30: Síntese de metil éster do ácido {(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético



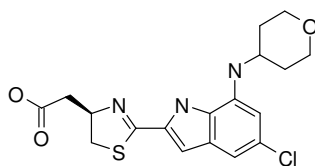
metil éster do ácido {(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

[00635] O composto (1,0 g, 3,1 mmol) preparado na Preparação 34 foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (100 ml). Adicionou-se a isto tetraidro-4H-piran-4-ona (0,57 ml, 6,18 mmol), triacetoxiboroidreto de sódio (1,31 g, 6,18 mmol) e ácido acético (0,18 ml, 3,09 mmol), e a mistura foi agitada durante 24 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a solução de reação foi diluída com diclorometano, lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (0,5 g, rendimento de 40 %).

[00636] RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm); δ 11,52(1H, s), 6,81(1H, s), 6,71(1H, s), 6,28(1H, s), 6,07(1H, d), 4,90(1H, m), 3,86(2H, m), 3,64(3H, s), 3,62(2H, m), 3,44(2H, t), 2,82-2,71(2H, m), 1,94(2H, m), 1,40(2H, m)

[00637] FAB MS(m/e) = 408

Exemplo 31: Síntese de ácido {(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético



ácido {(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

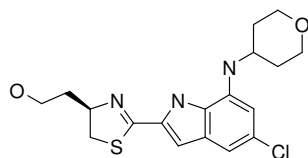
[00638] O composto (400 mg, 1,0 mmol) preparado no Exemplo 30 foi

reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 27 dando o composto titular (360 mg, rendimento de 92 %).

[00639] RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm); δ 12,43(1H, s, br), 11,53(1H, s), 6,81(1H, s), 6,71(1H, s), 6,28(1H, s), 6,06(1H, d), 4,87(1H, m), 3,87(2H, m), 3,62(2H, m), 3,44(2H, t), 3,19(1H, m), 3,74(1H, m), 2,63(1H, m), 1,94(2H, m), 1,41(2H, m)

[00640] FAB MS(m/e) = 394

Exemplo 32: Síntese de 2-[(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol



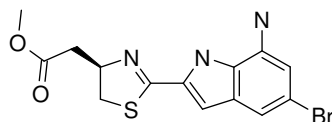
2-[(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol

[00641] O composto (2,5 g, 6,12 mmol) preparado no Exemplo 30 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 29 dando o composto titular (2,19 g, 5,76 mmol, rendimento de 94 %).

[00642] RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm); δ 11,48(1H, s), 6,81(1H, s), 6,68(1H, s), 6,28(1H, s), 6,05(1H, d), 4,66(1H, quin), 4,54(1H, t), 3,87(2H, m), 3,61-3,54(3H, m), 3,44(2H, t), 3,15(1H, m), 1,99-1,93(3H, m), 1,73(1H, m), 1,40(2H, m), 1,20(1H, m)

[00643] FAB MS(m/e) = 380

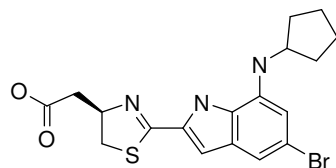
Preparação 35: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(7-amino-5-bromo-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético



metil éster do ácido [(R)-2-(7-amino-5-bromo-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00644] 5-Bromo-7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de metila (2,7 g, 9,0 mmol) preparado na Preparação 6 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33 e Preparação 34 dando o composto titular (585 mg, rendimento de 18 %).

Exemplo 33: Síntese de ácido [(R)-2-(5-bromo-7-

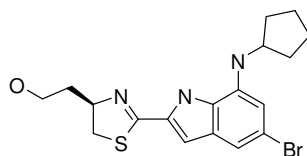
ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

ácido [(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00645] O composto (340 mg, 0,9 mmol) preparado na Preparação 35 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 26 e Exemplo 27 dando o composto titular (250 mg, rendimento de 66 %).

[00646] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 12,50(br s, 1H), 7,10(sm 1H), 7,06(s, 1H), 6,56(s, 1H), 5,31(m, 1H), 3,89(m, 2H), 3,40(m, 1H), 2,99(m, 1H), 2,83(m, 1H), 2,08(m, 2H), 1,86(m, 2H), 1,66(m, 4H)

Exemplo 34: Síntese de 2-[(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-1,3-tiazol-4-il]-etanol



2-[(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-1,3-tiazol-4-il]-etanol

(Etapa 1)

[00647] O composto (582 mg, 1,58 mmol) preparado na Preparação 35 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 26 dando um composto de ciclopentilamina (430 mg, rendimento de 62 %).

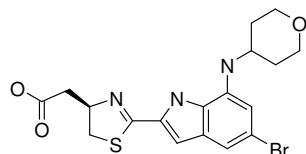
(Etapa 2)

[00648] O composto (150 mg, 0,34 mmol) preparado na Etapa 1 foi dissolvido em tetraidrofurano (8 ml). Adicionou-se a isto boroidreto de lítio (15 mg, 0,69 mmol), e a mistura foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e separado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (135 mg, rendimento de 96 %).

[00649] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,42(br s, 1H), 7,18(s, 1H),

6,87(s, 1H), 6,59(d, 1H), 4,67(m, 2H), 4,02(m, 2H), 3,91(m, 1H), 3,63(m, 1H), 3,16(t, 1H), 2,10(m, 4H), 1,74(m, 2H), 1,4(m, 4H)

Exemplo 35: Síntese de ácido {(R)-2-[5-bromo-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

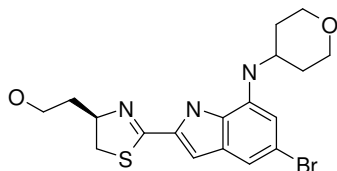


ácido {(R)-2-[5-bromo-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-

[00650] O composto (50 mg, 0,14 mmol) preparado na Preparação 44 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 30 e Exemplo 27 dando o composto titular (54 mg, rendimento de 88 %).

[00651] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 7,07(m, 2H), 6,50(s, 1H), 5,10(m, 1H), 4,03(m, 2H), 3,91(m, 1H), 3,70-3,41(m, 4H), 3,11(m, 1H), 2,83(m, 2H), 2,52(m, 1H), 2,04(m, 2H), 1,69(m, 2H)

Exemplo 36: Síntese de 2-[(R)-2-[5-bromo-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol

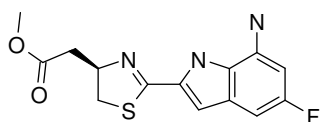


2-[(R)-2-[5-bromo-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol

[00652] O composto (50 mg, 0,14 mmol) preparado na Preparação 35 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 30 e Etapa 2 do Exemplo 34 dando o composto titular (35 mg, rendimento de 59 %).

[00653] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,50(br s, 1H), 7,19(s, 1H), 6,89(s, 1H), 6,59(d, 1H), 4,67(m, 2H), 4,05(m, 4H), 3,63(m, 4H), 3,18(t, 1H), 2,12(m, 4H), 1,64(m, 4H)

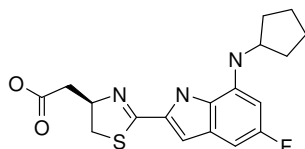
Preparação 36: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(7-amino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético



metil éster do ácido [(R)-2-(7-amino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00654] 5-Fluoro-7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etila (2,3 g, 9,1 mmol) preparado na Preparação 2 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33 e Preparação 34 dando o composto titular (650 mg, rendimento de 23 %).

Exemplo 37: Síntese de ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

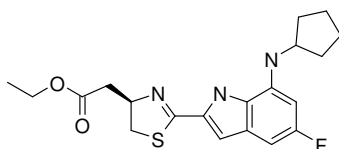


ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00655] O composto (361 mg, 1,2 mmol) preparado na Preparação 36 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 26 e Exemplo 27 dando o composto titular (189 mg, rendimento de 44 %).

[00656] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 11,09(br s, 1H), 6,73(s, 1H), 6,45(dd, 1H), 6,07(dd, 1H), 4,98(m, 1H), 3,79(m, 1H), 3,59(m, 1H), 3,16(m, 1H), 2,79(m, 1H), 2,60(m, 1H), 1,96(m, 2H), 1,71(m, 2H), 1,58(m, 4H)

Exemplo 38: Síntese de etil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético



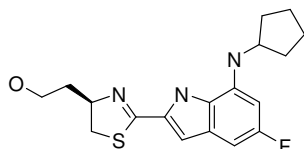
etil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00657] O composto (80 mg, 0,22 mmol) preparado no Exemplo 37 foi dissolvido em etanol (2 ml). Adicionou-se a isto cloreto de acetila (0,1 ml), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a solução de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (50 mg, rendimento de 58 %).

[00658] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 10,71(br s, 1H), 6,86(s, 1H), 6,64(dd, 1H), 6,23(dd, 1H), 5,07(m, 1H), 3,99(q, 2H), 3,91(m, 1H), 3,76(m,

1H), 3,64(m, 1H), 3,22(m, 1H), 2,88(m, 1H), 2,65(m, 1H), 2,00(m, 2H), 1,63(m, 4H), 1,40(m, 2H), 1,12(t, 3H)

Exemplo 39: Síntese de 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol

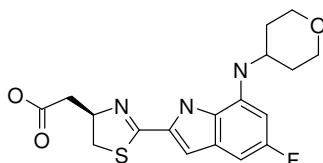


2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol

[00659] O composto (90 mg, 0,29 mmol) preparado na Preparação 36 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 26 e Etapa 2 do Exemplo 34 dando o composto titular (46 mg, rendimento de 46 %).

[00660] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,90(br s, 1H), 6,91(s, 1H), 6,65(dd, 1H), 6,26(dd, 1H), 4,68(m, 1H), 4,08(m, 2H), 3,88(m, 1H), 3,62(m, 1H), 3,15(t, 1H), 2,10(m, 4H), 1,74(m, 2H), 1,62(m, 4H)

Exemplo 40: Síntese de ácido {(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

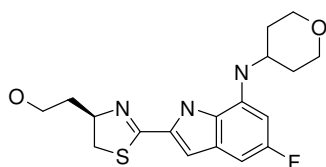


ácido {(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

[00661] O composto (852 mg, 2,8 mmol) preparado na Preparação 36 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 30 e Exemplo 27 dando o composto titular (970 mg, rendimento de 92 %).

[00662] RMN ¹H (400HMz, DMSO-d₆); δ 11,45(s, 1H), 6,75(d, 1H), 6,22(dd, 1H), 6,16(d, J=6,8Hz, 1H), 4,91(m, 1H), 3,88(m, 2H), 3,66(m, 1H), 3,61(m, 1H), 3,48(m, 2H), 3,22(m, 1H), 2,80(m, 1H), 2,65(m, 1H), 2,99(m, 2H), 1,40(m, 2H)

Exemplo 41: Síntese de 2-{(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etanol

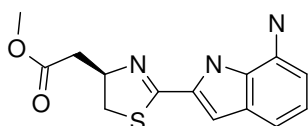


2-[(R)-2-[5-fluoro-7-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-1H-indol-2-yl]-4,5-dihydro-thiazol-4-yl]-ethanol

[00663] O composto (1,24 g, 4,0 mmol) preparado na Preparação 36 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 30 e Etapa 2 do Exemplo 34 dando o composto titular (810 mg, rendimento de 55 %).

[00664] RMN ^1H (400MHz, CDCl_3); δ 10,69(br s, 1H), 6,87(s, 1H), 6,63(d, 1H), 6,22(d, 1H), 4,87(m, 1H), 4,66(m, 1H), 4,02(m, 4H), 3,55(m, 4H), 3,15(m, 1H), 2,04(m, 4H), 1,54(m, 2H)

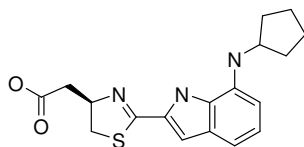
Preparação 37: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(7-amino-1H-indol-2-yl)-4,5-dihidro-tiazol-4-il]-acético



metil éster do ácido [(R)-2-(7-amino-1H-indol-2-yl)-4,5-dihidro-tiazol-4-il]-acético

[00665] 7-Nitro-1H-indol-2-carboxilato de metila (14,0 g, 63,6 mmol) preparado na Preparação 8 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33 e Preparação 34 dando o composto titular (6,5 g, rendimento de 35 %).

Exemplo 42: Síntese de ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-yl)-4,5-dihidro-tiazol-4-il]-acético



ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-yl)-4,5-dihidro-tiazol-4-il]-acético

(Etapa 1)

[00666] O composto (5,0 g, 17,3 mmol) preparado na Preparação 37 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 26 dando um composto de metil éster.

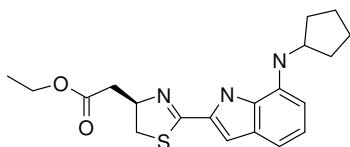
(Etapa 2)

[00667] O composto preparado na Etapa 1 foi reagido de acordo com o

mesmo procedimento que no Exemplo 27 dando o composto titular (5,44 g, 2 etapas, rendimento de 91 %).

[00668] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 11,77(br s, 1H), 7,04(d, 1H), 6,97(m, 2H), 6,43(d, 1H), 5,34(m, 1H), 3,88(m, 1H), 3,69(m, 1H), 3,19(m, 1H), 2,72(m, 1H), 2,60(m, 1H), 2,01(m, 2H), 1,74(m, 2H), 1,59(m, 4H)

Exemplo 43: Síntese de etil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

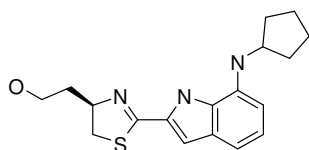


etil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00669] O composto (500 mg, 1,46 mmol) preparado no Exemplo 42 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 38 dando o composto titular (420 mg, rendimento de 78 %).

[00670] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 10,12(br s, 1H), 7,05(m, 1H), 6,99(m, 1H), 6,91(d, 1H), 6,51(d, 1H), 5,07(m, 1H), 4,09(q, 2H), 3,87(m, 1H), 3,65(m, 1H), 3,21(m, 1H), 2,86(m, 1H), 2,65(m, 1H), 2,01(m, 2H), 1,74(m, 2H), 1,62(m, 4H), 1,46(m, 2H), 1,81(t, 3H)

Exemplo 44: Síntese de 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol



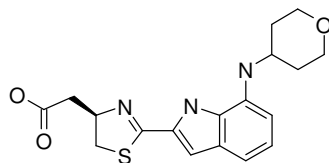
2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol

[00671] O composto (1,46 g, 5,06 mmol) preparado na Preparação 37 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 26 e Etapa 2 do Exemplo 34 dando o composto titular (1,44 g, rendimento de 78 %).

[00672] RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, ppm); δ 11,28(1H, s), 6,77-6,74(2H, m), 6,69(1H, s), 6,25(1H, d), 5,78(1H, d), 4,65(1H, quin), 4,53(1H, t), 3,82(1H, m), 3,60(2H, m), 3,51(1H, m), 3,11(1H, m), 1,99-1,91(3H, m), 1,75-1,67(3H, m), 1,56-1,54(4H, m)

[00673] FAB MS(m/e) = 330

Exemplo 45: Síntese de ácido {(R)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético



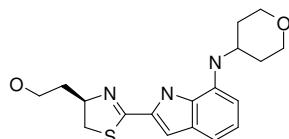
ácido {(R)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

[00674] O composto (1,32 g, 4,58 mmol) preparado na Preparação 37 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 30 e Exemplo 27 dando o composto titular (1,25 g, rendimento de 76 %).

[00675] RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm); δ 12,42(1H, s, br), 11,34(1H, s), 6,80(1H, d), 6,72(1H, s), 6,33(1H, d), 5,79(1H, d), 4,86(1H, quin), 3,88(2H, m), 3,60-3,52(2H, m), 3,42(2H, t), 3,17(1H, m), 2,74(1H, m), 2,59(1H, m), 1,94(2H, m), 1,39(2H, m)

[00676] FAB MS(m/e) = 360

Exemplo 46: Síntese de 2-{(R)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etanol



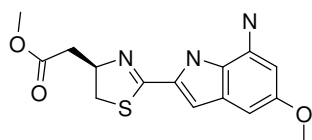
2-{(R)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etanol

[00677] O composto (529 mg, 1,83 mmol) preparado na Preparação 37 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 30 e Etapa 1 do Exemplo 34 dando o composto titular (340 mg, rendimento de 54 %).

[00678] RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm); δ 11,29(1H, s), 6,79(2H, m), 6,70(1H, s), 6,33(1H, d), 5,76(1H, d), 4,66(1H, quin), 4,54(1H, t), 3,88(2H, m), 3,62-3,59(3H, m), 3,53(1H, t), 3,43(2H, m), 3,12(1H, m), 1,96(3H, m), 1,75(1H, m), 1,40(2H, m)

[00679] FAB MS(m/e) = 346

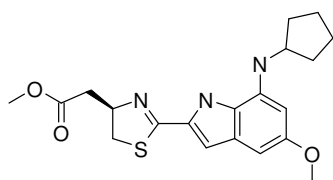
Preparação 38: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(7-amino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético



metil éster do ácido [(R)-2-(7-amino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00680] 5-Metóxi-7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de metila (2,5 g, 6,0 mmol) preparado na Preparação 9 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33 e Preparação 34 dando o composto titular (1,0 g, rendimento de 52 %).

Exemplo 47: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético



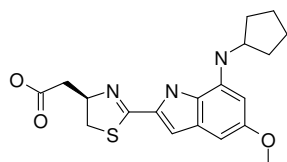
metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00681] O composto (1,0 g, 3,13 mmol) preparado na Preparação 38 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 26 dando o composto titular (490 g, rendimento de 40 %).

[00682] RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm); δ 11,24(1H, s), 6,62(1H, s), 6,22(1H, s), 5,89(1H, d), 5,84(1H, s), 4,83(1H, quin), 3,77(1H, m), 3,64(3H, s), 3,59(3H, s), 3,56(1H, m), 3,15(1H, m), 2,69(1H, m), 2,58(1H, m), 1,90(2H, m), 1,67(2H, m), 1,51(4H, m)

[00683] FAB MS(m/e) = 388

Exemplo 48: Síntese de ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético



ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

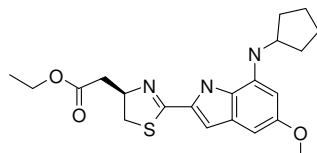
[00684] O composto (300 mg, 0,78 mmol) preparado no Exemplo 47 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 27 dando o composto titular (240 mg, rendimento de 82 %).

[00685] RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm); δ 12,54(1H, s, br), 11,21(1H, s),

6,63(1H, s), 6,23(1H, s), 5,89(1H, d), 5,84(1H, s), 4,84(1H, quin), 3,77(1H, m), 3,64(3H, s), 3,56(1H, m), 3,15(1H, m), 2,69(1H, m), 2,58(1H, m), 1,90(2H, m), 1,67(2H, m), 1,52(4H, m)

[00686] FAB MS(m/e) = 374

Exemplo 49: Síntese de etil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

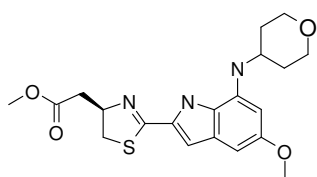


etil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00687] O composto (200 mg, 0,54 mmol) preparado no Exemplo 48 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 38 dando o composto titular (124 mg, rendimento de 57 %).

[00688] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,73(br s, 1H), 6,83(s, 1H), 6,43(s, 1H), 6,16(s, 1H), 5,07(m, 1H), 4,00-3,88(m, 3H), 3,80(s, 3H), 3,76(m, 1H), 3,62(m, 1H), 3,20(m, 1H), 2,83(m, 1H), 2,63(m, 1H), 1,98(m, 2H), 1,61(m, 4H), 1,40(m, 2H), 1,12(t, 3H)

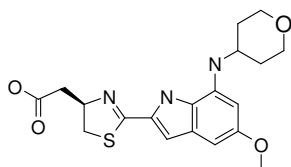
Exemplo 50: Síntese de metil éster do ácido {(R)-2-[5-metóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético



metil éster do ácido {(R)-2-[5-metóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

[00689] O composto (4,8 g, 14,8 mmol) preparado na Preparação 38 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 30 dando o composto titular (2,5 g, rendimento de 42 %).

Exemplo 51: Síntese de ácido {(R)-2-[5-metóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

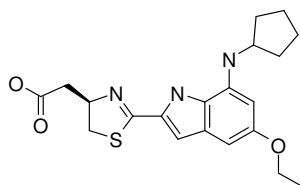


ácido {(R)-2-[5-metóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

[00690] O composto (30 mg, 0,07 mmol) preparado no Exemplo 50 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 27 dando o composto titular (8,7 g, rendimento de 30 %).

[00691] RMN ^1H (500HMz, DMSO- d_6); δ 11,21(br s, 1H), 6,64(m, 1H), 6,26(m, 1H), 5,95(m, 1H), 5,84(m, 1H), 4,85(m, 1H), 3,85(m, 1H), 3,64(s, 3H), 3,63-3,49(m, 2H), 3,43(m, 2H), 3,17(m, 1H), 2,73(m, 1H), 2,62(m, 1H), 1,94(m, 2H), 1,72(m, 1H), 1,38(m, 2H)

Exemplo 52: Síntese de ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-etóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

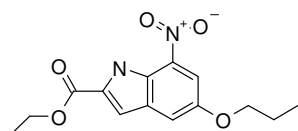


ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-etóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00692] 5-Etóxi-7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de metila (1,5 g, 5,7 mmol) preparado na Preparação 11 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33, Preparação 34, Exemplo 26 e Exemplo 27 na ordem dando o composto titular (150 mg, rendimento de 7 %).

[00693] RMN ^1H (400HMz, DMSO- d_6); δ 11,24(br s, 1H), 6,65(d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 6,26(d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 5,92(d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 5,88(d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 4,89(m, 1H), 3,94(q, 2H), 3,81(m, 1H), 3,65(m, 1H), 3,20(m, 1H), 2,74(m, 1H), 2,62(m, 1H), 1,94(m, 2H), 1,72(m, 2H), 1,61(m, 4H), 1,31(t, 3H)

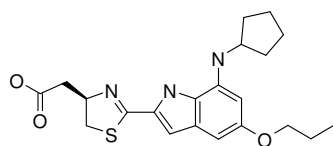
Preparação 39: Síntese de etil éster do ácido 7-nitro-5-propóxi-1H-indol-2-carboxílico



etil éster do ácido 7-nitro-5-propóxi-1H-indol-2-carboxílico

[00694] 2-Nitro-4-propóxi-fenilamina (20 g, 102 mmol) foi reagida de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 1 e Preparação 2 dando o composto titular (1,5 g, rendimento de 5 %).

Exemplo 53: Síntese de ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-propóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

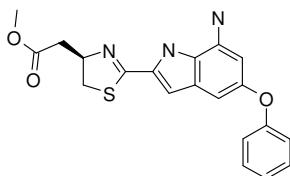


ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-propóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00695] 5-Propóxi-7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etila (1,4 g, 4,82 mmol) preparado na Preparação 39 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33, Preparação 34, Exemplo 26 e Exemplo 27 na ordem dando o composto titular (70 mg, rendimento de 4 %).

[00696] RMN ¹H (500HMz, CDCl₃); δ 12,79(br s, 1H), 7,05(s, 1H), 6,26(s, 1H), 6,22(s, 1H), 5,14(br s, 1H), 3,88(m, 3H), 3,41(m, 2H), 3,07(m, 1H), 2,83(m, 1H), 2,03(m, 2H), 1,82(m, 3H), 1,69(m, 2H), 1,60(m, 2H), 1,04(t, 3H)

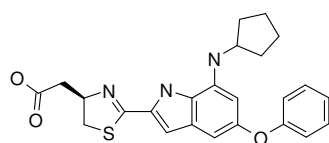
Preparação 40: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(7-amino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético



metil éster do ácido [(R)-2-(7-amino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00697] 5-Fenóxi-7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de metila (550 mg, 1,84 mmol) preparado na Preparação 12 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33 e Preparação 34 dando o composto titular (150 mg, rendimento de 16 %).

Exemplo 54: Síntese de ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

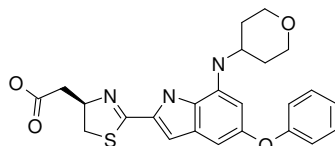


ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00698] O composto (65 mg, 0,13 mmol) preparado na Preparação 40 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 26 e Exemplo 27 dando o composto titular (20 mg, rendimento de 35 %).

[00699] RMN ^1H (400MHz, CDCl_3); δ 11,92(br s, 1H), 7,28(m, 2H), 7,00(m, 4H), 6,56(s, 1H), 6,22(s, 1H), 5,34(br s, 1H), 3,81(br s, 1H), 3,70(m, 1H), 3,22(d, $J=12,0\text{Hz}$, 1H), 2,76~2,62(m, 2H), 1,96(m, 2H), 1,73(m, 2H), 1,58(m, 4H)

Exemplo 55: Síntese de ácido {(R)-2-[5-fenóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

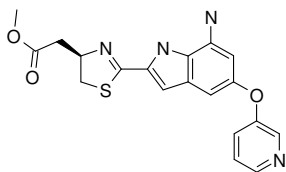


ácido {(R)-2-[5-fenóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

[00700] O composto (65 mg, 0,13 mmol) preparado na Preparação 40 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 30 e Exemplo 27 dando o composto titular (13 mg, rendimento de 22 %).

[00701] RMN ^1H (400MHz, CDCl_3); δ 11,98(br s, 1H), 7,28(m, 2H), 7,00(m, 4H), 6,58(s, 1H), 6,22(s, 1H), 5,34(br s, 1H), 3,98(br s, 2H), 3,70(m, 1H), 3,50(m, 3H), 3,21(m, 2H), 2,74(m, 1H), 2,66(m, 1H), 2,05(m, 2H), 1,58(m, 2H)

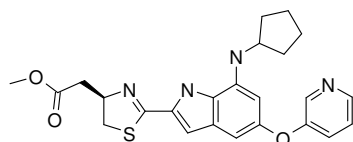
Preparação 41: Síntese de metil éster do ácido {(R)-2-[7-amino-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético



metil éster do ácido {(R)-2-[7-amino-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

[00702] Etil éster do ácido 7-nitro-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-carboxílico (1,0 g, 3,1 mmol) preparado na Preparação 13 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33 e Preparação 34 dando o composto titular (160 mg, rendimento de 14 %).

Exemplo 56: Síntese de metil éster do ácido {(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

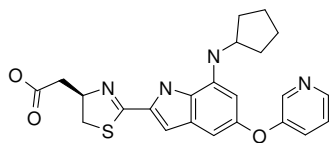


metil éster do ácido {(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

[00703] O composto (80 mg, 0,21 mmol) preparado na Preparação 41 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 26 dando o composto titular (45 mg, rendimento de 48 %).

[00704] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,89(br s, 1H), 8,41(d, 1H), 8,26(m, 1H), 7,27(m, 1H), 7,19(m, 1H), 6,85(s, 1H), 6,62(d, 1H), 6,22(m, 1H), 5,04(m, 1H), 4,13(br s, 1H), 3,78(m, 1H), 3,65(m, 1H), 3,59(s, 3H), 3,20(m, 1H), 2,83(m, 1H), 2,67(m, 1H), 1,98(m, 2H), 1,61(m, 4H), 1,46(m, 2H)

Exemplo 57: Síntese de ácido {(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

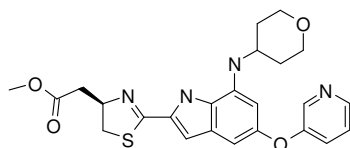


ácido {(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

[00705] O composto (35 mg, 0,08 mmol) preparado no Exemplo 56 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 27 dando o composto titular (15 mg, rendimento de 44 %).

[00706] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 11,86(br s, 1H), 8,40(d, 1H), 8,26(m, 1H), 7,25(m, 1H), 7,17(m, 1H), 6,96(s, 1H), 6,57(d, 1H), 6,18(d, 1H), 5,33(br s, 1H), 3,80(br s, 1H), 3,70(m, 1H), 3,21(m, 1H), 2,73(m, 1H), 2,65(m, 1H), 1,96(m, 2H), 1,72(m, 2H), 1,58(m, 4H)

Exemplo 58: Síntese de metil éster do ácido {(R)-2-[5-(piridin-3-ilóxi)-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético



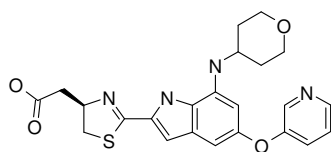
metil éster do ácido {(R)-2-[5-(piridin-3-ilóxi)-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

[00707] O composto (480 g, 0,21 mmol) preparado na Preparação 41

foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 30 dando o composto titular (35 mg, rendimento de 36 %).

[00708] RMN ^1H (400HMz, DMSO- d_6); δ 11,48(br s, 1H), 8,30(d, 1H), 8,25(m, 1H), 7,34(m, 1H), 7,29(m, 1H), 6,76(d, 1H), 6,46(d, 1H), 6,18(d, 1H), 4,93(m, 1H), 3,87(m, 3H), 3,66(s, 3H), 3,59(m, 1H), 3,44(m, 2H), 3,23(m, 1H), 2,81(m, 2H), 1,95(m, 2H), 1,43(m, 2H)

Exemplo 59: Síntese de ácido {(R)-2-[5-(piridin-3-ilóxi)-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

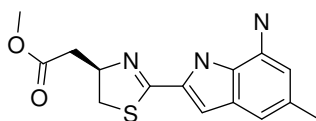


ácido {(R)-2-[5-(piridin-3-ilóxi)-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

[00709] O composto (25 mg, 0,05 mmol) preparado no Exemplo 58 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 27 dando o composto titular (15 mg, rendimento de 58 %).

[00710] RMN ^1H (400HMz, MeOH- d_4); δ 8,14(s, 1H), 8,07(s, 1H), 7,25(m, 2H), 6,76(s, 1H), 6,45(s, 1H), 6,12(d, 1H), 4,84(m, 1H), 3,85(m, 1H), 3,83(m, 1H), 3,53(m, 1H), 3,40(m, 2H), 3,21(m, 2H), 3,12(m, 1H), 2,73(m, 1H), 2,59(m, 1H), 1,93(m, 2H), 1,46(m, 2H)

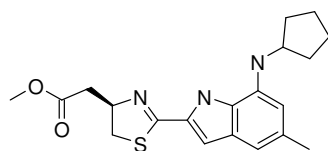
Preparação 42: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(7-amino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético



metil éster do ácido [(R)-2-(7-amino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00711] 5-Metil-7-nitro-1H-indol-2-carboxilato de metila (3,4 g, 14,5 mmol) preparado na Preparação 7 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33 e Preparação 34 dando o composto titular (1,7 g, rendimento de 39 %).

Exemplo 60: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético



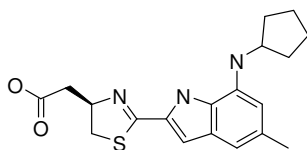
metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00712] O composto (1,7 g, 5,67 mmol) preparado na Preparação 42 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 26 dando o composto titular (1,2 g, rendimento de 58 %).

[00713] RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm); δ 11,19(1H, s), 6,62(1H, s), 6,55(1H, s), 6,07(1H, s), 5,75(1H, d), 4,88(1H, quin), 3,79(1H, m), 3,63-3,57(5H, m), 3,17(1H, m), 2,82-2,73(2H, m), 2,23(3H, s), 1,94(2H, m), 1,68(2H, m), 1,55(3H, m)

[00714] FAB MS(m/e) = 372

Exemplo 61: Síntese de ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético



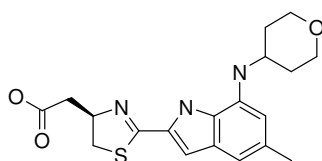
ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00715] O composto (12 mg, 0,03 mmol) preparado no Exemplo 60 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 27 dando o composto titular (5 mg, rendimento de 43 %).

[00716] RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm); δ 12,42(1H, s, br), 11,21(1H, s), 6,61(1H, s), 6,54(1H, s), 6,02(1H, s), 5,76(1H, d), 4,87(1H, quin), 3,77(1H, m), 3,62(2H, t), 3,16(1H, m), 2,81-2,72(2H, m), 2,23(3H, s), 1,94(2H, m), 1,68(2H, m), 1,55(3H, m)

[00717] FAB MS(m/e) = 358

Exemplo 62: Síntese de ácido {(R)-2-[5-metil-7-(tetraidropiran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético



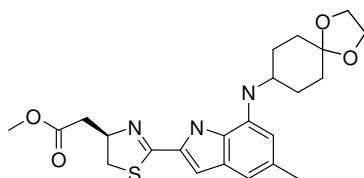
ácido {(R)-2-[5-metil-7-(tetraidropiran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

[00718] O composto (55 mg, 0,18 mmol) preparado na Preparação 42

foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 30 e Exemplo 27 dando o composto titular (47 mg, rendimento de 70 %).

[00719] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 11,85(br s, 1H), 6,97(d, 1H), 6,76(s, 1H), 6,26(s, 1H), 5,32(m, 1H), 3,99(m, 2H), 3,71(m, 1H), 3,65(m, 1H), 3,54(m, 2H), 3,23(m, 1H), 2,76(m, 1H), 2,64(m, 1H), 2,31(s, 3H), 2,06(m, 2H), 1,58(m, 2H)

Preparação 43: Síntese de metil éster do ácido {(R)-2-[7-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-8-ilamino)-5-metil-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

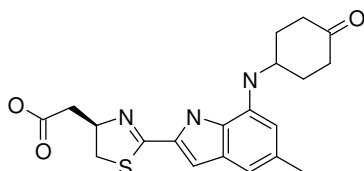


metil éster do ácido {(R)-2-[7-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-8-ilamino)-5-metil-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

[00720] O composto (98 mg, 0,32 mmol) preparado na Preparação 42 e 1,4-cicloexandiona monoetileno acetal em lugar de ciclopentanona foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 26 dando o composto titular (31 mg, rendimento de 23 %).

[00721] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 10,62(br s, 1H), 6,85(s, 1H), 6,77(s, 1H), 6,31(s, 1H), 4,98(m, 1H), 3,96(m, 4H), 3,72(s, 3H), 3,64(m, 1H), 3,55(m, 1H), 3,21(m, 1H), 2,89(m, 1H), 2,66(m, 1H), 2,37(s, 3H), 2,08(m, 2H), 1,99(m, 2H), 1,69(m, 4H)

Exemplo 63: Síntese de ácido {(R)-2-[5-metil-7-(4-oxo-cicloexilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético



ácido {(R)-2-[5-metil-7-(4-oxo-cicloexilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

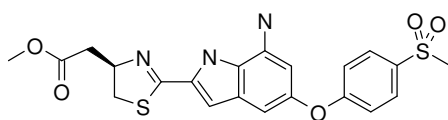
[00722] O composto (40 mg, 0,09 mmol) preparado na Preparação 43 foi dissolvido em tetraidrofurano (2 ml), metanol (2 ml) e água (2 ml). Adicionou-se a isto monoidrato de hidróxido de lítio (8 mg, 0,18 mmol), e a mistura foi agitada durante 4 h à temperatura ambiente. Após o

completamento da reação, adicionou-se solução de ácido clorídrico 1N. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna.

[00723] O composto assim purificado foi dissolvido em acetona (5 ml). Adicionou-se a isto ácido p-toluenossulfônico (5 mg), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e separado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (7 mg, rendimento de 20 %).

[00724] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 11,99(br s, 1H), 7,00(s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,30(s, 1H), 5,34(m, 1H), 3,89(m, 1H), 3,71(m, 1H), 3,21(m, 1H), 2,66(m, 2H), 2,59(m, 2H), 2,43-2,35(m, 5H), 2,26(m, 2H), 1,97(m, 2H)

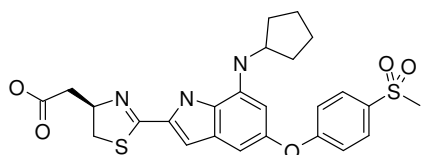
Preparação 44: Síntese de metil éster do ácido {(R)-2-[7-amino-5-(4-metanossulfonil-fenóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético



metil éster do ácido {(R)-2-[7-amino-5-(4-metanossulfonil-fenóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

[00725] O composto (900 mg, 2,30 mmol) preparado na Preparação 14 foram reagido de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33 e Preparação 34 dando o composto titular (328 mg, rendimento de 31 %).

Exemplo 64: Síntese de ácido {(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(4-metanossulfonil-fenóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

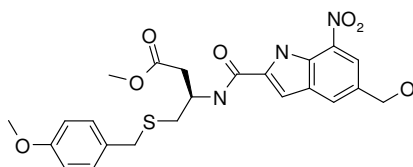


ácido {(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(4-metanossulfonil-fenóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético

[00726] O composto (320 mg, 0,7 mmol) preparado na Preparação 44 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 26 e Exemplo 27 dando o composto titular (45 mg, rendimento de 13 %).

[00727] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,71(br s, 1H), 7,81(d, 2H), 7,05(m, 2H), 6,65(s, 1H), 6,49(s, 1H), 6,35(m, 1H), 5,96(s, 1H), 4,86(m, 1H), 3,75(m, 1H), 3,52(m, 1H), 3,17(m, 1H), 3,12(s, 3H), 1,87(m, 2H), 1,67(m, 2H), 1,53(m, 4H)

Preparação 45: Síntese de metil éster do ácido (R)-3-[(5-hidroximetil-7-nitro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-4-(4-metóxi-benzilsulfanil)-butírico

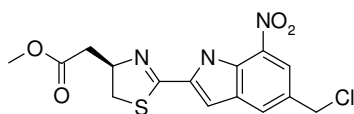


metil éster do ácido (R)-3-[(5-hidroximetil-7-nitro-1H-indol-2-carbonil)-amino]-4-(4-metóxi-benzilsulfanil)-butírico

[00728] O composto (12,9 g, 54,8 mmol) preparado na Preparação 27 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que na Etapa 1 da Preparação 34 dando o composto titular (15,3 g, rendimento de 57 %).

[00729] RMN ¹H (500HMz, CDCl₃); δ 10,43(br s, 1H), 8,28(s, 1H), 8,00(s, 1H), 7,25(m, 2H), 6,92(d, 1H), 6,84(s, 1H), 6,82(s, 1H), 4,86(m, 2H), 4,59(m, 1H), 3,76(s, 3H), 3,73(s, 2H), 3,69(s, 3H), 2,88(m, 1H), 2,82(m, 2H), 2,73(m, 1H), 2,69(m, 1H)

Preparação 46: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(5-clorometil-7-nitro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético



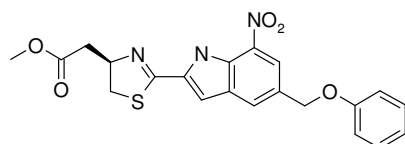
metil éster do ácido [(R)-2-(5-clorometil-7-nitro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00730] O composto (4,8 g, 0,8 mmol) preparado na Preparação 45 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 29

dando o composto titular (3,2 g, rendimento de 88 %).

[00731] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 12,82(br s, 1H), 8,43(s, 1H), 8,04(s, 1H), 7,49(s, 1H), 5,25(m, 1H), 4,74(s, 2H), 4,03(m, 1H), 3,57(m, 1H), 3,45(m, 1H), 2,99(m, 1H)

Preparação 47: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(7-nitro-5-fenoximetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

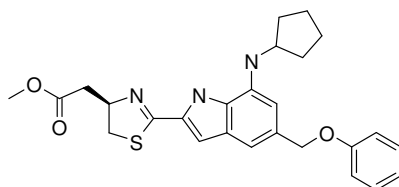


metil éster do ácido [(R)-2-(7-nitro-5-fenoximetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00732] O composto (500 mg, 1,4 mmol) preparado na Preparação 46 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (10 ml). Adicionou-se a isto hidreto de potássio (82 mg, 2,0 mmol) e fenol (192 mg, 2,0 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h a de 0 °C ~ temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida dando o composto titular (55 mg, rendimento de 6 %).

[00733] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 10,46(br s, 1H), 8,34(s, 1H), 8,06(s, 1H), 7,31(m, 2H), 7,25(s, 1H), 7,00(m, 3H), 5,19(s, 2H), 5,06(m, 1H), 3,77(s, 3H), 3,71(m, 1H), 3,26(m, 1H), 2,97(m, 1H), 2,69(m, 1H)

Exemplo 65: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenoximetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético



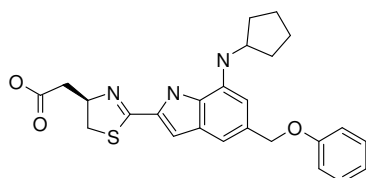
metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenoximetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00734] O composto (33 mg, 0,08 mmol) preparado na Preparação 47 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como na Etapa 3 da Preparação 34 e Exemplo 26 dando o composto titular (16 mg, rendimento de 43 %).

[00735] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 9,49(br s, 1H), 7,27(m, 2H),

7,10(s, 1H), 7,01(m, 2H), 6,93(m, 1H), 6,89(s, 1H), 6,59(s, 1H), 5,07(s, 2H), 5,02(m, 1H), 3,93(m, 1H), 3,71(s, 3H), 3,65(m, 1H), 3,21(m, 1H), 2,88(m, 1H), 2,68(m, 1H), 2,04(m, 2H), 1,75(m, 2H), 1,58(m, 4H)

Exemplo 66: Síntese de ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenoximetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

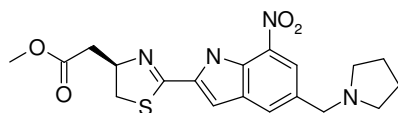


ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenoximetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00736] O composto (11 mg, 0,02 mmol) preparado no Exemplo 65 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 27 dando o composto titular (5 mg, rendimento de 45 %).

[00737] RMN ¹H (500HMz, CDCl₃); δ 11,79(br s, 1H), 7,26(m, 2H), 7,02(m, 2H), 6,99(s, 1H), 6,92(m, 1H), 6,48(s, 1H), 5,35(m, 1H), 5,07(s, 2H), 3,89(m, 1H), 3,71(m, 1H), 3,21(m, 1H), 2,75(m, 1H), 2,63(m, 1H), 2,00(m, 2H), 1,73(m, 2H), 1,59(m, 4H), 1,75(m, 2H)

Preparação 48: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(7-nitro-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

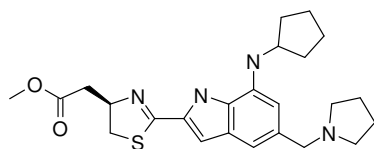


metil éster do ácido [(R)-2-(7-nitro-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00738] O composto (87 mg, 0,24 mmol) preparado na Preparação 46 e pirrolidina em lugar de dimetilamina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 15 dando o composto titular (56 mg, rendimento de 58 %).

[00739] RMN ¹H (500HMz, CDCl₃); δ 8,28(s, 1H), 8,26(s, 1H), 7,00(s, 1H), 5,03(m, 1H), 4,10(s, 2H), 3,74(s, 3H), 3,68(m, 1H), 2,94(m, 1H), 2,92(m, 4H), 2,66(m, 1H), 1,98(m, 4H)

Exemplo 67: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

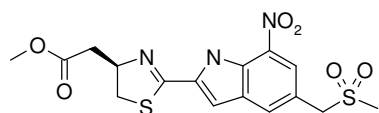


metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00740] O composto (56 mg, 0,14 mmol) preparado na Preparação 48 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como na Etapa 3 da Preparação 34 e Exemplo 26 dando o composto titular (13 mg, rendimento de 21 %).

[00741] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 10,20(br s, 1H), 6,97(s, 1H), 6,88(s, 1H), 6,73(s, 1H), 5,01(m, 1H), 4,04(s, 2H), 4,02(m, 1H), 3,73(s, 3H), 3,65(m, 1H), 3,22(m, 1H), 3,10(m, 4H), 2,87(m, 1H), 2,68(m, 1H), 2,06(m, 3H), 1,95(m, 4H), 1,65(m, 3H), 1,47(m, 2H)

Preparação 49: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(5-metanossulfonilmetil-7-nitro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

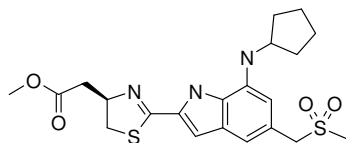


metil éster do ácido [(R)-2-(5-metanossulfonilmetil-7-nitro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00742] O composto (110 mg, 0,30 mmol) preparado na Preparação 55 e metanossulfinato de sódio em lugar de dimetilamina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 15 dando o composto titular (92 mg, rendimento de 74 %).

[00743] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 10,55(br s, 1H), 8,26(s, 1H), 8,08(s, 1H), 7,04(s, 1H), 5,06(m, 1H), 4,40(s, 2H), 3,77(s, 3H), 3,48(m, 1H), 3,27(m, 1H), 2,99(m, 1H), 2,86(s, 3H), 2,71(m, 1H)

Exemplo 68: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético



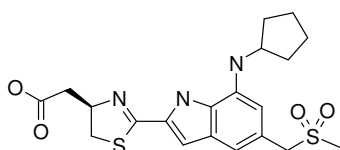
metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00744] O composto (92 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 49 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como na Etapa 3 da

Preparação 34 e Exemplo 26 dando o composto titular (31 mg, rendimento de 31 %).

[00745] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 10,22(br s, 1H), 7,00(s, 1H), 6,87(s, 1H), 6,50(s, 1H), 5,05(m, 1H), 4,27(s, 2H), 3,87(m, 1H), 3,61(s, 3H), 3,22(m, 1H), 2,83(m, 1H), 2,72(s, 3H), 2,66(m, 1H), 2,03(m, 2H), 1,64(m, 4H), 1,46(m, 2H)

Exemplo 69: Síntese de ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

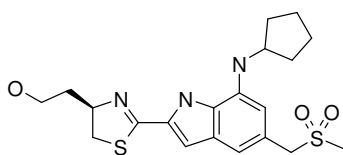


ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00746] O composto (29 mg, 0,07 mmol) preparado no Exemplo 68 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 27 dando o composto titular (19 mg, rendimento de 67 %).

[00747] RMN ^1H (400HMz, DMSO-d_6); δ 11,68(br s, 1H), 6,85(s, 1H), 6,71(s, 1H), 6,33(s, 1H), 6,18(m, 1H), 4,88(m, 1H), 4,35(s, 2H), 3,84(m, 1H), 3,56(m, 1H), 3,20(m, 1H), 2,84(s, 3H), 2,55(m, 1H), 2,09(m, 1H), 1,97(m, 2H), 1,73(m, 2H), 1,58(m, 4H)

Exemplo 70: Síntese de 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol



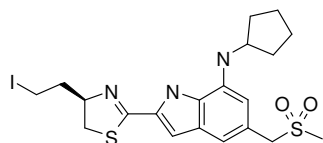
2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol

[00748] O composto (720 mg, 1,60 mmol) preparado no Exemplo 68 foi dissolvido em tetraidrofurano (20 ml). Adicionou-se a isto solução de boroidreto de lítio tetraidrofurano 2 M (1,6 ml, 3,2 mmol), e a mistura foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e separado por meio

de cromatografia de coluna dando o composto titular (292 mg, rendimento de 43 %).

[00749] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 10,41(br s, 1H), 6,98(s, 1H), 6,90(s, 1H), 6,49(s, 1H), 4,68(m, 1H), 4,28(s, 2H), 3,96(m, 3H), 3,59(m, 1H), 3,13(m, 1H), 2,05(m, 4H), 1,72(m, 2H), 1,60(m, 4H)

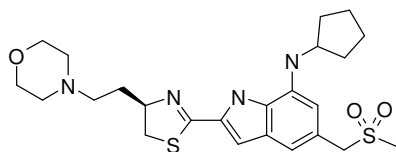
Preparação 50: Síntese de ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-7-il}-amina



ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-7-il}-amina

[00750] O composto (178 mg, 0,42 mmol) preparado no Exemplo 70 foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml). Adicionou-se a isto iodo (161 mg, 0,63 mmol), trifenilfosfina (166 mg, 0,63 mmol) e imidazol (86 mg, 1,23 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e separado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (120 mg, rendimento de 54 %).

Exemplo 71: Síntese de ciclopentil-{5-metanossulfonilmetil-2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina



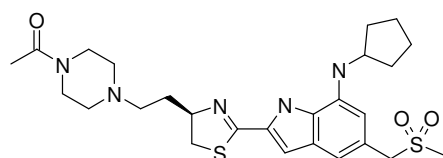
ciclopentil-{5-metanossulfonilmetil-2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

[00751] O composto (116 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 50 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (4 ml). Adicionou-se a isto morfolina (57 mg, 0,66 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida dando o

composto titular (68 mg, rendimento de 64 %).

[00752] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 10,60(br s, 1H), 6,99(s, 1H), 6,89(s, 1H), 6,49(s, 1H), 4,79(m, 1H), 4,26(s, 2H), 3,86(m, 1H), 3,57(m, 5H), 3,19(m, 1H), 2,72(s, 3H), 2,45(m, 2H), 2,32(m, 2H), 2,26(m, 2H), 2,04(m, 2H), 1,80(m, 2H), 1,66(m, 4H), 1,41(m, 2H)

Exemplo 72: Síntese de 1-(4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona

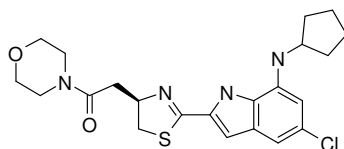


1-(4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona

[00753] O composto (129 mg, 0,24 mmol) preparado na Preparação 50 e 1-acetilpiperazina em lugar de morfolina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 71 dando o composto titular (54 mg, rendimento de 42 %).

[00754] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 10,62(br s, 1H), 6,99(s, 1H), 6,89(s, 1H), 6,46(s, 1H), 4,77(m, 1H), 4,26(s, 2H), 3,87(m, 1H), 3,57(m, 1H), 3,30(m, 2H), 3,16(m, 1H), 2,72(s, 3H), 2,46(m, 2H), 2,31(m, 2H), 2,21(m, 2H), 2,04(s, 3H), 2,03(m, 2H), 1,79(m, 2H), 1,64(m, 4H), 1,45(m, 2H)

Exemplo 73: Síntese de 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-morfolin-4-il-etanona



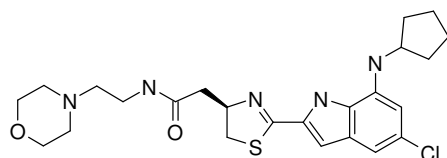
2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-morfolin-4-il-etanona

[00755] O composto (50 mg, 0,13 mmol) preparado no Exemplo 27 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (2 ml). Adicionou-se a isto morfolina (17 mg, 0,20 mmol), EDC (43 mg, 0,23 mmol) e HOBt (36 mg, 0,26 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de

magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (22 mg, rendimento de 37 %).

[00756] RMN ^1H (500HMz, DMSO- d_6); δ 11,52(br s, 1H), 6,80(s, 1H), 6,69(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,12(m, 1H), 4,95(m, 1H), 3,81(m, 1H), 3,63(m, 1H), 3,41(m, 8H), 3,12(m, 1H), 2,85(m, 1H), 2,69(m, 1H), 1,93(m, 2H), 1,68(m, 2H), 1,56(m, 4H)

Exemplo 74: Síntese de 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida

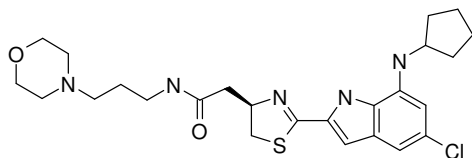


2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida

[00757] O composto (50 mg, 0,13 mmol) preparado no Exemplo 27 e 4-(2-aminoetil)morfolina em lugar de morfolina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 73 dando o composto titular (22 mg, rendimento de 34 %).

[00758] RMN ^1H (500HMz, DMSO- d_6); δ 11,53(br s, 1H), 7,91(m, 1H), 6,80(s, 1H), 6,70(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,12(m, 1H), 4,93(m, 1H), 3,80(m, 1H), 3,53(m, 5H), 3,20(m, 3H), 2,60(m, 1H), 2,32(m, 7H), 1,93(m, 2H), 1,68(m, 2H), 1,53(m, 4H)

Exemplo 75: Síntese de 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-acetamida

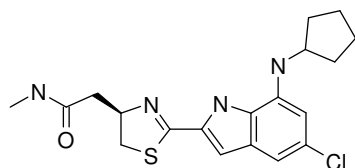


2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-acetamida

[00759] O composto (50 mg, 0,13 mmol) preparado no Exemplo 27 e 4-(3-aminopropil)morfolina em lugar de morfolina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 73 dando o composto titular (23 mg, rendimento de 35 %).

[00760] RMN ^1H (500HMz, DMSO- d_6); δ 11,52(br s, 1H), 7,94(m, 1H), 6,79(s, 1H), 6,70(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,12(m, 1H), 4,93(m, 1H), 3,80(m, 1H), 3,51(m, 5H), 3,10(m, 3H), 2,59(m, 1H), 2,37(m, 1H), 2,25(m, 6H), 1,93(m, 2H), 1,68(m, 2H), 1,53(m, 6H)

Exemplo 76: Síntese de 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-metil-acetamida

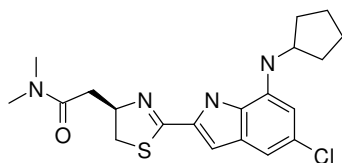


2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-metil-acetamida

[00761] O composto (50 mg, 0,13 mmol) preparado no Exemplo 27 e metilamina em lugar de morfolina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 73 dando o composto titular (45 mg, rendimento de 87 %).

[00762] RMN ^1H (500HMz, DMSO- d_6); δ 11,52(br s, 1H), 7,90(m, 1H), 6,80(s, 1H), 6,69(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,13(m, 1H), 4,93(m, 1H), 3,80(m, 1H), 3,55(m, 1H), 3,15(m, 1H), 2,58(m, 4H), 2,39(m, 1H), 1,93(m, 2H), 1,68(m, 2H), 1,56(m, 4H)

Exemplo 77: Síntese de 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N,N-dimetil-acetamida



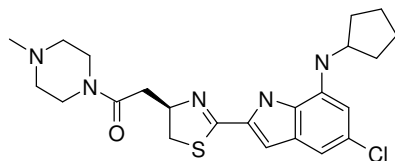
2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N,N-dimetil-acetamida

[00763] O composto (50 mg, 0,13 mmol) preparado no Exemplo 27 e dimetilamina em lugar de morfolina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 73 dando o composto titular (26 mg, rendimento de 49 %).

[00764] RMN ^1H (500HMz, DMSO- d_6); δ 11,53(br s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,69(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,12(m, 1H), 4,93(m, 1H), 3,81(m, 1H), 3,63(m, 1H), 3,15(m, 1H), 2,95(s, 3H), 2,87(m, 1H), 2,83(s, 3H), 2,65(m,

1H), 1,93(m, 2H), 1,69(m, 2H), 1,53(m, 4H)

Exemplo 78: Síntese de 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona

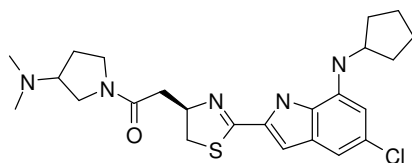


2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona

[00765] O composto (40 mg, 0,11 mmol) preparado no Exemplo 27 e 1-metilpiperazina em lugar de morfolina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 73 dando o composto titular (21 mg, rendimento de 43 %).

[00766] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,52(br s, 1H), 6,80(s, 1H), 6,69(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,12(m, 1H), 4,94(m, 1H), 3,80(m, 1H), 3,62(m, 1H), 3,42(m, 4H), 3,35(m, 1H), 3,15(m, 1H), 2,85(m, 1H), 2,66(m, 1H), 2,24(m, 4H), 2,13(s, 3H), 1,93(m, 2H), 1,68(m, 2H), 1,55(m, 4H)

Exemplo 79: Síntese de 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-etanona

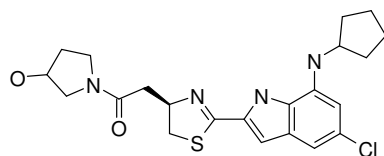


2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-etanona

[00767] O composto (40 mg, 0,11 mmol) preparado no Exemplo 27 e 3-dimetilaminopirrolidina em lugar de morfolina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 73 dando o composto titular (24 mg, rendimento de 48 %).

[00768] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,53(br s, 1H), 6,80(s, 1H), 6,69(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,12(m, 1H), 4,94(m, 1H), 3,81(m, 1H), 3,62(m, 3H), 3,30(m, 1H), 3,17(m, 2H), 2,78(m, 1H), 2,53(m, 2H), 2,11(s, 3H), 2,07(s, 3H), 1,93(m, 2H), 1,69(m, 3H), 1,59(m, 5H)

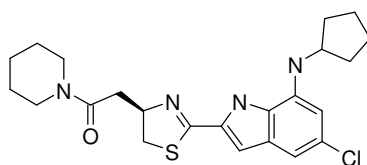
Exemplo 80: Síntese de 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-

1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-etanona

2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-etanona

[00769] O composto (40 mg, 0,11 mmol) preparado no Exemplo 27 e 3-pirrolidinol em lugar de morfolina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 73 dando o composto titular (19 mg, rendimento de 40 %).

[00770] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,54(br s, 1H), 6,80(s, 1H), 6,69(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,12(m, 1H), 4,93(m, 1H), 4,25(m, 1H), 3,81(m, 1H), 3,63(m, 3H), 3,47(m, 2H), 3,32(m, 2H), 3,17(m, 1H), 2,79(m, 1H), 2,59(m, 1H), 1,93(m, 3H), 1,80(m, 1H), 1,68(m, 2H), 1,53(m, 4H)

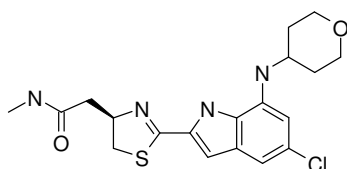
Exemplo 81: Síntese de 2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-piperidin-1-il-etanona

2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-piperidin-1-il-etanona

[00771] O composto (40 mg, 0,11 mmol) preparado no Exemplo 27 e piperidina em lugar de morfolina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 73 dando o composto titular (27 mg, rendimento de 57 %).

[00772] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,52(br s, 1H), 6,80(s, 1H), 6,69(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,12(m, 1H), 4,94(m, 1H), 3,81(m, 1H), 3,63(m, 1H), 3,45(m, 1H), 3,38(m, 3H), 3,14(m, 1H), 2,85(m, 1H), 1,93(m, 2H), 1,68(m, 2H), 1,48(m, 10H)

Exemplo 82: Síntese de 2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-N-metil-acetamida

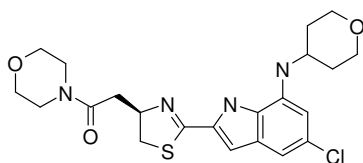


2-[(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-metil-acetamida

[00773] O composto (44 mg, 0,11 mmol) preparado no Exemplo 31 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (2 ml). Adicionou-se a isto metilamina (0,08 ml, 2M em THF, 0,17 mmol), EDC (36 mg, 0,19 mmol) e HOBT (30 mg, 0,22 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (18 mg, rendimento de 37 %).

[00774] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,54(br s, 1H), 7,91(m, 1H), 6,81(s, 1H), 6,70(s, 1H), 6,28(s, 1H), 6,08(m, 1H), 4,93(m, 1H), 3,85(m, 2H), 3,56(m, 2H), 3,44(m, 2H), 3,15(m, 1H), 2,06(m, 4H), 2,37(m, 1H), 1,93(m, 2H), 1,39(m, 2H)

Exemplo 83: Síntese de 2-[(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-morfolin-4-il-etanona



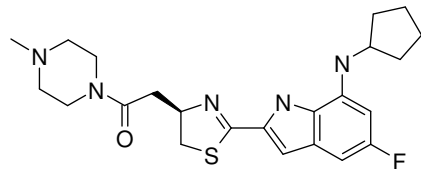
2-[(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-morfolin-4-il-etanona

[00775] O composto (44 mg, 0,11 mmol) preparado no Exemplo 31 e morfolina em lugar de metilamina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 82 dando o composto titular (35 mg, rendimento de 68 %).

[00776] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,53(br s, 1H), 6,81(s, 1H), 6,70(s, 1H), 6,28(s, 1H), 6,08(m, 1H), 4,96(m, 1H), 3,86(m, 2H), 3,47(m, 12H), 3,15(m, 1H), 2,85(m, 1H), 2,69(m, 1H), 1,94(m, 2H), 1,39(m,

2H)

Exemplo 84: Síntese de 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona

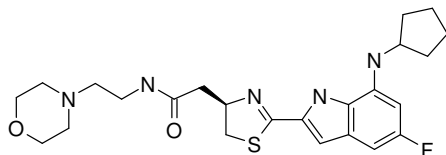


2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona

[00777] O composto (100 mg, 0,28 mmol) preparado no Exemplo 37 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (3 ml). Adicionou-se a isto 1-metilpiperazina (36 mg, 0,36 mmol), EDC (90 mg, 0,47 mmol) e HOBT (75 mg, 0,55 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (78 mg, rendimento de 64 %).

[00778] RMN ¹H (400HMz, DMSO-d₆); δ 11,44(br s, 1H), 6,73(s, 1H), 6,52(dd, 1H), 6,19(d, J=1,2Hz, 1H), 6,07(dd, 1H), 4,99(m, 1H), 3,84(m, 2H), 3,65(m, 1H), 3,49(m, 4H), 3,20(m, 1H), 2,88(m, 1H), 2,71(m, 1H), 2,28(m, 4H), 2,17(s, 3H), 1,98(m, 2H), 1,72(m, 2H), 1,58(m, 4H)

Exemplo 85: Síntese de 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida

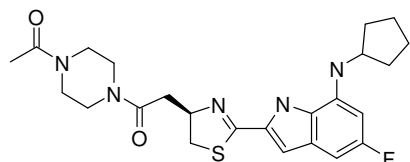


2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida

[00779] O composto (100 mg, 0,28 mmol) preparado no Exemplo 37 e 4-(2-aminoetil)morfolina em lugar de 1-metilpiperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 84 dando o composto titular (80 mg, rendimento de 60 %).

[00780] RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆); δ 11,46(br s, 1H), 7,95(m, 1H), 6,75(s, 1H), 6,73(dd, 1H), 6,18(d, J=4,0Hz, 1H), 6,07(dd, 1H), 5,00(m, 1H), 3,84(m, 1H), 3,58(m, 1H), 3,53(m, 4H), 3,20(m, 3H), 2,73(m, 1H), 2,45(m, 3H), 2,34(m, 4H), 1,98(m, 2H), 1,72(m, 2H), 1,59(m, 4H)

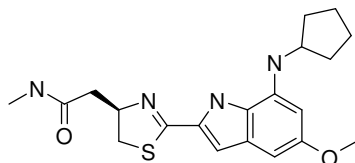
Exemplo 86: Síntese de 1-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanona



1-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanona

[00781] O composto (100 mg, 0,28 mmol) preparado no Exemplo 37 e 1-acetilpiperazina em lugar de 1-metilpiperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 84 dando o composto titular (60 mg, rendimento de 55 %).

Exemplo 87: Síntese de 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-metil-acetamida



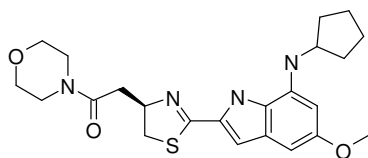
2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-metil-acetamida

[00782] O composto (83 mg, 0,22 mmol) preparado no Exemplo 48 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (3 ml). Adicionou-se a isto metilamina (0,17 ml, 2M em THF, 0,33 mmol), EDC (72 mg, 0,38 mmol) e HOBT (60 mg, 0,44 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (39 mg, rendimento de 46 %).

[00783] RMN ¹H (500MHz, DMSO-d₆); δ 11,22(br s, 1H), 7,90(m,

1H), 6,61(s, 1H), 6,23(s, 1H), 5,87(m, 1H), 5,85(s, 1H), 4,90(m, 1H), 3,76(m, 1H), 3,64(s, 3H), 3,52(m, 1H), 3,12(m, 1H), 2,58(m, 4H), 2,35(m, 1H), 1,91(m, 2H), 1,67(m, 2H), 1,53(m, 4H)

Exemplo 88: Síntese de 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-morfolin-4-il-etanona

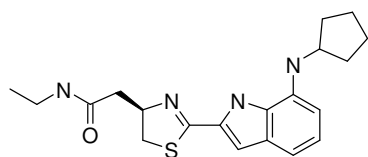


2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-morfolin-4-il-etanona

[00784] O composto (83 mg, 0,22 mmol) preparado no Exemplo 48 e morfolina em lugar de metilamina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 87 dando o composto titular (24 mg, rendimento de 24 %).

[00785] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,21(br s, 1H), 6,62(s, 1H), 6,24(s, 1H), 5,87(m, 1H), 5,85(s, 1H), 4,92(m, 1H), 3,77(m, 1H), 3,65(s, 3H), 3,60(m, 1H), 3,58-3,33(m, 8H), 3,13(m, 1H), 2,84(m, 1H), 2,66(m, 1H), 1,91(m, 2H), 1,67(m, 2H), 1,53(m, 4H)

Exemplo 89: Síntese de 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-etil-acetamida



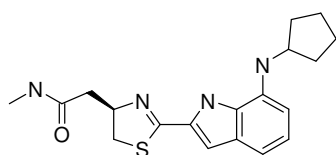
2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-etil-acetamida

[00786] O composto (9 mg, 0,03 mmol) preparado no Exemplo 42 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (1 ml). Adicionou-se a isto cloridrato de etilamina (3 mg, 0,03 mmol), EDC (8 mg, 0,04 mmol), HOBt (5 mg, 0,04 mmol) e trietilamina (8 mg, 0,08 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e concentrado. O resíduo foi purificado por

meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (4 mg, rendimento de 41 %).

[00787] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 9,66, 7,08~6,99(m, 2H), 6,92(d, 1H), 6,55(d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 5,88(m, 1H), 5,02(m, 1H), 4,13(m, 1H), 3,61(m, 1H), 3,32~3,18(m, 3H), 2,67(1H, m), 2,52(m, 1H), 2,04(m, 1H), 1,72~1,53(m, 6H), 1,08(m, 3H)

Exemplo 90: Síntese de 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-metil-acetamida

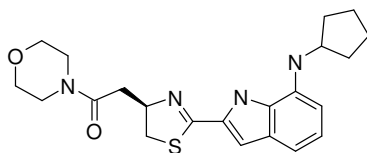


2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-metil-acetamida

[00788] O composto (97 mg, 0,28 mmol) preparado no Exemplo 42 e metilamina em lugar de etilamina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 89 dando o composto titular (34 mg, rendimento de 34 %).

[00789] RMN ^1H (500HMz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,33(br s, 1H), 7,90(m, 1H), 6,78(m, 1H), 6,71(s, 1H), 6,24(s, 1H), 5,80(m, 1H), 4,93(m, 1H), 3,81(m, 1H), 3,54(m, 1H), 3,14(m, 1H), 2,62(m, 1H), 2,58(m, 3H), 2,38(m, 1H), 1,93(m, 2H), 1,69(m, 2H), 1,54(m, 4H)

Exemplo 91: Síntese de 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-morfolin-4-il-etanona



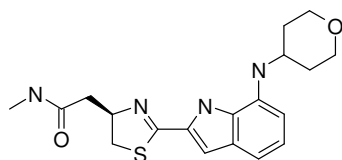
2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-morfolin-4-il-etanona

[00790] O composto (97 mg, 0,28 mmol) preparado no Exemplo 42 e morfolina em lugar de etilamina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 89 dando o composto titular (19 mg, rendimento de 16 %).

[00791] RMN ^1H (500HMz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,32(br s, 1H), 6,78(m,

1H), 6,71(s, 1H), 6,24(s, 1H), 5,81(m, 1H), 4,95(m, 1H), 3,81(m, 1H), 3,61(m, 1H), 3,59-3,39(m, 8H), 3,15(m, 1H), 2,87(m, 1H), 2,68(m, 1H), 1,93(m, 2H), 1,68(m, 2H), 1,54(m, 4H)

Exemplo 92: Síntese de N-metil-2-[(R)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acetamida

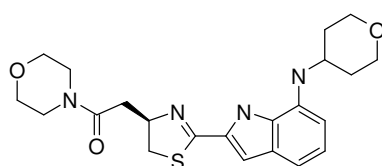


N-metil-2-[(R)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acetamida

[00792] O composto (80 mg, 0,22 mmol) preparado no Exemplo 45 em lugar do composto preparado no Exemplo 48 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 87 dando o composto titular (17 mg, rendimento de 20 %).

[00793] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,34(br s, 1H), 7,90(m, 1H), 6,79(m, 1H), 6,72(s, 1H), 6,33(m, 1H), 5,76(m, 1H), 4,93(m, 1H), 3,86(m, 1H), 3,54(m, 2H), 3,43(m, 2H), 3,14(m, 1H), 2,61(m, 1H), 2,59(m, 3H), 2,38(m, 1H), 1,95(m, 2H), 1,40(m, 2H)

Exemplo 93: Síntese de 1-morfolin-4-il-2-[(R)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanona

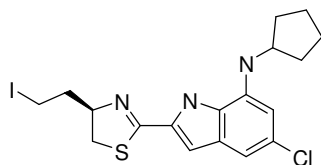


1-morfolin-4-il-2-[(R)-2-[7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanona

[00794] O composto (80 mg, 0,22 mmol) preparado no Exemplo 45 em lugar do composto preparado no Exemplo 42 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 91 dando o composto titular (12 mg, rendimento de 13 %).

[00795] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,34(br s, 1H), 6,79(m, 1H), 6,72(s, 1H), 6,33(m, 1H), 5,77(m, 1H), 4,95(m, 1H), 3,87(m, 1H), 3,61(m, 1H), 3,57-3,38(m, 11H), 3,15(m, 1H), 2,87(m, 1H), 2,68(m, 1H), 1,95(m, 2H), 1,40(m, 2H)

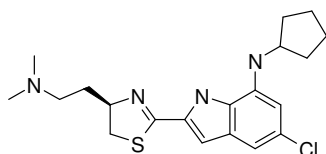
Preparação 51: Síntese de {5-cloro-2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina



{5-cloro-2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina

[00796] O composto (520 mg, 1,43 mmol) preparado no Exemplo 28 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 50 dando o composto titular (524 mg, rendimento de 77 %).

Exemplo 94: Síntese de {5-cloro-2-[(R)-4-(2-dimetilamino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina

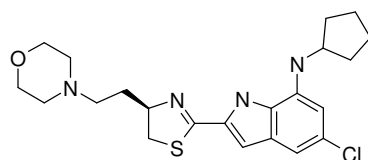


{5-cloro-2-[(R)-4-(2-dimetilamino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina

[00797] O composto (52 mg, 0,11 mmol) preparado na Preparação 51 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (4 ml). Adicionou-se a isto dimetilamina (1,1 ml, 2M em THF, 2,2 mmol) e carbonato de potássio (300 mg, 2,17 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (29 mg, rendimento de 68 %).

[00798] RMN ¹H (500HMz, CDCl₃); δ 10,07(br s, 1H), 6,99(s, 1H), 6,80(s, 1H), 6,42(s, 1H), 4,67(m, 1H), 3,54(m, 1H), 3,16(m, 1H), 2,46(m, 1H), 2,37(m, 1H), 2,19(s, 6H), 2,02(m, 3H), 1,81(m, 4H), 1,69(m, 4H)

Exemplo 95: Síntese de {5-cloro-2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina



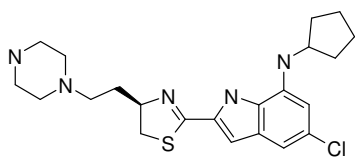
{5-cloro-2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina

[00799] O composto (52 mg, 0,11 mmol) preparado na Preparação 51 e morfolina em lugar de dimetilamina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 94 dando o composto titular (18 mg, rendimento de 38 %).

[00800] RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm); δ 11,46(1H, s), 6,79(1H, s), 6,68(1H, s), 6,11(1H, s), 6,09(1H, d), 4,61(1H, quin), 3,81(1H, m), 3,57(4H, m), 3,15(1H, m), 2,50-2,43(3H, m), 2,35(4H, m), 1,95(2H, m), 1,80(1H, m), 1,68(2H, m), 1,57-1,49(4H, m), 1,21(1H, m)

[00801] FAB MS(m/e) = 434

Exemplo 96: Síntese de {5-cloro-2-[(R)-4-(2-piperazin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina



{5-cloro-2-[(R)-4-(2-piperazin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina

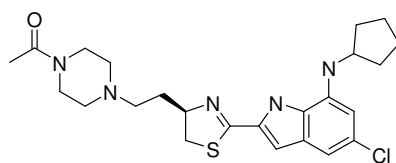
[00802] O composto (250 mg, 0,53 mmol) preparado na Preparação 51 foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml). Adicionou-se a isto 1-t-butoxicarbonilpiperazina (980 mg, 5,28 mmol) e carbonato de potássio (730 mg, 5,28 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h a 80 °C. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida.

[00803] O composto assim obtido foi dissolvido em diclorometano (50 ml), e adicionou-se a isto solução de acetato de etila ácido clorídrico 4N (1,3 ml, 5,28 mmol). A mistura foi agitada durante 4 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a solução de reação foi destilada sob pressão reduzida dando um sólido. O sólido foi lavado com etiléter, e secado dando o composto titular (125 mg, rendimento de 55 %).

[00804] RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm); δ 11,48(1H, s), 6,79(1H, s), 6,67(1H, s), 6,11(1H, s), 6,10(1H, d), 4,61(1H, m), 3,80(1H, m), 3,54(1H, m), 3,15(1H, m), 2,93(2H, m), 2,50-2,41(2H, m), 2,31(3H, m), 1,95(4H, m), 1,79(1H, m), 1,68(3H, m), 1,57-1,50(4H, m), 1,20(1H, m)

FAB MS(m/e) = 432

Exemplo 97: Síntese de 1-(4-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona

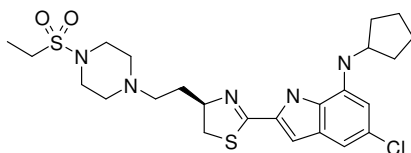


Exemplo 97: Síntese de 1-(4-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona

[00805] O composto (80 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 51 e 1-acetilpiperazina em lugar de dimetilamina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 94 dando o composto titular (26 mg, rendimento de 33 %).

[00806] RMN ^1H (500HMz, DMSO- d_6); δ 11,47(br s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,68(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,11(m, 1H), 4,62(m, 1H), 3,80(m, 1H), 3,55(m, 1H), 3,39(m, 4H), 3,15(m, 1H), 2,46(m, 1H), 2,32(m, 4H), 1,95(m, 4H), 1,80(m, 1H), 1,68(m, 2H), 1,53(m, 4H)

Exemplo 98: Síntese de (5-cloro-2-{(R)-4-[2-(4-etanossulfonil-piperazin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina



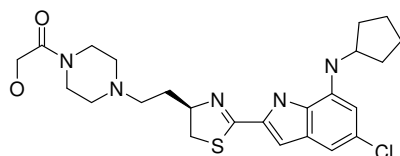
(5-cloro-2-{(R)-4-[2-(4-etanossulfonil-piperazin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina

[00807] O composto (40 mg, 0,11 mmol) preparado na Preparação 51 e 1-etilsulfonilpiperazina em lugar de dimetilamina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 94 dando o composto titular (17 mg, rendimento de 39 %).

[00808] RMN ^1H (500HMz, CDCl_3); δ 11,29(br s, 1H), 6,97(s, 1H),

6,86(s, 1H), 6,37(s, 1H), 4,93(m, 1H), 3,92(br s, 1H), 3,77(m, 1H), 3,57(m, 1H), 3,16(m, 1H), 2,95(m, 2H), 2,80(m, 4H), 2,42-2,28(m, 4H), 2,03(m, 4H), 1,74(m, 3H), 1,63(m, 4H), 1,43(m, 1H), 1,32(t, 3H)

Exemplo 99: Síntese de 1-(4-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-2-hidróxi-etanona

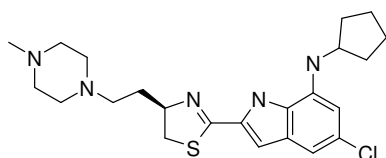


1-(4-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-2-hidróxi-etanona

[00809] O composto (85 mg, 0,20 mmol) preparado no Exemplo 96 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (1 ml). Adicionou-se a isto ácido glicólico (22 mg, 0,30 mmol), EDC (64 mg, 0,33 mmol) e HOBT (53 mg, 0,39 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (41 mg, rendimento de 44 %).

[00810] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,47(br s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,68(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,10(m, 1H), 4,63(m, 1H), 4,50(m, 1H), 4,04(m, 2H), 3,81(m, 1H), 3,55(m, 1H), 3,43(m, 2H), 3,16(m, 1H), 2,52(m, 2H), 2,35(m, 4H), 1,95(m, 3H), 1,81(m, 1H), 1,68(m, 2H), 1,53(m, 4H)

Exemplo 100: Síntese de (5-cloro-2-{(R)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina



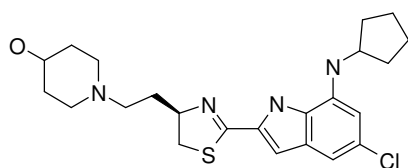
(5-cloro-2-{(R)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina

[00811] O composto (80 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 51 e 1-metilpiperazina em lugar de dimetilamina foram reagidos de acordo com o

mesmo procedimento que no Exemplo 94 dando o composto titular (24 mg, rendimento de 32 %).

[00812] RMN ^1H (500HMz, DMSO- d_6); δ 11,47(br s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,67(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,10(m, 1H), 4,59(m, 1H), 3,80(m, 1H), 3,54(m, 1H), 3,15(m, 1H), 2,40(m, 10H), 2,13(s, 3H), 1,95(m, 3H), 1,78(m, 1H), 1,68(m, 2H), 1,53(m, 4H)

Exemplo 101: Síntese de 1-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperidin-4-ol

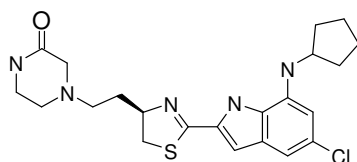


1-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperidin-4-ol

[00813] O composto (80 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 51 e 4-hidroxipiperidina em lugar de dimetilamina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 94 dando o composto titular (28 mg, rendimento de 37 %).

[00814] RMN ^1H (500HMz, DMSO- d_6); δ 11,48(br s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,68(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,10(m, 1H), 4,60(m, 1H), 3,80(m, 1H), 3,54(m, 1H), 3,32(m, 4H), 3,16(m, 1H), 2,71(m, 1H), 2,60(m, 1H), 2,32(m, 5H), 1,71(m, 5H), 1,57(m, 5H)

Exemplo 102: Síntese de (4-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-2-ona



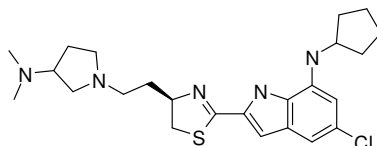
(4-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-2-ona

[00815] O composto (80 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 51 e 2-oxopiperazina em lugar de dimetilamina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 94 dando o composto titular (38 mg, rendimento de 51 %).

RMN ^1H (500HMz, DMSO- d_6); δ 11,48(br s, 1H), 7,71(s,

1H), 6,79(s, 1H), 6,68(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,10(m, 1H), 4,61(m, 1H), 3,81(m, 1H), 3,55(m, 1H), 3,13(m, 3H), 2,92(m, 2H), 2,56(m 3H), 1,96(m, 3H), 1,80(m, 1H), 1,68(m, 2H), 1,53(m, 4H)

Exemplo 103: Síntese de (5-cloro-2-{(R)-4-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina

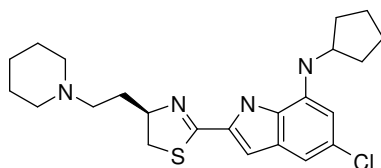


(5-cloro-2-{(R)-4-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina

[00816] O composto (80 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 51 e 3-dimetilaminopirrolidina em lugar de dimetilamina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 94 dando o composto titular (21 mg, rendimento de 27 %).

[00817] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,47(br s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,67(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,11(m, 1H), 4,62(m, 1H), 3,80(m, 1H), 3,52(m, 1H), 3,15(m, 1H), 2,66(m, 2H), 2,56(m 2H), 2,41(m, 2H), 2,27(m, 1H), 1,93(m, 3H), 1,71(m, 4H), 1,53(m, 4H)

Exemplo 104: Síntese de {5-cloro-2-[(R)-4-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina



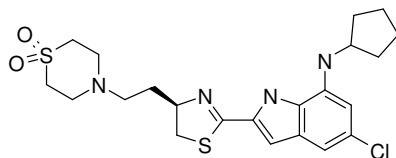
{5-cloro-2-[(R)-4-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina

[00818] O composto (80 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 51 e piperidina em lugar de dimetilamina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 94 dando o composto titular (30 mg, rendimento de 41 %).

[00819] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,52(br s, 1H), 6,80(s, 1H), 6,70(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,12(m, 1H), 4,63(m, 1H), 3,80(m, 1H), 3,57(m, 1H), 3,29(m, 4H), 3,17(m, 1H), 2,60(m, 4H), 1,95(m, 3H), 1,68(m,

2H), 1,58(m, 9H)

Exemplo 105: Síntese de (5-cloro-2-{(R)-4-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina

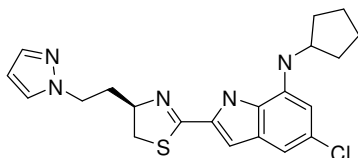


(5-cloro-2-{(R)-4-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina

[00820] O composto (80 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 51 e tiomorfolina-1,1-dióxido em lugar de dimetilamina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 94 dando o composto titular (31 mg, rendimento de 38 %).

[00821] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,48(br s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,68(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,09(m, 1H), 4,61(m, 1H), 3,80(m, 1H), 3,56(m, 1H), 3,16(m, 1H), 3,07(m, 4H), 2,89(m, 4H), 2,67(m, 2H), 1,94(m, 3H), 1,81(m, 1H), 1,68(m, 2H), 1,53(m, 4H)

Exemplo 106: Síntese de {5-cloro-2-[(R)-4-(2-pirazol-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina



{5-cloro-2-[(R)-4-(2-pirazol-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina

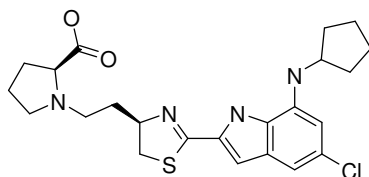
[00822] O composto (81 mg, 0,11 mmol) preparado na Preparação 51 foi dissolvido em tetraidrofurano (4 ml). Adicionou-se a isto pirazol (58 mg, 0,85 mmol) e hidreto de sódio (21 mg, 60 %, 0,85 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (24 mg, rendimento de 34 %).

[00823] RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm); δ 11,50(1H, s), 7,76(1H, s), 7,42(1H, s), 6,80(1H, s), 6,70(1H, s), 6,22(1H, s), 6,17(1H, s), 6,11(1H, d),

4,49(1H, quin), 4,32(2H, m), 3,80(1H, m), 3,53(1H, t), 3,12(1H, t), 2,38(1H, m), 2,14(1H, m), 1,92(2H, m), 1,68(2H, m), 1,59-1,50(4H, m)

[00824] FAB MS(m/e) = 414

Exemplo 107: Síntese de ácido (S)-1-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico



ácido (S)-1-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico

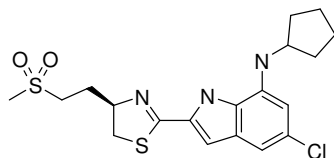
[00825] O composto (200 mg, 0,42 mmol) preparado na Preparação 51 foi dissolvido em tetraidrofurano (20 ml). Adicionou-se a isto cloridrato de metil éster do ácido pirrolidino-2-carboxílico (700 mg, 4,22 mmol) e carbonato de potássio (1,2 g, 8,44 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h a 80 °C. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida.

[00826] O composto assim obtido foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml), metanol (10 ml) e água (10 ml). Adicionou-se a isto monohidrato de hidróxido de lítio (71 mg, 1,70 mmol), e a mistura foi agitada durante 4 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se solução de ácido clorídrico 1N. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (34 mg, rendimento de 18 %).

[00827] RMN ¹H (CDCl₃, ppm); δ 12,04(1H, s), 11,02(1H, s), 6,85(1H, s), 6,69(1H, s), 6,31(1H, s), 6,24(1H, m), 4,37(1H, m), 4,10(1H, m), 3,86(1H, m), 3,79(1H, m), 3,59(1H, m), 3,28(1H, m), 3,17(1H, m), 2,88(2H, m), 2,59(1H, m), 2,21(1H, m), 2,06-1,59(11H, m), 1,23(1H, m)

[00828] FAB MS(m/e) = 461

Exemplo 108: Síntese de {5-cloro-2-[(R)-4-(2-metanossulfonil-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina

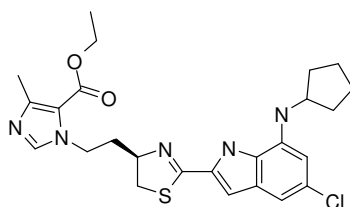


{5-cloro-2-[(R)-4-(2-metanossulfonil-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina

[00829] O composto (50 mg, 0,11 mmol) preparado na Preparação 51 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (2 ml). Adicionou-se a isto metanossulfinato de sódio (54 mg, 0,55 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (19 mg, rendimento de 45 %).

[00830] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,39(br s, 1H), 7,03(s, 1H), 6,89(s, 1H), 6,48(s, 1H), 6,17(s, 1H), 4,77(m, 1H), 3,87(m, 1H), 3,59(m, 1H), 3,29(m, 1H), 3,17(m, 2H), 2,86(s, 3H), 2,26(m, 2H), 2,10(m, 2H), 1,70(m, 4H), 1,51(m, 2H)

Exemplo 109: Síntese de etil éster do ácido 3-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-5-metil-3H-imidazol-4-carboxílico



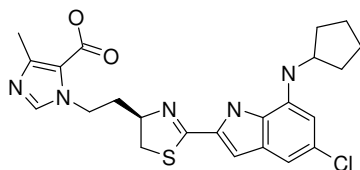
etil éster do ácido 3-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-5-metil-3H-imidazol-4-carboxílico

[00831] O composto (150 mg, 0,31 mmol) preparado na Preparação 51 e etil éster do ácido 5-metil-3H-imidazol-4-carboxílico em lugar de pirazol foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 106 dando o composto titular (74 mg, rendimento de 47 %).

[00832] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,49(br s, 1H), 7,71(s,

1H), 6,80(s, 1H), 6,72(s, 1H), 6,17(s, 1H), 6,08(m, 1H), 4,56(m, 1H), 4,16(m, 4H), 3,81(m, 1H), 3,58(m, 1H), 3,18(m, 1H), 2,46(s, 3H), 2,11(m, 2H), 1,95(m, 2H), 1,68(m, 2H), 1,53(m, 4H), 1,22(m, 3H)

Exemplo 110: Síntese de ácido 3-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-5-metil-3H-imidazol-4-carboxílico



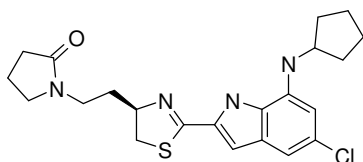
ácido 3-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-5-metil-3H-imidazol-4-carboxílico

[00833] O composto (35 mg, 0,07 mmol) preparado no Exemplo 109 foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml), metanol (10 ml) e água (10 ml). Adicionou-se a isto monohidrato de hidróxido de lítio (29 mg, 0,70 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se solução de ácido clorídrico 1N. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (17 mg, rendimento de 52 %).

[00834] RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm); δ 11,50(1H, s), 7,71(1H, s), 6,80(1H, s), 6,72(1H, s), 6,17(1H, s), 6,08(1H, m), 4,55(1H, m), 4,13(2H, m), 3,80(1H, m), 3,55(2H, m), 2,19-2,15(2H, m), 1,95(3H, m), 1,68(3H, m), 1,51(5H, m)

[00835] FAB MS(m/e) = 472

Exemplo 111: Síntese de 1-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-pirrolidin-2-ona

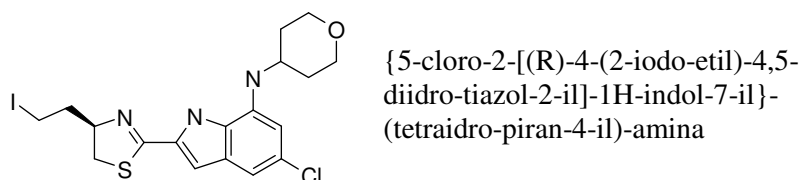


1-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-pirrolidin-2-ona

[00836] O composto (80 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 51 e pirrolidinona em lugar de dimetilamina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 94 dando o composto titular (17 mg, rendimento de 36 %).

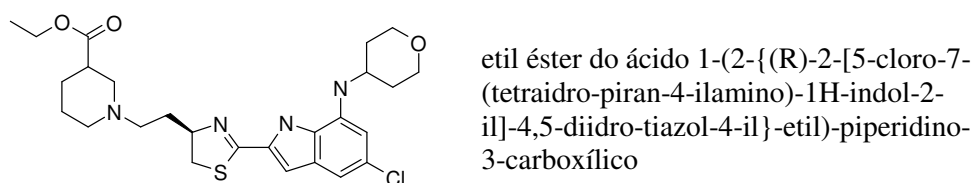
[00837] RMN ^1H (500HMz, DMSO- d_6); δ 11,49(br s, 1H), 6,80(s, 1H), 6,69(s, 1H), 6,16(s, 1H), 4,51(m, 1H), 3,80(m, 1H), 3,57(m, 1H), 3,46(m, 1H), 3,32(m, 1H), 3,15(m, 1H), 2,18(m, 2H), 1,91(m, 5H), 1,80(m, 1H), 1,68(m, 2H), 1,53(m, 4H)

Preparação 52: Síntese de {5-cloro-2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina



[00838] O composto (3,7 g, 10,2 mmol) preparado no Exemplo 32 foi dissolvido em tetraidrofurano (100 ml). Adicionou-se a isto imidazol (2,1 g, 30,6 mmol), trifenilfosfino (4,0 g, 15,3 mmol), e iodo (3,9 g, 15,3 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h a de 0 °C ~ temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se acetato de etila (100 ml), e a mistura foi lavada com água (2 x 100 ml). A camada orgânica foi concentrada, e o resíduo foi separado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (2,0 g, 4,07 mmol, rendimento de 40 %).

Preparação 53: Síntese de etil éster do ácido 1-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperidino-3-carboxílico



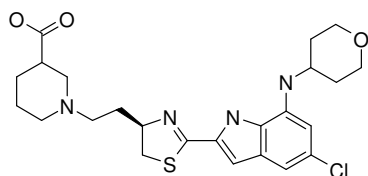
[00839] O composto (300 mg, 0,63 mmol) preparado na Preparação 52 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (20 ml). Adicionou-se a isto etil

éster do ácido piperidino-3-carboxílico (1,97 ml, 12,7 mmol) e carbonato de potássio (1,75 g, 12,7 mmol), e a mistura foi agitada durante 4 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se solução de ácido clorídrico 1N. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (150 mg, rendimento de 46 %).

[00840] RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm); δ 11,48(1H, s), 6,82(1H, s), 6,67(1H, s), 6,29(1H, s), 6,04(1H, d), 4,61(1H, quin), 4,47(1H, m), 3,87(2H, m), 3,62(2H, q), 3,56(2H, m), 3,44-3,39(4H, m), 3,14(2H, m), 2,52(1H, m), 2,37-2,30(6H, m), 1,96-1,92(3H, m), 1,81(1H, m), 1,42(2H, m), 1,28(3H, t)

[00841] FAB MS(m/e) = 519

Exemplo 112: Síntese de ácido 1-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperidino-3-carboxílico



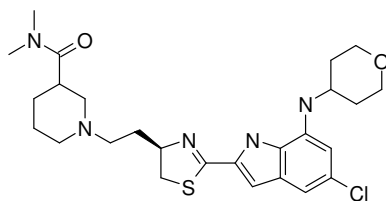
ácido 1-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperidino-3-carboxílico

[00842] O composto (135 mg, 0,28 mmol) preparado na Preparação 53 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 110 dando o composto titular (90 mg, rendimento de 58 %).

[00843] RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm); δ 13,17(1H, s), 11,94(1H, s), 6,80(1H, s), 6,68(1H, s), 6,28(1H, s), 6,04(1H, d), 4,62(1H, quin), 4,47(1H, m), 3,87(2H, m), 3,56(2H, m), 3,44-3,39(4H, m), 3,14(2H, m), 2,52(1H, m), 2,37-2,30(6H, m), 1,96-1,92(3H, m), 1,80(1H, m), 1,40(2H, m)

[00844] FAB MS(m/e) = 491

Exemplo 113: Síntese de dimetilamida do ácido 1-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperidino-3-carboxílico

etil)-piperidino-3-carboxílico

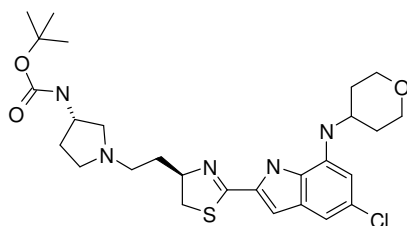
dimetilamida do ácido 1-(2-((R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperidino-3-carboxílico

[00845] O composto (84 mg, 0,18 mmol) preparado no Exemplo 112 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (4 ml). Adicionou-se a isto dimetilamina (0,13 ml, 2M em THF, 0,27 mmol), EDC (58 mg, 0,30 mmol) e HOBt (48 mg, 0,35 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (18 mg, rendimento de 20 %).

[00846] RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm); δ 11,48(1H, s), 6,81(1H, s), 6,69(1H, s), 6,28(1H, s), 6,04(1H, d), 4,60(1H, quin), 3,87(2H, m), 3,56(2H, m), 3,44(2H, t), 3,16(1H, m), 2,97(3H, s), 2,95(1H, m), 2,88-2,76(2H, m), 2,74(5H, m), 1,96(4H, m), 1,80(2H, m), 1,66(2H, m), 1,50-1,37(3H, m), 1,23(1H, m)

[00847] FAB MS(m/e) = 518

Exemplo 114: Síntese de t-butil éster do ácido [(S)-1-(2-((R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-pirrolidin-3-il]-carbâmico



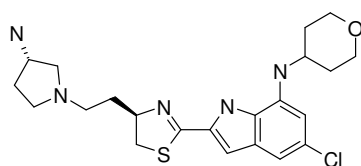
t-butil éster do ácido [(S)-1-(2-((R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-pirrolidin-3-il]-carbâmico

[00848] O composto (300 mg, 0,63 mmol) preparado na Preparação 52 e t-butil éster do ácido (S)-pirrolidin-3-il-carbâmico em lugar de t-butil éster

do ácido piperidino-3-carboxílico foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 53 dando o composto titular (210 mg, rendimento de 61 %).

[00849] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,48(br s, 1H), 6,92(m, 1H), 6,81(s, 1H), 6,68(s, 1H), 6,28(m, 1H), 6,05(m, 1H), 4,63(m, 1H), 3,86(m, 3H), 3,59(m, 1H), 3,54(m, 1H), 3,44(m, 2H), 3,14(m, 1H), 2,71-2,58(m, 2H), 2,25(m, 1H), 1,95(m, 4H), 1,75(m, 1H), 1,52(m, 1H), 1,39(m, 2H), 1,37-1,32(m, 11H)

Exemplo 115: Síntese de (2-{(R)-4-[2-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-5-cloro-1H-indol-7-il)-(tetraidro-piran-4-il)-amina



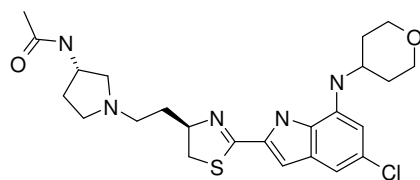
(2-{(R)-4-[2-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-5-cloro-1H-indol-7-il)-(tetraidro-piran-4-il)-amina

[00850] O composto (150 mg, 0,27 mmol) preparado no Exemplo 114 foi dissolvido em diclorometano (30 ml). Adicionou-se a isto solução de dioxano ácido clorídrico 4N (0,34 ml, 1,35 mmol), e a mistura foi agitada durante 4 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, a solução de reação foi destilada sob pressão reduzida dando um sólido. O sólido foi lavado com etiléter, e secado dando o composto titular (92 mg, rendimento de 75 %).

[00851] RMN ¹H (DMSO-d₆, ppm); δ 10,92(1H, s), 8,63(2H, s, br), 6,86(1H, s), 6,83(1H, s), 6,43(1H, s), 6,11(1H, m), 4,72(1H, m), 3,65(5H, m), 3,45(5H, m), 3,22(3H, m), 2,37(2H, m), 2,19(3H, m), 1,90(2H, m), 1,49(2H, m)

[00852] FAB MS(m/e) = 448

Exemplo 116: Síntese de N-[(S)-1-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-pirrolidin-3-il]-acetamida



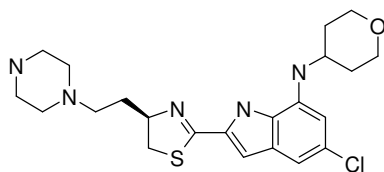
N-[(S)-1-(2-((R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-
piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-
diidro-tiazol-4-il}-etil)-pirrolidin-3-il]-
acetamida

[00853] O composto (85 mg, 0,19 mmol) preparado no Exemplo 115 foi dissolvido em diclorometano (10 ml). Adicionou-se a isto diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,75 mmol) e cloreto de acetila (0,013 ml, 0,19 mmol), e a mistura foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e concentrado. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (39 mg, rendimento de 42 %).

[00854] RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm); δ 11,49(1H, s), 7,97(1H, s), 6,81(1H, s), 6,69(1H, s), 6,28(1H, s), 6,05(1H, d), 4,64(1H, quin), 4,12(1H, m), 3,85(2H, m), 3,53(2H, m), 3,44(2H, t), 3,34(2H, m), 3,15(1H, t), 2,72-2,60(3H, m), 2,39(1H, m), 2,05-1,87(4H, m), 1,80-1,72(4H, m), 1,53(1H, m), 1,37(2H, m),

[00855] FAB MS(m/e) = 490

Exemplo 117: Síntese de {5-cloro-2-[(R)-4-(2-piperazin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina



{5-cloro-2-[(R)-4-(2-piperazin-1-il-
etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-
7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina

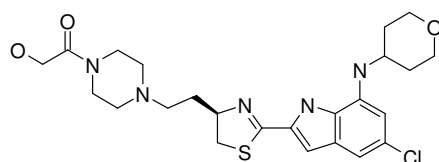
[00856] O composto (100 mg, 0,2 mmol) preparado na Preparação 52 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 96 dando o composto titular (25 mg, rendimento de 30 %).

[00857] RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm); δ 11,42(1H, s), 6,83(1H, s), 6,74(1H, s), 6,30(1H, s), 6,02(1H, d), 4,69(1H, m), 3,85(1H, m), 3,52-3,42(6H, m), 3,35(3H, m), 3,20(2H, m), 2,16(2H, m), 1,92(3H, m),

1,42(3H, m)

[00858] FAB MS(m/e) = 448

Exemplo 118: Síntese de 1-[4-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-2-hidróxi-etanona

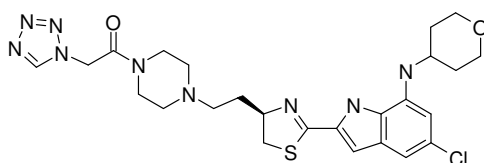


1-[4-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-2-hidróxi-etanona

[00859] O composto (23 mg, 0,05 mmol) preparado no Exemplo 117 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 ml). Adicionou-se a isto ácido glicólico (15,1 mg, 0,2 mmol), trietilamina (28 ul, 0,2 mmol), EDC (45 mg, 0,23 mmol) e HOBT (40 mg, 0,29 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se solução de ácido clorídrico 1N. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (5 mg, rendimento de 19 %).

[00860] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,48(br s, 1H), 6,81(s, 1H), 6,69(d, J=1,8Hz, 1H), 6,29(s, 1H), 6,05(d, J=7,4Hz, 1H), 4,62(m, 1H), 4,49(t, 1H), 4,04(m, 2H), 3,87(m, 2H), 3,56(m, 1H), 3,45(m, 4H), 3,29(m, 4H), 3,16(m, 1H), 2,36(m, 4H). 1,96(m, 3H), 1,80(m, 1H), 1,40(m, 2H)

Exemplo 119: Síntese de 1-[4-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-2-tetrazol-1-il-etanona



1-[4-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-2-tetrazol-1-il-etanona

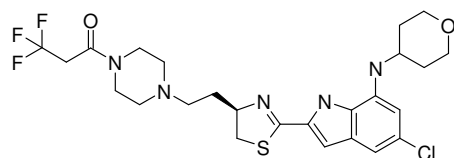
[00861] O composto (61 mg, 0,14 mmol) preparado no Exemplo 117 e ácido 1H-tetrazol-1-acético em lugar de ácido glicólico foram reagidos de

acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 118 dando o composto titular (31 mg, rendimento de 48 %).

[00862] RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm); δ 11,48(1H, s), 9,26(1H, s), 6,81(1H, s), 6,70(1H, s), 6,29(1H, s), 6,04(1H, d), 5,60(2H, s), 4,64(1H, quin), 3,87(2H, m), 3,57(2H, m), 3,47-3,41(7H, m), 3,17(2H, m), 2,58(1H, m), 2,39(2H, m), 1,99-1,93(4H, m), 1,81(1H, m), 1,40(2H, m)

[00863] FAB MS(m/e) = 558

Exemplo 120: Síntese de 1-[4-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-3,3,3-trifluoro-propan-1-ona



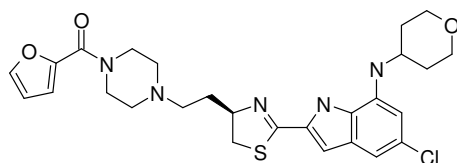
1-[4-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-3,3,3-trifluoro-propan-1-ona

[00864] O composto (66 mg, 0,15 mmol) preparado no Exemplo 117 foi dissolvido em diclorometano (10 ml). Adicionou-se a isto diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,44 mmol) e 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster do ácido 3,3,3-trifluoropropiônico (29 mg, 0,13 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (6 mg, rendimento de 9 %).

[00865] RMN ^1H (DMSO- d_6 , ppm); δ 11,47(1H, s), 6,81(1H, s), 6,69(1H, s), 6,28(1H, s), 6,09(1H, d), 4,62(1H, quin), 3,87(2H, m), 3,56(4H, m), 3,47-3,38(7H, m), 3,16(1H, m), 2,53(1H, m), 2,3702,30(4H, m), 1,94(3H, m), 1,81(1H, m), 1,40(2H, m)

[00866] FAB MS(m/e) = 558

Exemplo 121: Síntese de [4-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-

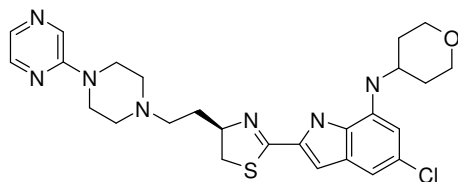
furan-2-il-metanona

[4-(2-((R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il)-etil)-piperazin-1-il]-furan-2-il-metanona

[00867] O composto (100 mg, 0,20 mmol) preparado na Preparação 52 e furanoilpiperazina em lugar de etil éster do ácido piperidino-3-carboxílico foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 53 dando o composto titular (19 mg, rendimento de 17 %).

[00868] RMN ^1H (500HMz, DMSO- d_6); δ 11,48(br s, 1H), 7,79(s, 1H), 6,81(s, 1H), 6,69(s, 1H), 6,59(m, 1H), 6,28(s, 1H), 6,05(m, 1H), 4,63(m, 1H), 3,86(m, 2H), 3,57(m, 6H), 3,44(m, 2H), 3,16(m, 2H), 2,56(m, 1H), 1,96(m, 3H), 1,83(m, 1H), 1,41(m, 2H)

Exemplo 122: Síntese de (5-cloro-2-((R)-4-[2-(2,3,5,6-tetraidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-7-il)-(tetraidro-piran-4-il)-amina

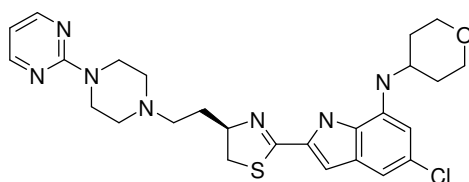


(5-cloro-2-((R)-4-[2-(2,3,5,6-tetraidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-7-il)-(tetraidro-piran-4-il)-amina

[00869] O composto (100 mg, 0,20 mmol) preparado na Preparação 52 e 1-(2-pirazinil)piperazina em lugar de etil éster do ácido piperidino-3-carboxílico foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 53 dando o composto titular (13 mg, rendimento de 12 %).

[00870] RMN ^1H (500HMz, DMSO- d_6); δ 11,48(br s, 1H), 8,27(s, 1H), 8,04(s, 1H), 7,80(s, 1H), 6,81(s, 1H), 6,69(s, 1H), 6,29(s, 1H), 6,05(m, 1H), 4,64(m, 1H), 3,86(m, 2H), 3,57(m, 2H), 3,53(m, 4H), 3,18(m, 1H), 2,57(m, 1H), 1,99(m, 1H), 1,95(m, 2H), 1,83(m, 1H), 1,40(m, 2H)

Exemplo 123: Síntese de (5-cloro-2-((R)-4-[2-(4-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-7-il)-(tetraidro-piran-4-il)-amina

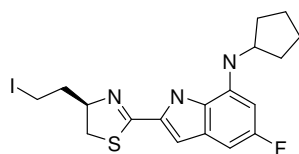


(5-cloro-2-{(R)-4-[2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-(tetraidro-piran-4-il)-amina

[00871] O composto (100 mg, 0,20 mmol) preparado na Preparação 52 e 1-(2-pirimidil)piperazina em lugar de etil éster do ácido piperidino-3-carboxílico foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 53 dando o composto titular (10 mg, rendimento de 9 %).

[00872] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,49(br s, 1H), 8,31(m, 1H), 6,81(s, 1H), 6,69(s, 1H), 6,58(m, 1H), 6,28(s, 1H), 6,06(m, 1H), 4,65(m, 1H), 3,86(m, 2H), 3,69(m, 4H), 3,58(m, 2H), 3,45(m, 2H), 3,35(m, 1H), 3,18(m, 1H), 2,56(m, 1H). 2,43(m, 3H), 2,00(m, 1H), 1,96(m, 2H), 1,40(m, 2H)

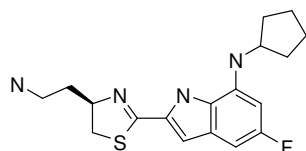
Preparação 54: Síntese de ciclopentil-{5-fluoro-2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina



ciclopentil-{5-fluoro-2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

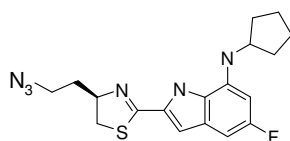
[00873] O composto (120 mg, 0,35 mmol) preparado no Exemplo 39 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 50 dando o composto titular (110 mg, rendimento de 70 %).

Exemplo 124: Síntese de {2-[(R)-4-(2-amino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-fluoro-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina



{2-[(R)-4-(2-amino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-fluoro-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina

(Etapa 1)



{2-[(R)-4-(2-azido-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-fluoro-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina

[00874] O composto (100 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 54

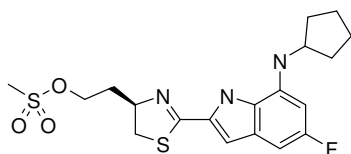
foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (2 ml). Adicionou-se a isto azida de sódio (43 mg, 0,66 mmol), e a mistura foi agitada durante 1 h a 70 °C. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando um composto azido (75 mg, rendimento de 9 %).

(Etapa 2)

[00875] O composto (70 mg, 0,19 mmol) preparado na Etapa 1 foi dissolvido em tetraidrofurano (3 ml). Adicionou-se a isto água (4 ul, 0,21 mmol) e trifenilfosfino (55 mg, 0,31 mmol), e a mistura foi agitada durante 2 h a 80 °C. Após o completamento da reação, a solução de reação foi destilada sob pressão reduzida, e purificada por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (45 mg, rendimento de 69 %).

[00876] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃/DMSO-d₆); δ 11,28(br s, 1H), 6,80(br s, 2H), 6,80(d, J=2,0Hz), 6,50(dd, 1H), 6,16(dd, 1H), 4,58(m, 1H), 3,81(m, 1H), 3,54(m, 1H), 3,24(m, 2H), 3,02(m, 1H), 2,13~1,55(m, 10H)

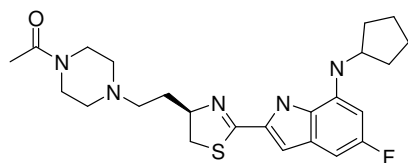
Preparação 55: Síntese de 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil éster do ácido metanossulfônico



2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil éster do ácido metanossulfônico

[00877] O composto (1,0 g, 2,87 mmol) preparado no exemplo 39 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 22 dando o composto titular (1,1 g, rendimento de 90 %).

Exemplo 125: Síntese de 1-(4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona

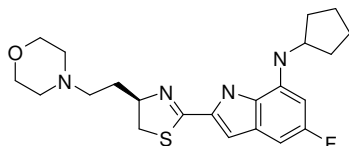


1-(4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona

[00878] O composto (100 mg, 0,23 mmol) preparado na Preparação 55 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (10 ml). Adicionou-se a isto trietilamina (48 mg, 0,47 mmol) e 1-acetilpiperazina (92 mg, 0,70 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h a 50 °C. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (60 mg, rendimento de 56 %).

[00879] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,47(br s, 1H), 6,87(s, 1H), 6,66(d, J=8,0Hz, 1H), 6,26(d, J=12,0Hz, 1H), 4,80(m, 1H), 3,92(m, 1H), 3,81(m, 1H), 3,59(m, 2H), 3,49(m, 1H), 3,28(m, 1H), 3,18(m, 1H), 2,44(m, 2H), 2,34(m, 1H), 2,23(m, 2H), 2,14(m, 1H), 2,05(s, 3H), 1,93(m, 1H), 1,81(m, 1H), 1,71(m, 5H), 1,48(m, 2H)

Exemplo 126: Síntese de ciclopentil-{5-fluoro-2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

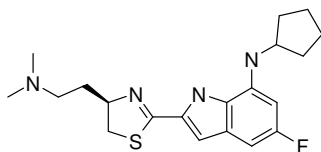


ciclopentil-{5-fluoro-2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

[00880] O composto (100 mg, 0,23 mmol) preparado na Preparação 55 e morfolina em lugar de 1-acetilpiperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 125 dando o composto titular (50 mg, rendimento de 52 %).

[00881] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,92(br s, 1H), 6,87(s, 1H), 6,64(d, J=8,0Hz, 1H), 6,24(d, J=12,0Hz, 1H), 4,83(m, 1H), 3,93(m, 1H), 3,77(m, 1H), 3,54(m, 4H), 3,47(m, 1H), 3,17(m, 1H), 2,38(m, 1H), 2,33(m, 2H), 2,16(m, 2H), 2,04(m, 3H), 1,77(m, 1H), 1,65(m, 4H), 1,47(m, 1H), 1,35(m, 1H)

Exemplo 127: Síntese de ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-dimetilamino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-fluoro-1H-indol-7-il}-amina

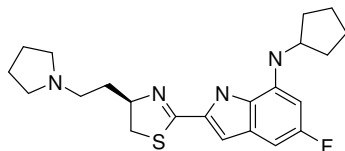


ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-dimetilamino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-fluoro-1H-indol-7-il}-amina

[00882] O composto (100 mg, 0,23 mmol) preparado na Preparação 55 e dimetilamina em lugar de 1-acetilpiperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 125 dando o composto titular (40 mg, rendimento de 47 %).

[00883] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 10,99(br s, 1H), 6,80(s, 1H), 6,60(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,22(d, $J=12,0\text{Hz}$, 1H), 4,59(m, 1H), 4,13(m, 1H), 3,47(m, 1H), 3,03(m, 1H), 2,90(m, 1H), 2,55(m, 1H), 2,42(s, 6H), 2,01(m, 3H), 1,81(m, 1H), 1,62(m, 2H), 1,55(m, 4H)

Exemplo 128: Síntese de ciclopentil-{5-fluoro-2-[(R)-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

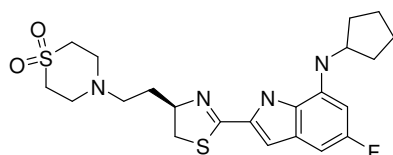


ciclopentil-{5-fluoro-2-[(R)-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

[00884] O composto (100 mg, 0,23 mmol) preparado na Preparação 55 e pirrolidina em lugar de 1-acetilpiperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 125 dando o composto titular (30 mg, rendimento de 33 %).

[00885] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 11,39(br s, 1H), 6,81(s, 1H), 6,63(dd, 1H), 6,25(dd, 1H), 4,59(m, 1H), 4,17(m, 1H), 3,89(m, 1H), 3,32(m, 1H), 3,07(m, 3H), 2,71(m, 1H), 2,09(m, 2H), 1,95(m, 4H), 1,77(m, 2H), 1,65(m, 4H)

Exemplo 129: Síntese de ciclopentil-(2-{(R)-4-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-5-fluoro-1H-indol-7-il)-amina

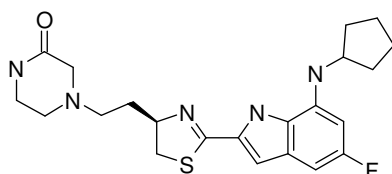


ciclopentil-(2-((R)-4-[2-(1,1-dioxo-2-morfolin-4-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il})-5-fluoro-1H-indol-7-il)-amina

[00886] O composto (100 mg, 0,23 mmol) preparado na Preparação 55 e tiomorfolina-1,1-dióxido em lugar de 1-acetilpiperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 125 dando o composto titular (10 mg, rendimento de 9 %).

[00887] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 11,05(br s, 1H), 6,94(s, 1H), 6,60(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,26(d, $J=12,0\text{Hz}$, 1H), 4,74(m, 1H), 3,85(m, 1H), 3,62(t, 1H), 3,49(q, 1H), 3,18(q, 1H), 3,00(m, 8H), 2,74(m, 2H), 2,05(m, 3H), 1,79(m, 2H), 1,63(m, 4H)

Exemplo 130: Síntese de 4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-2-ona



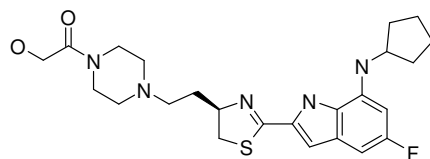
4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-2-ona

[00888] O composto (200 mg, 0,44 mmol) preparado na Preparação 55 foi dissolvido em tetraidrofurano (5 ml). Adicionou-se a isto 2-oxopiperazina (87 mg, 0,88 mmol) e carbonato de potássio (118 mg, 0,88 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (650 mg, rendimento de 27 %).

[00889] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 11,26(br s, 1H), 7,26(br s, 1H), 6,87(s, 1H), 6,58(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,22(d, $J=12,0\text{Hz}$, 1H), 4,73(m, 1H), 3,84(m, 1H), 3,53(t, 1H), 3,19(m, 5H), 2,57(m, 4H), 2,04(m, 3H), 1,95(m, 1H), 1,74(m, 2H), 1,62(m, 2H)

Exemplo 131: Síntese de 1-(4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-

5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-2-hidróxi-etanona

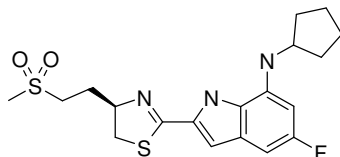


1-(4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-2-hidróxi-etanona

[00890] O composto (500 mg, 1,09 mmol) preparado na Preparação 55 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 96 e Exemplo 99 dando o composto titular (100 mg, rendimento de 19 %).

[00891] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 11,26(br s, 1H), 6,89(s, 1H), 6,63(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,22(d, $J=12,0\text{Hz}$, 1H), 4,85(m, 1H), 4,10(s, 2H), 3,77(m, 1H), 3,57(m, 2H), 3,41(m, 1H), 3,14(q, 1H), 3,00(m, 1H), 2,91(m, 1H), 2,38(m, 3H), 2,12(m, 2H), 2,02(m, 4H), 1,85(m, 1H), 1,77(m, 1H), 1,63(m, 4H), 1,36(m, 1H), 1,26(m, 1H)

Exemplo 132: Síntese de ciclopentil-{5-fluoro-2-[(R)-4-(2-metanossulfonil-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina



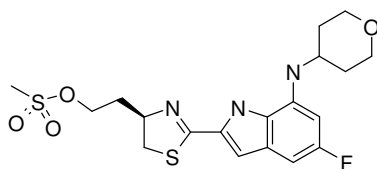
ciclopentil-{5-fluoro-2-[(R)-4-(2-metanossulfonil-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

[00892] O composto (50 mg, 0,12 mmol) preparado na Preparação 55 e iodeto de sódio (88 mg, 0,59 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (5 ml), e agitados durante 6 h a 50 °C. Adicionou-se a isto metanossulfonato de sódio (60 mg, 0,59 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (14 mg, rendimento de 29 %).

[00893] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 9,89(br s, 1H), 6,87(s, 1H), 6,67(dd, 1H), 6,28(dd, 1H), 4,77(m, 1H), 3,83(t, 1H), 3,59(m, 1H), 3,31(m,

1H), 3,13(m, 2H), 2,84(s, 3H), 2,27(m, 2H), 2,04(m, 2H), 1,68(m, 6H), 1,51(m, 2H)

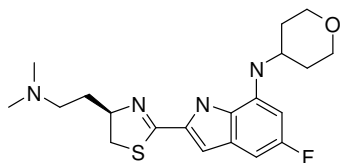
Preparação 56: Síntese de 2-[(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil éster do ácido metanossulfônico



2-[(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil éster do ácido metanossulfônico

[00894] O composto (740 mg, 2,03 mol) preparado no Exemplo 44 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 22 dando o composto titular (750 mg, rendimento de 84 %).

Exemplo 133: Síntese de {2-[(R)-4-(2-dimetilamino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-fluoro-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina

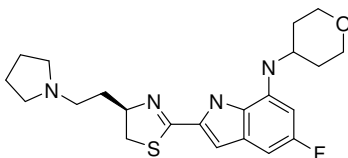


{2-[(R)-4-(2-dimetilamino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-fluoro-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina

[00895] O composto (100 mg, 0,23 mmol) preparado na Preparação 56 e dimetilamina em lugar de 1-acetilpiperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 125 dando o composto titular (21 mg, rendimento de 23 %).

[00896] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 11,27(br s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,60(d, J=8,0Hz, 1H), 6,22(d, J=12,0Hz, 1H), 4,61(m, 1H), 4,13(m, 2H), 3,59(m, 4H), 3,04(m, 1H), 2,55(s, 4H), 2,04(m, 6H), 1,65(m, 2H), 1,26(m, 2H)

Exemplo 134: Síntese de {5-fluoro-2-[(R)-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina

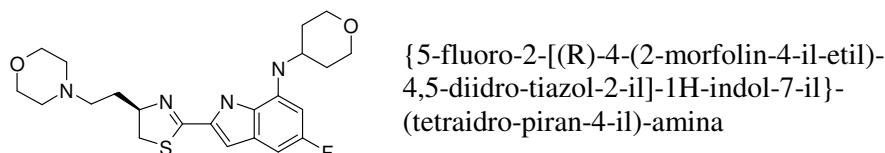


{5-fluoro-2-[(R)-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina

[00897] O composto (100 mg, 0,23 mmol) preparado na Preparação 56 e pirrolidina em lugar de 1-acetilpiperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 125 dando o composto titular (29 mg, rendimento de 30 %).

[00898] RMN ^1H (400MHz, CDCl_3); δ 11,16(br s, 1H), 6,87(s, 1H), 6,68(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,26(d, $J=12,0\text{Hz}$, 1H), 4,69(m, 1H), 4,17(d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 3,60(m, 5H), 3,17(m, 1H), 2,90(m, 1H), 2,67(m, 5H), 2,09(m, 3H), 1,90(m, 4H), 1,57(m, 2H)

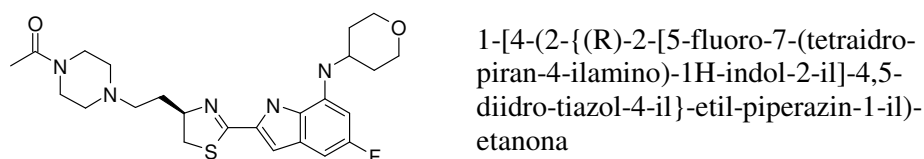
Exemplo 135: Síntese de {5-fluoro-2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina



[00899] O composto (100 mg, 0,23 mmol) preparado na Preparação 56 e morfolina em lugar de 1-acetilpiperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 125 dando o composto titular (16 mg, rendimento de 16 %).

[00900] RMN ^1H (400MHz, CDCl_3); δ 11,16(br s, 1H), 6,86(s, 1H), 6,64(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,23(d, $J=12,0\text{Hz}$, 1H), 4,75(m, 1H), 4,02(m, 1H), 3,66(m, 4H), 3,51(m, 4H), 3,18(m, 1H), 2,60(m, 1H), 2,49(m, 4H), 2,07(m, 4H), 1,80(m, 1H), 1,54(m, 2H)

Exemplo 136: Síntese de 1-[4-(2-{(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil-piperazin-1-il)-etanona

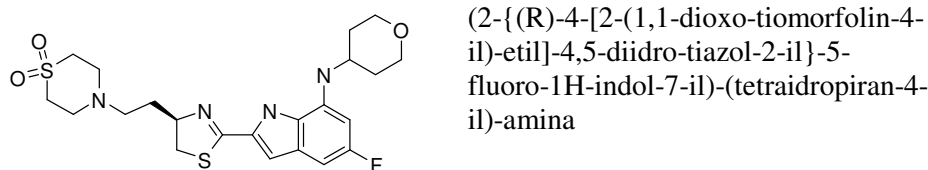


[00901] O composto (100 mg, 0,23 mmol) preparado na Preparação 56 e 1-acetilpiperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento

que no Exemplo 125 dando o composto titular (24 mg, rendimento de 22 %).

[00902] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,20(br s, 1H), 6,87(s, 1H), 6,68(d, J=8,0Hz, 1H), 6,27(d, J=12,0Hz, 1H), 4,76(m, 1H), 4,01(m, 3H), 3,61(m, 4H), 3,30(m, 2H), 3,20(m, 1H), 2,51(m, 2H), 2,33(m, 4H), 2,06(m, 7H), 1,99(m, 1H), 1,49(m, 2H)

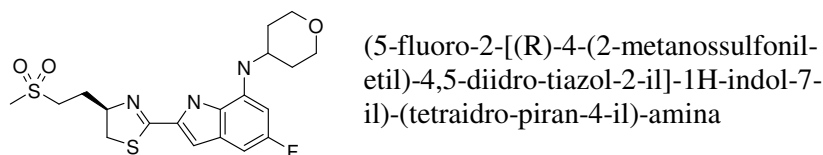
Exemplo 137: Síntese de (2-{(R)-4-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-5-fluoro-1H-indol-7-il)-(tetraidropiran-4-il)-amina



[00903] O composto (100 mg, 0,23 mmol) preparado na Preparação 56 e tiomorfolina-1,1-dióxido em lugar de 1-acetilpiperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 125 dando o composto titular (28 mg, rendimento de 25 %).

[00904] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 6,93(s, 1H), 6,64(d, J=8,0Hz, 1H), 6,28(d, J=12,0Hz, 1H), 4,68(m, 1H), 4,03(m, 2H), 3,55(m, 3H), 3,26(m, 2H), 3,17(m, 3H), 3,05(m, 4H), 2,95(m, 1H), 2,82(m, 1H), 2,09(m, 4H), 1,82(m, 1H), 1,65(m, 2H)

Exemplo 138: Síntese de (5-fluoro-2-[(R)-4-(2-metanossulfonil-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il)-(tetraidro-piran-4-il)-amina

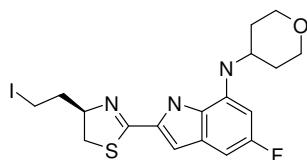


[00905] O composto (50 mg, 0,11 mmol) preparado na Preparação 56 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 132 dando o composto titular (18 mg, rendimento de 38 %).

[00906] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,15(br s, 1H), 6,86(s, 1H),

6,65(dd, 1H), 6,26(dd, 1H), 4,77(m, 1H), 4,05(m, 1H), 3,56(m, 4H), 3,36(m, 1H), 3,24(m, 2H), 3,12(m, 1H), 2,91(s, 3H), 2,32(m, 1H), 2,22(m, 1H), 2,13(m, 1H), 2,02(m, 1H), 1,54(m, 2H)

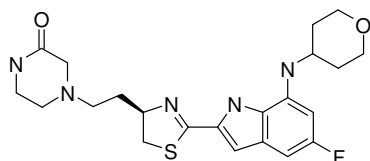
Preparação 57: Síntese de {5-fluoro-2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina



{5-fluoro-2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina

[00907] O composto (3,2 g, 8,82 mol) preparado no Exemplo 41 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 50 dando o composto titular (1,9 g, rendimento de 46 %).

Exemplo 139: Síntese de 4-(2-{(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-2-ona

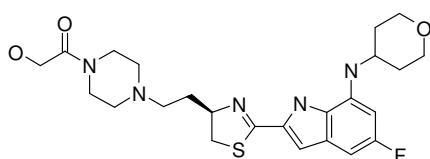


4-(2-{(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-2-ona

[00908] O composto (200 mg, 0,44 mmol) preparado na Preparação 57 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 130 dando o composto titular (50 mg, rendimento de 51 %).

[00909] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 11,07(br s, 1H), 7,70(br s, 1H), 6,83(s, 1H), 6,61(d, J=8,0Hz, 1H), 6,22(d, J=12,0Hz, 1H), 5,19(m, 1H), 4,71(m, 1H), 4,05(d, J=12,0Hz, 2H), 3,55(m, 4H), 3,33(m, 3H), 3,14(m, 1H), 2,73(m, 4H), 2,10(m, 2H), 1,98(m, 2H), 1,58(m, 4H)

Exemplo 140: Síntese de 1-[4-(2-{(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-2-hidróxi-etanona

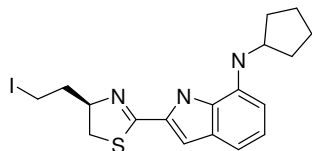


1-[4-(2-{(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-2-hidróxi-etanona

[00910] O composto (500 mg, 1,06 mmol) preparado na Preparação 57 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 96 e Exemplo 97 dando o composto titular (100 mg, rendimento de 19 %).

[00911] RMN ^1H (400MHz, CDCl_3); δ 11,19(br s, 1H), 6,89(s, 1H), 6,65(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 6,23(d, $J=12,0\text{Hz}$, 1H), 4,82(m, 1H), 4,20(m, 1H), 4,18(s, 2H), 3,98(m, 2H), 3,61(m, 2H), 3,47(m, 4H), 3,16(m, 3H), 2,42(m, 3H), 2,17(m, 5H), 1,90(m, 2H), 1,40(m, 2H)

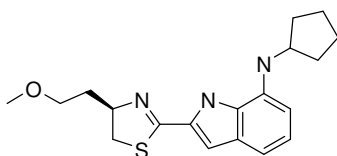
Preparação 58: Síntese de ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina



ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

[00912] O composto (1,68 g, 5,10 mol) preparado no Exemplo 44 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 50 dando o composto titular (1,75 g, rendimento de 78 %).

Exemplo 141: Síntese de ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-metóxi-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina



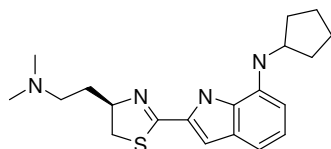
ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-metóxi-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

[00913] O composto (100 mg, 0,23 mmol) preparado na Preparação 58 foi dissolvido em tetraidrofurano (20 ml). Adicionou-se a isto metóxido de sódio (61 mg, 1,15 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h a 80 °C. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (15 mg, rendimento de 19 %).

[00914] RMN ^1H (500MHz, DMSO-d_6); δ 10,62(br s, 1H), 7,03(d, $J=7,95\text{Hz}$, 1H), 6,99(t, 1H), 6,93(s, 1H), 6,48(d, $J=7,35\text{Hz}$, 1H), 4,83(m, 1H),

3,83(m, 1H), 3,56(m, 1H), 3,46(m, 2H), 3,20(m, 4H), 2,05~1,87(m, 4H), 1,70~1,38(m, 6H)

Exemplo 142: Síntese de ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-dimetilamino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

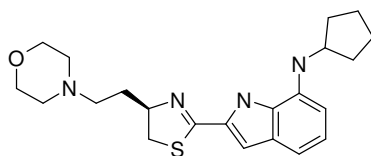


ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-dimetilamino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

[00915] O composto (150 mg, 0,34 mmol) preparado na Preparação 58 e dimetilamina em lugar de 2-oxopiperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 130 dando o composto titular (38 mg, rendimento de 31 %).

[00916] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,28(br s, 1H), 6,78(m, 2H), 6,24(m, 2H), 5,80(m, 1H), 4,59(m, 1H), 3,81(m, 1H), 3,51(m, 1H), 3,13(m, 1H), 2,50(m, 1H), 2,37(m, 1H), 2,17(s, 6H), 1,93(m, 3H). 1,79-1,65(m, 3H), 1,54(m, 4H)

Exemplo 143: Síntese de ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

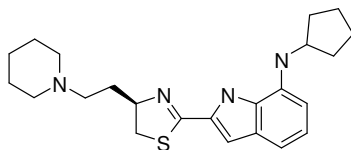


ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

[00917] O composto (150 mg, 0,34 mmol) preparado na Preparação 58 e morfolina em lugar de 2-oxopiperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 130 dando o composto titular (48 mg, rendimento de 35 %).

[00918] RMN ¹H (500HMz, DMSO-d₆); δ 11,27(br s, 1H), 6,78(m, 2H), 6,70(m, 1H), 6,24(m, 1H), 5,80(m, 1H), 4,60(m, 1H), 3,81(m, 1H), 3,55-3,49(m, 4H), 3,13(m, 1H), 2,46(m, 1H), 2,36(m, 4H), 1,96(m, 3H). 1,80(m, 1H), 1,68(m, 2H), 1,54(m, 4H)

Exemplo 144: Síntese de ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-piperidin-1-

il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

(Etapa 1)

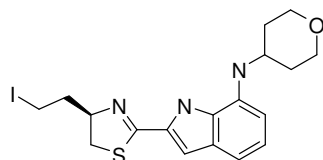
[00919] Composto de metil éster (68 mg, 0,19 mmol) preparado a partir do composto da Etapa 1 do Exemplo 42 foi dissolvido em diclorometano (4 ml). Adicionou-se hidreto de diisobutilalumínio (0,13 ml, 1,5M em CH₂Cl₂, 0,21 mmol) a -78 °C, e a mistura foi agitada durante 2 h. Após o completamento da reação, adicionou-se solução de tartarato de sódio potássio. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida dando um composto aldeído (62 mg, rendimento de 100 %).

(Etapa 2)

[00920] O composto aldeído (23 mg, 0,07 mmol) preparado na Etapa 1 foi dissolvido em dicloroetano (2 ml). Adicionou-se a isto piperidina (9 mg, 0,11 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (19 mg, 0,09 mmol), e a mistura foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (10 mg, rendimento de 36 %).

[00921] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,34(br s, 1H), 7,04(d, 1H), 6,99(t, 1H), 6,49(d, 1H), 4,72(m, 1H), 3,86(m, 1H), 3,51(m, 1H), 3,15(m, 1H), 2,30~2,00(m, 8H), 2,69~1,40(m, 14H)

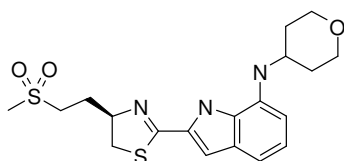
Preparação 59: Síntese de {2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina



{2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina

[00922] O composto (340 mg, 0,98 mol) preparado no Exemplo 46 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 50 dando o composto titular (370 mg, rendimento de 83 %).

Exemplo 145: Síntese de {2-[(R)-4-(2-metanossulfonil-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina

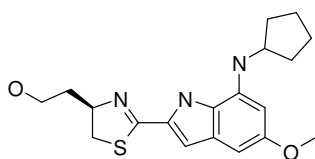


{2-[(R)-4-(2-metanossulfonil-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina

[00923] O composto (50 mg, 0,11 mmol) preparado na Preparação 59 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 108 dando o composto titular (18 mg, rendimento de %).

[00924] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 10,02(br s, 1H), 7,08(d, 1H), 7,00(t, 1H), 6,95(s, 1H), 6,54(d, 1H), 4,78(m, 1H), 4,01(m, 2H), 3,61-3,47(m, 4H), 3,33(m, 1H), 3,15(m, 2H), 2,85(s, 3H), 2,25(m, 2H), 2,05(m, 2H), 1,51(m, 2H)

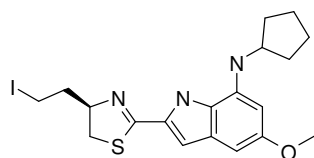
Preparação 60: Síntese de 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol



2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol

[00925] O composto (2,40 g, 6,19 mmol) preparado no Exemplo 47 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 70 dando o composto titular (1,20 g, rendimento de 54 %).

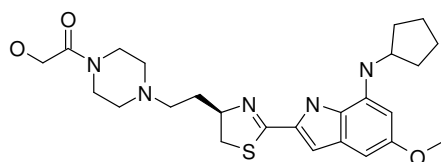
Preparação 61: Síntese de ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-metóxi-1H-indol-7-il}-amina



ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-metóxi-1H-indol-7-il}-amina

[00926] O composto (1,20 g, 3,34 mmol) preparado na Preparação 60 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 50 dando o composto titular (1,23 g, rendimento de 78 %).

Exemplo 146: Síntese de 1-(4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-2-hidróxi-etanona

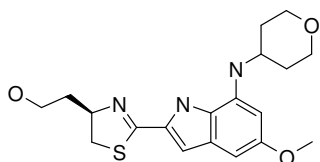


1-(4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-2-hidróxi-etanona

[00927] O composto (500 mg, 1,07 mmol) preparado na Preparação 61 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 96 e Exemplo 97 dando o composto titular (20 mg, rendimento de 4 %).

[00928] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 11,13(br s, 1H), 6,98(s, 1H), 6,42(s, 1H), 6,13(d, 1H), 4,85(m, 1H), 4,07(s, 2H), 3,81(m, 8H), 3,55(m, 2H), 3,39(m, 1H), 3,13(m, 1H), 2,96(m, 1H), 2,90(m, 1H), 2,35(m, 3H), 2,10(m, 2H), 1,99(m, 3H), 1,84(m, 1H), 1,75(m, 1H), 1,62(m, 4H), 1,44(m, 1H), 1,35(m, 1H)

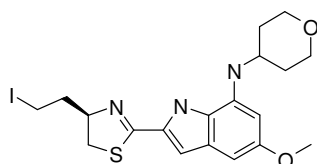
Preparação 62: Síntese de 2-{(R)-2-[5-metóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etanol



2-{(R)-2-[5-metóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etanol

[00929] O composto (4,00 g, 9,91 mmol) preparado no Exemplo 50 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 70 dando o composto titular (2,80 g, rendimento de 75 %).

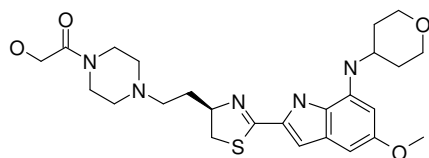
Preparação 63: Síntese de {2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-metóxi-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina



{2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-metóxi-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina

[00930] O composto (2,80 g, 7,46 mmol) preparado na Preparação 62 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 50 dando o composto titular (2,65 g, rendimento de 73 %).

Exemplo 147: Síntese de 2-hidróxi-1-[4-(2-{(R)-2-[5-metóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-etanona

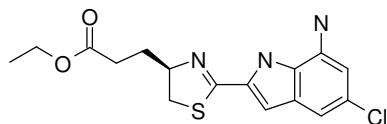


2-hidróxi-1-[4-(2-{(R)-2-[5-metóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-etanona

[00931] O composto (500 mg, 1,03 mmol) preparado na Preparação 63 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 96 e Exemplo 97 dando o composto titular (50 mg, rendimento de 10 %).

[00932] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 11,13(br s, 1H), 6,91(s, 1H), 6,47(s, 1H), 6,17(s, 1H), 4,86(m, 1H), 4,13(m, 2H), 3,97(m, 3H), 3,84(m, 3H), 3,62(m, 2H), 3,47(m, 4H), 3,03(m, 3H), 2,43(m, 3H), 2,17(m, 5H), 1,98(m, 3H), 1,44(m, 2H)

Preparação 64: Síntese de etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-amino-5-cloro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico



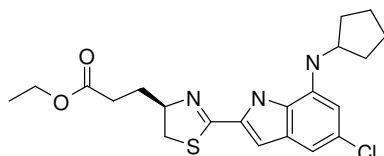
etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-amino-5-cloro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00933] O composto de ácido (2,0 g, 8,3 mmol) preparado na Preparação 33 e o composto cloridrato de etil éster do ácido (R)-4-amino-5-(4-metóxi-benzilsulfanil)-pentanóico (3,4 g, 10,2 mmol) preparado na Preparação 17 foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 34 dando o composto titular (0,76 g, Rendimento: 26 %).

[00934] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 10,00(br s, 1H), 7,08(s, 1H),

6,80(s, 1H), 6,57(s, 1H), 4,71(m, 1H), 4,07(m, 2H), 3,88(br s, 2H), 3,55(m, 1H), 3,11(m, 1H), 2,50(t, 2H), 2,05(m, 2H), 1,22(t, 3H)

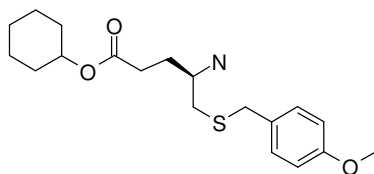
Exemplo 148: Síntese de etil éster do ácido 3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico



etil éster do ácido 3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00935] O composto (760 mg, 2,1 mmol) preparado na Preparação 64 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 26 dando o composto titular (450 mg, rendimento de 51 %).

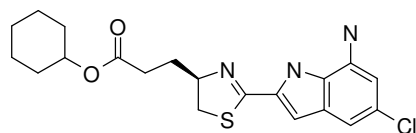
Preparação 65: Síntese de cloridrato de cicloexil éster do ácido (R)-4-amino-5-(4-metóxi-benzilsulfanil)-pentanóico



cloridrato de cicloexil éster do ácido (R)-4-amino-5-(4-metóxi-benzilsulfanil)-pentanóico

[00936] Cicloexil éster do ácido (R)-4-t-butoxicarbonilamino-5-hidróxi-pentanóico (6,5 g, 20,6 mmol) foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 17 dando o composto titular (7,5 g, rendimento de 97 %).

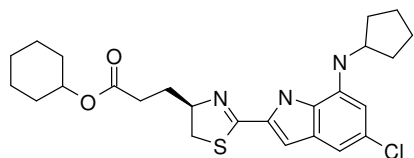
Preparação 66: Síntese de cicloexil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-amino-5-cloro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico



cicloexil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-amino-5-cloro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00937] O composto (3,9 g, 16,2 mmol) preparado na Preparação 33 e o composto (7,5 g, 19,5 mmol) preparado na Preparação 65 foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 34 dando o composto titular (2,6 g, rendimento de 40 %).

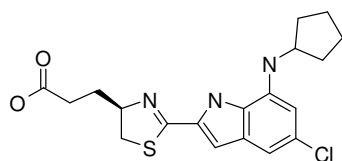
Preparação 67: Síntese de cicloexil éster do ácido 3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico



cicloexil éster do ácido 3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00938] O composto (1,30 g, 3,20 mmol) preparado na Preparação 66 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 29 dando o composto titular (1,15 g, rendimento de 76 %).

Exemplo 149: Síntese de ácido 3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

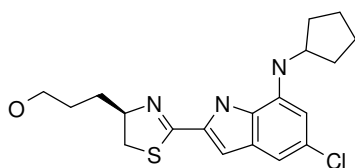


ácido 3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00939] O composto éster (500 mg, 1,05 mmol) preparado na Preparação 67 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 27 dando o composto titular (400 mg, rendimento de 97 %).

[00940] RMN ¹H (400HMz, DMSO-d₆, sal de Na); δ 11,69(br s, 1H), 6,82(d, J=4,0Hz, 1H), 6,68(s, 1H), 6,27(s, 1H), 6,18(s, 1H), 4,63(m, 1H), 3,83(m, 1H), 3,50(m, 1H), 3,13(m, 1H), 2,08~1,96(m, 6H), 1,72(m, 2H), 1,58(m, 4H)

Exemplo 150: Síntese de 3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propan-1-ol



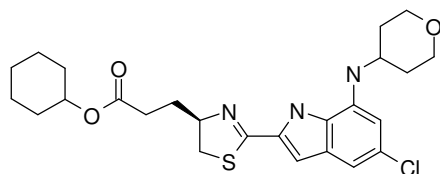
3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propan-1-ol

[00941] O composto (650 mg, 1,37 mmol) preparado na Preparação 67 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 70 dando o composto titular (210 mg, rendimento de 41 %).

[00942] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,42(br s, 1H), 6,94(s, 1H), 6,82(s, 1H), 6,37(s, 1H), 4,58(m, 1H), 4,56(m, 1H), 3,75(m, 2H), 3,65(m, 1H), 1,95(m, 7H), 1,51(m, 4H), 1,31(m, 2H)

Preparação 68: Síntese de cicloexil éster do ácido 3-[(R)-2-[5-

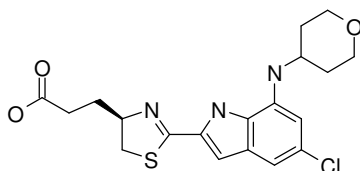
cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-
propionico



cicloexil éster do ácido 3-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-propionico

[00943] O composto (1,30 g, 3,20 mmol) preparado na Preparação 66 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 30 dando o composto titular (1,24 g, rendimento de 79 %).

Exemplo 151: Síntese de ácido 3-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-propionico

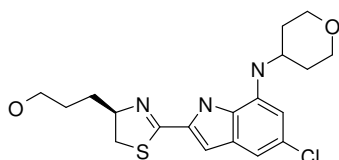


ácido 3-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-propionico

[00944] O composto éster (500 mg, 1,05 mmol) preparado na Preparação 68 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 27 dando o composto titular (250 mg, rendimento de 59 %).

[00945] RMN ¹H (400HMz, DMSO-d₆, sal de Na); δ 11,53(br s, 1H), 6,86(s, 1H), 6,76(s, 1H), 6,34(s, 1H), 4,67(m, 1H), 3,91(m, 2H), 3,49(m, 4H), 3,21(m, 1H), 2,50(m, 2H), 2,01(m, 4H), 1,43(m, 2H)

Exemplo 152: Síntese de 3-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-propan-1-ol



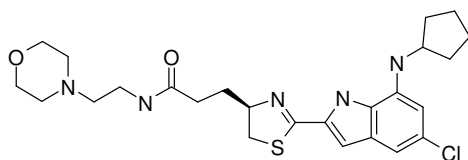
3-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-propan-1-ol

[00946] O composto (650 mg, 1,33 mmol) preparado na Preparação 68 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 70 dando o composto titular (150 mg, rendimento de 29 %).

[00947] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 11,00(br s, 1H), 6,93(s, 1H), 6,82(s, 1H), 6,31(s, 1H), 4,89(br s, 1H), 4,56(m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,85(m,

1H), 3,77(m, 1H), 3,65(m, 1H), 3,51(m, 4H), 3,10(m, 1H), 1,97(m, 2H), 1,83(m, 3H), 1,74(m, 1H), 1,44(m, 1H), 1,40(m, 1H)

Exemplo 153: Síntese de 3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-propionamida

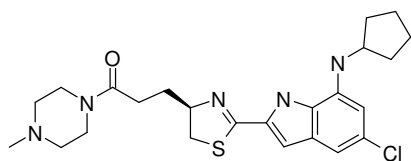


3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-propionamida

[00948] O composto (150 mg, 0,38 mmol) preparado no Exemplo 149 e 4-(2-aminoetil)morfolina em lugar de morfolina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 70 dando o composto titular (50 mg, rendimento de 26 %).

[00949] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 11,13(br s, 1H), 7,06(br s, 1H), 6,93(s, 1H), 6,82(s, 1H), 6,39(s, 1H), 4,61(m, 1H), 3,88(m, 2H), 3,77(s, 4H), 3,45(m, 2H), 3,07(m, 1H), 2,70(m, 6H), 2,44(m, 2H), 2,10(m, 3H), 1,95(m, 1H), 1,71(m, 2H), 1,64(m, 2H), 1,54(m, 2H)

Exemplo 154: Síntese de 3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona



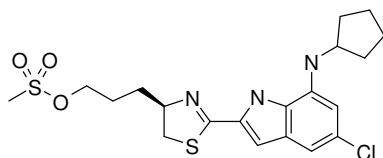
3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona

[00950] O composto (150 mg, 0,38 mmol) preparado no Exemplo 149 e 1-metilpiperazina em lugar de morfolina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 73 dando o composto titular (50 mg, rendimento de 28 %).

[00951] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 11,26(br s, 1H), 6,93(s, 1H), 6,85(s, 1H), 6,38(s, 1H), 4,73(m, 1H), 3,83(m, 1H), 3,59(m, 3H), 3,30(m, 2H), 3,14(m, 1H), 2,45(m, 4H), 2,30(m, 5H), 2,04(m, 4H), 1,70(m, 4H),

1,52(m, 2H)

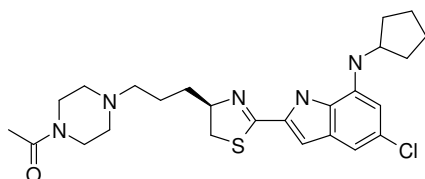
Preparação 69: Síntese de 3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propila éster do ácido metanossulfônico



3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propila éster do ácido metanossulfônico

[00952] O composto (140 mg, 0,37 mmol) preparado no Exemplo 154 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 22 dando o composto titular (120 mg, rendimento de 71 %).

Exemplo 155: Síntese de 1-(4-{3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propil}-piperazin-1-il)-etanona

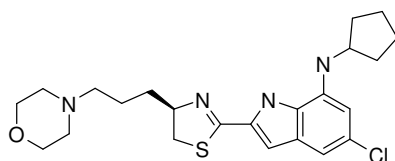


1-(4-{3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propil}-piperazin-1-il)-etanona

[00953] O composto (100 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 69 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 125 dando o composto titular (49 mg, rendimento de 46 %).

[00954] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,33(br s, 1H), 6,97(s, 1H), 6,81(s, 1H), 6,42(s, 1H), 4,64(m, 1H), 3,85(m, 1H), 3,65(m, 2H), 3,56(m, 1H), 3,45(m, 2H), 3,13(m, 1H), 2,43(m, 6H), 2,04(m, 2H), 1,72(m, 8H), 1,54(m, 2H)

Exemplo 156: Síntese de {5-cloro-2-[(R)-4-(3-morfolin-4-il-propil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina



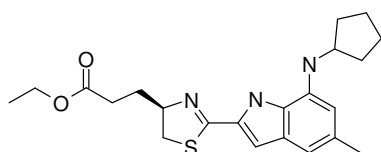
{5-cloro-2-[(R)-4-(3-morfolin-4-il-propil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina

[00955] O composto (100 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 69

e morfolina em lugar de 1-acetilpiperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 125 dando o composto titular (43 mg, rendimento de 44 %).

[00956] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 11,07(br s, 1H), 6,90(s, 1H), 6,74(s, 1H), 6,36(s, 1H), 4,61(m, 1H), 3,94(m, 4H), 3,55(m, 1H), 3,04(m, 3H), 2,04(m, 7H), 1,71(m, 3H), 1,61(m, 4H), 1,26(m, 3H)

Exemplo 157: Síntese de etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

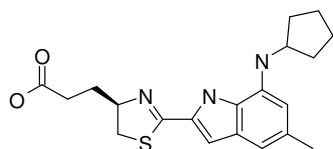


etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00957] O composto (2,0 g, 8,6 mmol) preparado na Preparação 7 e o composto (3,4 g, 10,2 mmol) preparado na Preparação 17 foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33, Preparação 34 e Exemplo 26 na ordem dando o composto titular (500 mg, rendimento de 15 %).

[00958] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,75(br s, 1H), 6,82(d, 2H), 6,32(s, 1H), 4,71(m, 1H), 4,01(q, 2H), 3,83(m, 1H), 3,53(m, 1H), 3,11(m, 1H), 2,44(m, 2H), 2,37(s, 3H), 2,01(m, 4H), 1,64(m, 4H), 1,40(m, 2H)

Exemplo 158: Síntese de ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico



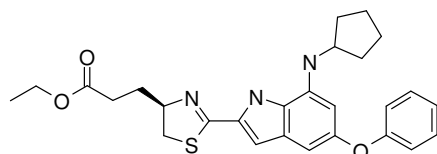
ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00959] O composto (300 mg, 0,75 mmol) preparado no Exemplo 157 foi dissolvido em tetraidrofurano (25 ml) e metanol (25 ml). Adicionou-se a isto solução de hidróxido de sódio aquoso 1N (4,0 ml, 4 mmol), e a mistura foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se ácido clorídrico 1N. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi

destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (235 mg, rendimento de 84 %).

[00960] RMN ¹H (400MHz, CDCl₃); δ 11,34(br s, 1H), 6,56(s, 1H), 6,54(s, 1H), 6,06(s, 1H), 5,05(br d, 1H), 4,60(m, 1H), 3,81(m, 1H), 3,45(m, 1H), 3,06(m, 1H), 2,28(s, 3H), 2,09~1,93(m, 5H), 1,78~1,54(m, 7H)

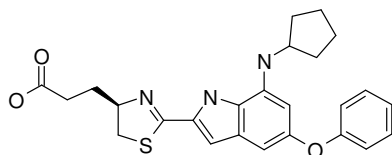
Preparação 70: Síntese de etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico



etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00961] O composto (2,6 g, 8,4 mmol) preparado na Preparação 12 e o composto (3,4 g, 10,2 mmol) preparado na Preparação 17 foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33, Preparação 34 e Exemplo 26 na ordem dando o composto titular (1,0 g, rendimento de 25 %).

Exemplo 159: Síntese de ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

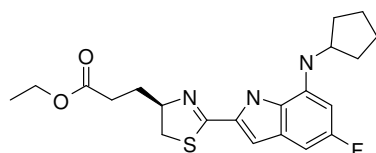


ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00962] O composto (600 mg, 1,26 mmol) preparado na Preparação 70 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 158 dando o composto titular (430 mg, rendimento de 76 %).

[00963] RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆); δ 11,59(br s, 1H), 7,29(m, 2H), 7,01(m, 1H), 6,92(m, 2H), 6,67(s, 1H), 6,40(d, 1H), 6,21(d, 1H), 5,99(d, 1H), 4,63(m, 1H), 3,75(m, 1H), 3,50(m, 1H), 3,11(m, 1H), 2,08(m, 2H), 2,03(m, 1H), 1,90(m, 2H), 1,81(m, 1H), 1,71(m, 2H), 1,56(m, 4H)

Exemplo 160: Síntese de etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

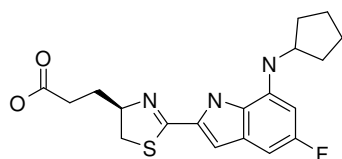


etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00964] O composto (2,2 g, 8,9 mmol) preparado na Preparação 2 e o composto (3,6 g, 10,7 mmol) preparado na Preparação 17 foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33, Preparação 34 e Exemplo 26 na ordem dando o composto titular (1,1 g, rendimento de 31 %).

[00965] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 10,48(br s, 1H), 6,91(s, 1H), 6,69(m, 1H), 6,30(m, 1H), 4,77(m, 1H), 4,19~4,02(m, 3H), 3,84(m, 1H), 3,60(m, 1H), 3,18(m, 1H), 2,51(m, 2H), 2,07(m, 4H), 1,74~1,46(m, 6H), 1,21(m, 3H)

Exemplo 161: Síntese de ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

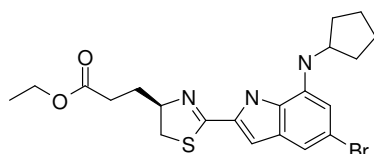


ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00966] O composto (1,0 g, 2,48 mmol) preparado no Exemplo 160 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 158 dando o composto titular (430 mg, rendimento de 46 %).

[00967] RMN ^1H (400HMz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11,63(br s, 1H), 6,49(m, 1H), 6,33(m, 1H), 6,09(m, 1H), 6,66(m, 1H), 4,61(m, 1H), 3,85(m, 1H), 3,52(m, 1H), 3,11(m, 1H), 2,09~1,74(m, 12H),

Exemplo 162: Síntese de etil éster do ácido 3-[(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico



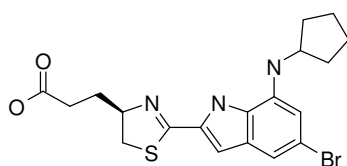
etil éster do ácido 3-[(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00968] O composto (2,1 g, 7,01 mmol) preparado na Preparação 6 e o composto (2,3 g, 6,89 mmol) preparado na Preparação 17 foram reagidos de

acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33, Preparação 34 e Exemplo 26 na ordem dando o composto titular (530 mg, rendimento de 16 %).

[00969] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 10,02(br s, 1H), 7,16(s, 1H), 6,81(s, 1H), 6,57(s, 1H), 4,74(m, 1H), 4,11(m, 2H), 4,02(m, 2H), 3,59(q, 1H), 3,16(q, 1H), 2,52(m, 2H), 2,06(m, 4H), 1,72(m, 3H), 1,49(m, 2H), 1,19(t, 3H)

Exemplo 163: Síntese de ácido 3-[(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

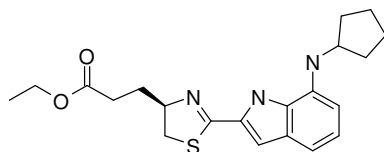


ácido 3-[(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00970] O composto (420 mg, 0,88 mmol) preparado no Exemplo 162 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 158 dando o composto titular (350 mg, rendimento de 91 %).

[00971] RMN ¹H (400HMz, DMSO-d₆); δ 11,77(br s, 1H), 6,96(s, 1H), 6,68(s, 1H), 6,31(m, 1H), 6,29(s, 1H), 4,64(m, 1H), 3,82(m, 1H), 3,53(m, 1H), 3,13(m, 1H), 2,05(m, 2H), 1,97(m, 2H), 1,77(m, 3H), 1,58(m, 4H)

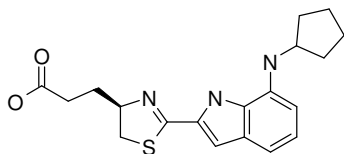
Preparação 71: Síntese de etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico



etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00972] O composto (1,64 g, 7,49 mmol) preparado na Preparação 8 e o composto (3,50 g, 10,46 mmol) preparado na Preparação 17 foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33, Preparação 34 e Exemplo 26 na ordem dando o composto titular (1,23 g, rendimento de 43 %).

Exemplo 164: Síntese de ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-

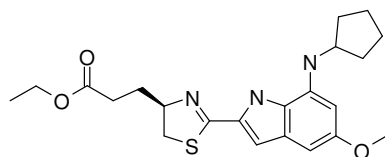
1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propionico

ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propionico

[00973] O composto (1,0 g, 2,59 mmol) preparado na Preparação 71 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 158 dando o composto titular (560 mg, rendimento de 60 %).

[00974] RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆); δ 11,46(br s, 1H), 6,85(m, 2H), 6,70(s, 1H), 6,27(d, J=4,0Hz, 1H), 5,94(d, J=8,0Hz, 1H), 4,65(m, 1H), 3,86(m, 1H), 3,52(m, 1H), 3,11(m, 1H), 2,05(m, 2H), 1,97(m, 3H), 1,78(m, 3H), 1,56(m, 4H)

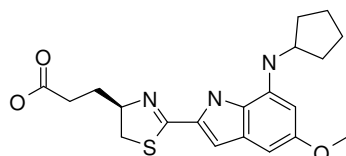
Preparação 72: Síntese de etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propionico



etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propionico

[00975] O composto (2,1 g, 8,5 mmol) preparado na Preparação 9 e o composto (3,4 g, 10,2 mmol) preparado na Preparação 17 foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33, Preparação 34 e Exemplo 26 na ordem dando o composto titular (700 mg, rendimento de 20 %).

Exemplo 165: Síntese de ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propionico

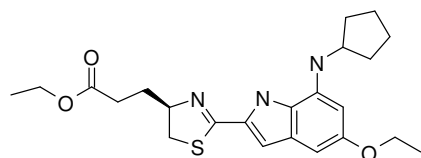


ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propionico

[00976] O composto (700 mg, 1,69 mmol) preparado na Preparação 72 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 158 dando o composto titular (430 mg, rendimento de 66 %).

[00977] RMN ¹H (400HMz, DMSO-d₆); δ 11,28(br s, 1H), 6,61(s, 1H), 6,27(s, 1H), 5,97(m, 1H), 5,88(s, 1H), 4,59(m, 1H), 3,75(m, 1H), 3,68(s, 3H), 3,48(m, 2H), 3,08(m, 1H), 2,00(m, 5H), 1,75(m, 3H), 1,57(m, 4H)

Exemplo 166: Síntese de etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-etóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

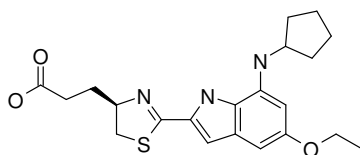


etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-etóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00978] O composto (2,4 g, 9,0 mmol) preparado na Preparação 11 e o composto (3,0 g, 8,98 mmol) preparado na Preparação 17 foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33, Preparação 34 e Exemplo 26 na ordem dando o composto titular (600 mg, rendimento de 16 %).

[00979] RMN ¹H (500HMz, CDCl₃); δ 9,79(br s, 1H), 6,80(s, 1H), 6,44(s, 1H), 6,19(s, 1H), 4,69(m, 1H), 4,11(q, 2H), 4,03(q, 2H), 3,83(m, 1H), 3,54(m, 1H), 3,11(m, 1H), 2,49(m, 2H), 2,02(m, 4H), 1,69(m, 2H), 1,60(m, 2H), 1,48(m, 2H), 1,25(t, 3H), 1,19(t, 3H)

Exemplo 167: Síntese de ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-etóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

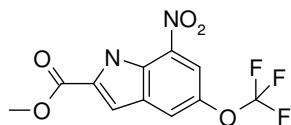


ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-etóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00980] O composto (300 mg, 0,70 mmol) preparado no Exemplo 166 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 158 dando o composto titular (210 mg, rendimento de 71 %).

[00981] RMN ¹H (400HMz, DMSO-d₆); δ 11,37(br s, 1H), 6,78(s, 1H), 6,30(s, 1H), 5,94(s, 1H), 4,64(m, 1H), 3,93(q, 2H), 3,82(m, 1H), 3,60(m, 1H), 3,21(m, 1H), 2,44(m, 2H), 1,97(m, 4H), 1,71(m, 2H), 1,57(m, 4H), 1,32(t, 3H)

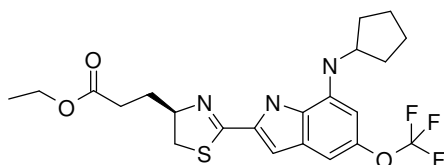
Preparação 73: Síntese de metil éster do ácido 7-nitro-5-trifluorometóxi-1H-indol-carboxílico



metil éster do ácido 7-nitro-5-trifluorometóxi-1H-indol-carboxílico

[00982] 4-Trifluorometóxi-2-nitroanilina (10,0 g, 45,0 mmol) foi reagida de acordo com os mesmos procedimentos que as Preparações de 3 a 5 dando o composto titular (3,0 g, rendimento de 22 %).

Exemplo 168: Síntese de etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-trifluorometóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

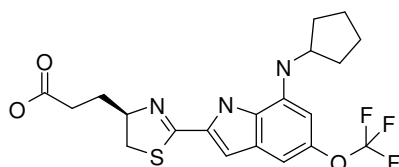


etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-trifluorometóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00983] O composto (2,7 g, 8,96 mmol) preparado na Preparação 73 e o composto (3,0 g, 8,98 mmol) preparado na Preparação 17 foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33, Preparação 34 e Exemplo 26 na ordem dando o composto titular (900 mg, rendimento de 21 %).

[00984] RMN ^1H (500MHz, CDCl_3); δ 10,97(br s, 1H), 6,93(s, 1H), 6,86(s, 1H), 6,30(s, 1H), 4,76(m, 1H), 4,05-3,89(m, 3H), 3,78(m, 1H), 3,57(m, 1H), 3,16(m, 2H), 2,42(m, 2H), 2,00(m, 4H), 1,63(m, 2H), 1,45(m, 1H), 1,34(m, 1H)

Exemplo 169: Síntese de ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-trifluorometóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico



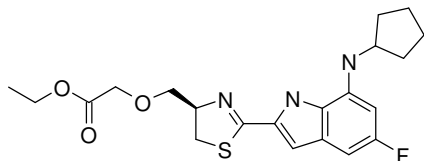
ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-trifluorometóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiónico

[00985] O composto (750 mg, 1,60 mmol) preparado no Exemplo 168 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 158 dando

o composto titular (600 mg, rendimento de 5 %).

[00986] RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) 11,61(br s, 1H), 6,85(d, 1H), 6,77(s, 1H), 6,16(s, 1H), 4,66(m, 1H), 3,85(m, 1H), 3,60(m, 2H), 3,20(m, 1H), 2,42(m, 2H), 1,99(m, 4H), 1,71(m, 2H), 1,58(m, 4H)

Exemplo 170: Síntese de etil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetóxi]-acético

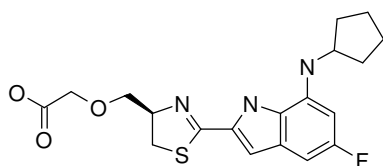


etil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetóxi]-acético

[00987] O composto (50 mg, 0,15 mmol) preparado no Exemplo 5 foi dissolvido em tetraidrofurano (5 ml). Adicionou-se a isto etil éster do ácido do ácido bromoacético (30 mg, 0,18 mmol) e hidreto de sódio (8 mg, 0,18 mmol), e a mistura foi agitada durante 3 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se ácido clorídrico 1N. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (15 mg, rendimento de 24 %) e o composto ácido (40 mg, rendimento de 68 %) do Exemplo 171,

[00988] RMN ¹H (400MHz, CDCl₃); δ 10,16(br s, 1H), 6,87(s, 1H), 6,66(dd, J=2,4, 9,2Hz, 1H), 6,30(dd, J=2,4, 11,8Hz, 1H), 4,94(m, 1H), 4,25(q, 2H), 4,13(d, J=5,6Hz, 2H), 3,87(m, 1H), 3,76(d, J=6,4Hz, 2H), 3,56(m, 1H), 3,44(m, 1H), 2,07(m, 2H), 1,67(m, 4H), 1,51(m, 2H), 1,30(t, 3H)

Exemplo 171: Síntese de ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetóxi]-acético

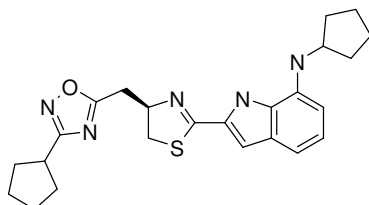


ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetóxi]-acético

[00989] O composto titular foi adicionalmente obtido no processo do Exemplo 170.

[00990] RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆); δ 12,70(br s, 1H), 7,07(s, 1H), 6,57(d, J=8,8Hz, 1H), 6,23(d, J=12Hz, 1H), 5,13(m, 1H), 4,34(m, 1H), 4,07(m, 2H), 3,89(m, 1H), 3,63(m, 3H), 2,03(m, 2H), 1,58(m, 6H)

Exemplo 172: Síntese de ciclopentil-{2-[(R)-4-(3-ciclopentil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

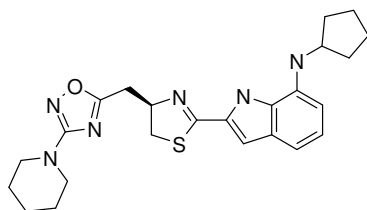


ciclopentil-{2-[(R)-4-(3-ciclopentil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

[00991] O composto (140 mg, 0,41 mmol) preparado no Exemplo 42 foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 ml). Adicionou-se a isto 1,1'-dicarbonildiimidazol (73 mg, 0,45 mmol), e a mistura foi agitada durante 30 min à temperatura ambiente. Adicionou-se a isto N-hidróxi-ciclopentanocarboxamidina (260 mg, 2,03 mmol), e a mistura foi agitada durante 5 h a 80 °C. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (100 mg, rendimento de 56 %).

[00992] RMN ¹H (400MHz, CDCl₃); δ 10,62(br s, 1H), 7,04(d, 1H), 6,97(t, 1H), 6,92(d, 1H), 6,49(d, 1H), 5,20(m, 1H), 3,83(m, 2H), 3,64(m, 1H), 3,39(m, 1H), 3,31(m, 1H), 3,17(m, 1H), 3,01(m, 1H), 1,97(m, 4H), 1,73(m, 4H), 1,60(m, 6H), 1,46(m, 2H), 1,34(m, 2H)

Exemplo 173: Síntese de ciclopentil-{2-[(R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina



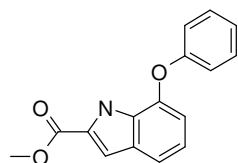
ciclopentil-{2-[(R)-4-(3-piperidin-1-il-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina

[00993] O composto (140 mg, 0,41 mmol) preparado no

Exemplo 42 e N-hidroxipiperidinacarboxamida em lugar de N-hidroxiciclopentanocarboxamida foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 172 dando o composto titular (100 mg, rendimento de 54 %).

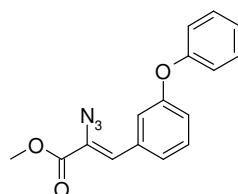
[00994] RMN ^1H (400HMz, CDCl_3); δ 10,56(br s, 1H), 7,01(d, 1H), 6,96(t, 1H), 6,90(d, 1H), 6,46(d, 1H), 5,23(m, 1H), 3,83(m, 2H), 3,64(m, 1H), 3,36(m, 1H), 3,31(m, 1H), 3,17(m, 2H), 3,01(m, 1H), 1,95(m, 2H), 1,68-1,43(m, 11H), 1,35(m, 1H)

Preparação 74: Síntese de metil éster do ácido 7-fenóxi-1H-indol-2-carboxílico



metil éster do ácido 7-fenóxi-1H-indol-2-carboxílico

(Etapa 1)



metil éster do ácido (Z)-2-azido-3-(3-fenóxi-fenil)-acrílico

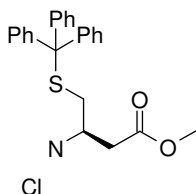
[00995] 3-Fenóxi-benzaldeído (16,1 g, 81,3 mmol) foi dissolvido em metanol (300 ml). Adicionou-se a isto metóxido de sódio (70,3 g, 25 %, 325,3 mmol) e azidoacetato de metila (42,0 g, 325,3 mmol), e a mistura foi agitada durante 5 h a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando um composto azido (18,5 g, rendimento de 77 %).

(Etapa 2)

[00996] O composto (18,5 g, 62,6 mmol) preparado na Etapa 1 foi dissolvido em xileno (100 ml), e agitado durante 4 h a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após o completamento da reação, a solução de reação foi destilada sob pressão

reduzida, e purificada por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (4,9 g, rendimento de 29 %).

Preparação 75: Síntese de cloridrato de metil éster do ácido (R)-3-amino-4-tritilsulfanil-butírico



cloridrato de metil éster do ácido (R)-3-amino-4-tritilsulfanil-butírico

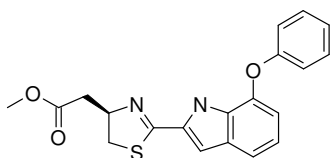
(Etapa 1)

[00997] Cloridrato de L-cisteína (50 g, 284,7 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (200 ml). Adicionou-se a isto cloreto de tritila (119 g, 427,0 mmol), e a mistura foi agitada durante 48 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se acetato de sódio a 10 % (1,5 l). A mistura foi filtrada dando um sólido, que então foi adicionado a acetona (1,5L), e agitada durante 30 min a 50 °C. O sólido insolúvel foi filtrado, e secado dando um composto tritila (80 g, rendimento de 78 %).

(Etapa 2)

[00998] O composto (34 g, 154 mmol) preparado na Etapa 1 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como nas Etapas de 2 ~ 5 da Preparação 15 dando o composto titular (26 g, rendimento de 39 %).

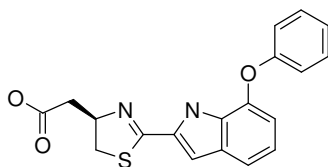
Preparação 76: Síntese de metil éster do ácido [(R)-2-(7-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético



metil éster do ácido [(R)-2-(7-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[00999] O composto (4,9 g, 18,3 mmol) preparado na Preparação 74 e o composto (10,4 g, 24,3 mmol) preparado na Preparação 75 foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como para a Preparação 33, Preparação 34 e Exemplo 26 na ordem dando o composto titular (4,48 g, rendimento de 57 %).

Exemplo 174: Síntese de ácido [(R)-2-(7-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

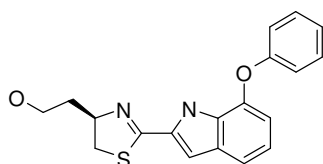


ácido [(R)-2-(7-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

[001000] O composto (500 mg, 1,36 mmol) preparado na Preparação 76 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 27 dando o composto titular (300 mg, rendimento de 63 %).

[001001] RMN ¹H (400HMz, DMSO-d₆); δ 12,17(br s, 1H), 7,51(d, J=8,0Hz, 1H), 7,41(t, 1H), 7,28(br s, 1H), 7,16(m, 2H), 7,08(m, 2H), 6,84(d, J=8,0Hz, 1H), 4,95(m, 1H), 3,77(m, 1H), 3,37(m, 1H), 2,86(m, 1H), 2,75(m, 1H)

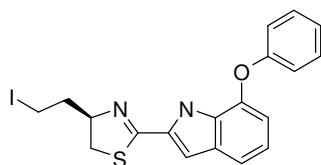
Preparação 77: Síntese de 2-[(R)-2-(7-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol



2-[(R)-2-(7-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol

[001002] O composto (2,56 g, 6,99 mmol) preparado na Preparação 76 foi dissolvido em tetraidrofurano (20 ml). Adicionou-se a isto boroidreto de lítio (7 ml, 2,0M em THF, 14,0 mmol), e a mistura foi agitada durante 4 h a 0 °C. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (2,20 g, rendimento de 93 %).

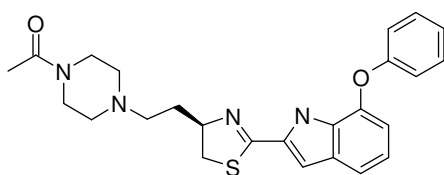
Preparação 78: Síntese de 2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-7-fenóxi-1H-indol



2-[(R)-4-(2-iodo-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-7-fenóxi-1H-indol

[001003] O composto (2,20 g, 6,50 mmol) preparado na Preparação 77 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 50 dando o composto titular (1,80 g, rendimento de 62 %).

Exemplo 175: Síntese de 1-(4-{2-[(R)-2-(7-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona

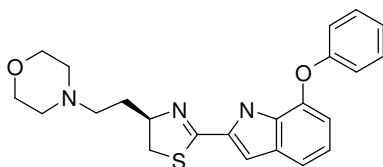


1-(4-{2-[(R)-2-(7-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona

[001004] O composto (100 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 78 foi dissolvido em acetonitrila (3 ml). Adicionou-se a isto 1-acetilpiperazina (29 mg, 2,2 mmol) e carbonato de potássio (93 mg, 0,67 mmol), e a mistura foi agitada durante 8 h a 80 °C. Após o completamento da reação, adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada. O filtrado foi destilado sob pressão reduzida, e purificado por meio de cromatografia de coluna dando o composto titular (40 mg, rendimento de 41 %).

[001005] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 9,73(br s, 1H), 7,55(d, J=8,0Hz, 1H), 7,41(m, 2H), 7,11(t, 1H), 7,07(m, 3H), 6,91(s, 1H), 6,78(d, J=8,0Hz, 2H), 4,71(m, 1H), 3,58(m, 2H), 3,48(m, 1H), 3,38(m, 2H), 3,11(t, 1H), 2,56(m, 2H), 2,50(m, 4H), 2,06(s, 3H), 1,98(m, 1H), 1,82(m, 1H)

Exemplo 176: Síntese de 2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-7-fenóxi-1H-indol

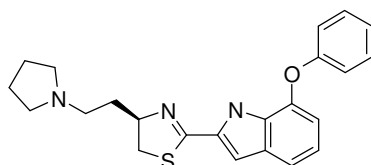


2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-7-fenóxi-1H-indol

[001006] O composto (100 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 78 e morfolina em lugar de 1-acetilpiperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 175 dando o composto titular (40 mg, rendimento de 45 %).

[001007] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 9,17(br s, 1H), 7,42(d, J=8,0Hz, 1H), 7,34(t, 2H), 7,13(t, 1H), 7,05(m, 3H), 6,93(s, 1H), 6,80(d, J=8,0Hz, 2H), 4,68(m, 1H), 3,72(m, 4H), 3,70(t, 1H), 3,14(t, 1H), 2,62(m, 2H), 2,51(m, 4H), 2,07(m, 1H), 1,85(m, 1H)

Exemplo 177: Síntese de 7-fenóxi-2-[(R)-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol

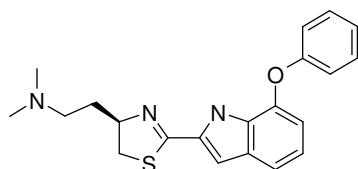


7-fenóxi-2-[(R)-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol

[001008] O composto (100 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 78 e pirrolidina em lugar de 1-acetilpiperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 175 dando o composto titular (80 mg, rendimento de 93 %).

[001009] RMN ¹H (400HMz, CDCl₃); δ 9,37(br s, 1H), 7,41(d, J=8,0Hz, 1H), 7,34(t, 2H), 7,10(t, 1H), 7,05(m, 3H), 6,92(s, 1H), 6,80(d, J=8,0Hz, 2H), 4,67(m, 1H), 3,54(t, 1H), 3,14(t, 1H), 2,57(m, 2H), 2,51(m, 4H), 2,07(m, 1H), 1,89(m, 1H), 1,77(m, 4H)

Exemplo 178: Síntese de dimetil-{2-[(R)-2-(7-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-amina



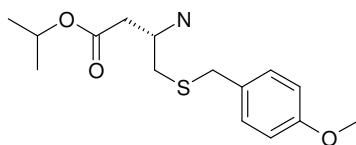
dimetil-{2-[(R)-2-(7-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-amina

[001010] O composto (100 mg, 0,22 mmol) preparado na Preparação 78 e dimetilamina em lugar de 1-acetilpiperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que no Exemplo 175 dando o composto titular (70

mg, rendimento de 87 %).

[001011] RMN ^1H (400MHz, CDCl_3); δ 9,31(br s, 1H), 7,41(d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,43(t, 2H), 7,10(t, 1H), 7,05(m, 3H), 6,92(s, 1H), 6,80(d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 4,65(m, 1H), 3,54(t, 1H), 3,14(t, 1H), 2,57(m, 2H), 2,27(s, 6H), 2,04(m, 1H), 1,85(m, 1H)

Preparação 79: Síntese de isopropil éster do ácido (S)-3-amino-4-(4-metóxi-benzilsulfanil)-butírico



isopropil éster do ácido (S)-3-amino-4-(4-metóxi-benzilsulfanil)-butírico

(Etapa 1)

[001012] O 1-metil éster do ácido (S)-2-BOC-amino-succínico comercialmente obtenível (2,4 g, 10 mmol) foi dissolvido em DCM (30 ml), e adicionou-se a isto trietilamina (2,8 ml, 20 mmol). Adicionou-se isopropanol (660 mg, 11 mmol), EDC (2,5 g, 26 mmol) e HOBt (2,3 g, 30 mmol), e a mistura foi agitada durante 4 h à temperatura ambiente. A reação foi extinta com solução aquosa saturada de NaHCO_3 . O material orgânico foi extraído com EtOAc, lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secado sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna dando um composto (2,5 g, rendimento de 87 %).

(Etapa 2)

[001013] O composto (57,8 g, 200 mmol) preparado na Etapa 1 foi dissolvido em metanol (200 ml). Adicionou-se a isto LiBH_4 (solução em THF 1N, 400 ml), e a mistura foi agitada durante 2 h enquanto se mantinha a temperatura em 10°C ou menos. Após o completamento da reação, a solução de reação foi resfriada a 0°C . Adicionou-se lentamente água para extinguir a reação, e metanol foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com solução aquosa saturada de NaHCO_3 . O material orgânico foi extraído com EtOAc, e secado sobre MgSO_4 . O solvente foi removido sob pressão

reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna dando um composto (39 g, rendimento de 75 %).

(Etapa 3)

[001014] O composto (36 g, 137,8 mmol) preparado na Etapa 2 e trietilamina (38,4 ml, 275,5 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (200 ml). Adicionou-se a isto, por gotejamento, cloreto de metanossulfonila (11,7 ml, 151,5 mmol), e a mistura foi agitada durante 1 h a de 0 °C ~ temperatura ambiente. Após o completamento da reação, adicionou-se solução de ácido clorídrico 1N. O material orgânico foi extraído com acetato de etila, lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secado sobre sulfato de magnésio anidro dando um composto.

(Etapa 4)

[001015] Hidreto de sódio (5,5 g, 137,8 mmol) e 4-metoxibenzilmercaptano (15,4 ml, 110,2 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (150 ml), e a mistura foi agitada durante 10 min a 0 °C. À solução resultante adicionou-se por gotejamento o composto (46,7 g, 137,8 mmol) preparado na Etapa 3, e a mistura foi agitada durante 4 h a 0 °C. Adicionou-se água a isto para extinguir a reação. O material orgânico foi extraído com acetato de etila, lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secado sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna dando um composto.

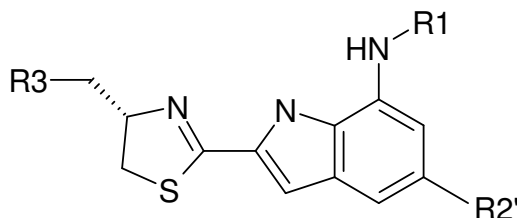
(Etapa 5)

[001016] O composto (24 g, 62,7 mmol) preparado na Etapa 4 foi dissolvido em diclorometano (200 ml). Adicionou-se a isto solução de acetato de etila/ácido clorídrico 4N (20 ml), e a mistura foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. Após o completamento da reação, o solvente foi removido cuidadosamente sob pressão reduzida. O resíduo foi recristalizado de éter de dietila (150 ml), e secado dando o composto titular (20 g,

rendimento de 96 %).

Exemplos de 179 a 196:

[001017] Ácidos indol carboxílicos preparados nas Preparações 5, 7, 8 e 12 e o composto amina preparado na Preparação 79 foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento que para a Preparação 34 dando derivados de indol, que então foram preparados com compostos de carbonila comercialmente obteníveis de acordo com os mesmos procedimentos como nos Exemplos 26 e 27 na ordem dando os compostos de Exemplos como mostrado na tabela a seguir.

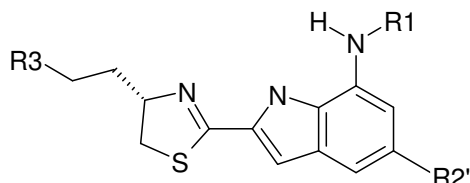


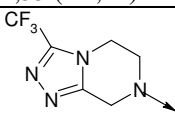
Exemplo	R3	R2'	R1
	dados de RMN ¹ H		
179	carboxila	cloro	ciclopentila
	(400 mhz, DMSO-d ₆ , ppm); δ 12,51(br s, 1H), 11,51(s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,16(s, 1H), 6,14(d, 1H), 4,87(m,1H), 3,80(m, 1H), 3,61(m, 1H), 3,19(m, 1H), 2,72(m, 1H), 2,64(m, 1H), 1,93(m, 2H), 1,69(m, 2H), 1,56(m, 4H)		
180	carboxila	metila	1-(trifluoroacetil)piperidin-4-ila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11,94 (brs, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 5H), 3,47-3,41 (m, 3H), 2,74-2,63 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,56 (m, 2H)		
181	carboxila	H	(tetraidropiran-2-il)metila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11,68 (brs, 1H), 7,06-6,98 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 5,32 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,77-3,61 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,62-1,42 (m, 4H)		
182	carboxila	H	tetraidropiran-4-ila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11,87 (brs, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,50 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,80-3,62 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,64 (m, 2H)		
183	carboxila	H	(tetraidropiran-4-il)metila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11,89 (brs, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,44 (m, 2H)		
184	carboxila	metila	1-acetil-pirrolidin-3-ila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10,13 (brs, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,00 (m, 1H)		
185	carboxila	H	ciclopentila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11,74 (brs, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,48 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 4H)		
186	carboxila	fenóxi	(tetraidropiran-4-il)metila

Exemplo	R3	R2'	R1
	dados de RMN ¹ H		
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11,95 (brs, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,06-6,96 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,33 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,78-2,62 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,26 (m, 2H)		
187	carboxila	fenóxi	tetraidropiran-4-ila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11,94 (brs, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,35 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,09-1,73 (m, 7H)		
188	carboxila	cloro	tetraidropiran-4-ila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11,21(br s, 1H), 6,66(s, 1H), 6,61(s, 1H), 6,00(s, 1H), 4,89(br s, 1H), 3,95(m, 1H), 3,63(m, 1H), 3,35(m, 2H), 2,67(m, 2H), 2,50(s, 3H), 2,42(m, 2H), 1,80(m, 4H)		
189	carboxila	metila	ciclobutila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11,829d, 1H), 6,95(s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,20(d, 1H), 5,30(br s, 1H), 4,15(m, 1H), 4,05~3,75(m, 5H), 3,66(m, 1H), 3,19(s, 1H), 2,79~2,61(m, 2H), 2,37(s, 3H), 2,23(m, 1H), 1,98(m, 1H)		
190	carboxila	metila	tetraidrofuran-3-ila
	(400MHz, CDCl ₃ /MeOH-d ₄); δ 11,24(br s, 1H), 6,84(s, 1H), 6,77(s, 1H), 6,25(s, 1H), 5,05(m, 1H), 3,56(m, 1H), 3,15(m, 2H), 3,03(m, 2H), 2,78(m, 1H), 2,63(m, 1H), 2,34(s, 3H), 1,23(m, 1H), 1,18(m, 1H), 0,52(m, 2H), 0,24(m, 2H)		
191	carboxila	metila	ciclopropilmetila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11,92(br s, 1H), 6,98(s, 1H), 6,77(s, 1H), 6,22(s, 1H), 6,29(br s, 1H), 3,96(m, 2H), 3,70(m, 1H), 3,37(m, 2H), 3,18(m, 1H), 3,08(m, 2H), 2,729m, 1H), 2,56(m, 1H), 2,37(s, 3H), 1,91(m, 1H), 1,75(m, 2H), 1,41(m, 2H)		
192	carboxila	metila	(tetraidropiran-4-il)metila
	(400MHz, DMSO-d ₆); δ 11,35(br s, 1H), 6,67(s, 1H), 6,61(s, 1H), 6,09(s, 1H), 5,81(br s, 1H), 4,90(m, 1H), 3,64(m, 1H), 3,21(m, 1H), 3,05(m, 2H), 2,77~2,69(m, 2H), 2,28(s, 3H), s.23(m, 1H), 1,85(m, 2H), 1,65~1,58(m, 4H), 1,32(m, 2H)		
193	carboxila	metila	tetraidropiran-4-ila
	(400MHz, DMSO-d ₆); δ 11,88(br s, 1H), b7,09(s, 1H), 7,04(s, 1H), 6,74(s, 1H), 4,94(m, 1H), 3,98(m, 1H), 3,73(m, 1H), 3,47(m, 1H), 2,87~2,70(m, 2H), 2,51(s, 3H), 1,93(m, 2H), 1,76~1,56(m, 6H)		
194	MeO ₂ C-	metila	ciclopentila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10,66(br s, 1H), 6,82(s, 1H), 6,41(s, 1H), 6,17(s, 1H), 5,08(m, 1H), 4,01(m, 2H), 3,80(m, 1H), 3,67(m, 1H), 3,49(s, 3H), 3,20(dd, 1H), 2,85(dd, 1H), 2,65(dd, 1H), 2,02(m, 1H), 1,66~1,53(m, 4H), 1,45~1,33(m, 5H)		
195	carboxila	fenóxi	ciclopentila
	(400MHz, DMSO-d ₆ , sal de Na); δ 11,85(br s, 1H), 7,31(t, 2H), 7,01(t, 1H), 6,93(d, J=8Hz, 2H), 6,64(s, 1H), 6,48(d, J=4Hz, 1H), 6,39(s, 1H), 5,97(s, 1H), 4,93(m, 1H), 3,75(m, 1H), 3,55(t, 1H), 3,20(q, 1H), 2,62(dd, 1H), 2,15(q, 1H), 1,90(m, 2H), 1,72(m, 2H), 1,60(m, 4H)		
196	carboxila	metila	4,4-difluorocicloexil-1-ila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11,94 (brs, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,35 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,09-1,73 (m, 7H)		

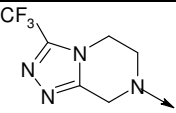
Exemplos de 197 a 222:

[001018] Os ésteres intermediários para a preparação dos compostos dos Exemplos 179, 185, 186, 192, 193, 195 e 196 e compostos de amina comercialmente obteníveis foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como no Exemplo 129, Preparação 50 e Exemplo 71 na ordem dando os compostos de Exemplos como mostrado na tabela a seguir.



Exemplo	R3	R2'	R1
	dados de RMN 1H		
197	(3S)-3-(amino)pirrolidin-1-ila	cloro	ciclopentila
	(400MHz, MeOD); δ 7,51(s, 1H), 7,28(s, 1H), 7,06(s, 1H), 4,27(m, 1H), 4,15(m, 1H), 3,95-3,8(m, 5H), 3,67(m, 3H), 3,44(dd, 1H), 2,70(m, 1H), 2,40-2,25(m, 3H), 2,10(m, 2H), 1,91(m, 4H), 1,71(m, 2H)		
198	(3S)-3-(dimetilaminofenil)etilaminopirrolidin-1-ila	cloro	ciclopentila
	(500Hz, CDCl ₃); δ 7,16(t, 1H), 6,89(s, 1H), 6,74(s, 1H), 6,61(m, 3H), 6,34(s, 1H), 4,64(m, 1H), 3,86(m, 1H), 3,66(m, 2H), 3,51(m, 2H), 3,45-3,25(br s, 2H), 3,25-3,05(br s, 2H), 3,03(t, 1H), 3,05-2,95(br s, 1H), 2,92(s, 6H), 2,38(br s, 1H), 2,05-1,85(m, 5H), 1,80-1,65(m, 4H), 1,58(m, 1H)		
199	1-(acetil)piperazin-4-ila	cloro	ciclopentila
	(500Hz, CDCl ₃); δ 10,17(br s, 1H), 7,00(s, 1H), 6,83(s, 1H), 6,43(s, 1H), 4,75(m, 1H), 3,83(m, 2H), 3,58(m, 1H), 3,56(dd, 1H), 3,48(m, 1H), 3,32(m, 1H), 3,25(m, 1H), 3,15(dd, 1H), 2,46(m, 2H), 2,36(m, 1H), 2,26(m, 2H), 2,20(m, 1H), 2,05(s, 3H), 2,04(m, 2H), 1,96(m, 1H), 1,80(m, 1H), 1,66(m, 3H), 1,48(m, 2H)		
200	1-(acetil)piperazin-4-ila	cloro	H
	(500Hz, DMSO); δ 11,70(br s, 1H), 10,41(s, 1H), 7,91(s, 1H), 7,78(d, 1H), 7,58(s, 1H), 7,46(s, 2H), 7,36(m, 3H), 7,09(t, 1H), 7,05(s, 1H), 6,97(d, 2H), 3,86(s, 2H), 2,90(br s, 2H)		
201	2-oxopiperazin-4-ila	metila	tetraidropiran-4-ila
	(500MHz, CDCl ₃); δ 11,05 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,71-4,67 (m, 1H), 4,03-4,01 (m, 2H), 3,62-3,47 (m, 4H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,15 (d, 2H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 4H), 2,42-2,36 (m, 3H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,84-1,81 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 2H)		
202	morfolin-4-ila	metila	tetraidropiran-4-ila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10,91(s, 1H), 6,85(s, 1H), 6,83(s, 1H), 6,28(s, 1H), 4,81(m, 1H), 3,96(m, 2H), 3,60~3,41(m, 7H), 3,17(, 1H), 2,40(m, 2H), 2,36(s, 3H), 2,29(m, 2H), 2,18(m, 2H), 2,04~1,79(m, 4H), 1,39(m, 2H)		
203	1-(hidroximetilcarbonil)piperazin-4-ila	fenóxi	ciclopentila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10,7 (1H, brs), 7,30-7,27 (2H, m), 7,04-6,97 (3H, m), 6,86 (1H, s), 6,62 (1H, d, J=2,0Hz), 6,28 (1H, d, J=2,5Hz), 4,87-4,80 (1H, m), 3,80-3,75 (1H, m), 3,59-3,55 (2H, m), 3,49-3,45 (1H, m), 3,18-3,08 (2H, m), 3,03-3,01 (1H, m), 2,47-2,38 (3H, m), 2,24-2,14 (3H, m), 2,05-1,88 (4H, m), 1,84-1,55 (8H, m), 1,49-1,39 (2H, m)		
204	piperazin-1-ila	fenóxi	ciclopentila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 7,40-7,36 (4H, m), 7,16-7,12 (1H, m), 7,04-7,02 (2H, m), 6,94 (1H, s), 4,20-4,15 (1H, m), 3,99-3,94 (1H, m), 3,91-3,80 (5H, m), 3,75-3,63 (6H, m), 3,58-3,48 (1H, m), 2,44-2,40 (2H, m), 2,09-2,07 (2H, m), 1,91-1,89 (4H, m), 1,71-1,69 (2H, m)		
205	1-BOC-piperazin-4-ila	fenóxi	ciclopentila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10,7(1H, s), 7,30-7,26 (2H, m), 7,03-6,98 (3H, m), 6,85 (1H, s), 6,62 (1H, d, J=2,0 Hz), 6,26 (1H, d, J=2,4 Hz), 4,82-4,77 (1H, m), 3,87 (1H, brs), 3,78-3,74 (1H, m), 3,59-3,54 (1H, m), 3,31 (4H, brs), 3,19-3,14 (1H, m), 2,48-2,35 (2H, m), 2,26 (1H, brs), 2,17 (1H, brs), 2,03-1,91 (4H, m), 1,84-1,75 (1H, m), 1,67-1,53 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,42-1,35 (1H, m)		
206		fenóxi	ciclopentila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10,9 (1H, brs), 7,32-7,28 (2H, m), 7,05-6,99 (3H, m), 6,90 (1H, s), 6,59 (1H, d, J=1,6 Hz), 6,29 (1H, d, J=2,0 Hz), 4,77-4,74 (1H, m), 4,06-3,99 (1H, m), 3,95-3,82 (4H, m), 3,62-3,57 (1H, m), 3,18-3,14 (1H, m), 2,87-2,80 (3H, m), 2,77-2,74 (1H, m), 2,00-1,98 (4H, m), 1,69 (2H, brs), 1,60-1,56 (6H, m)		

Exemplo	R3	R2'	R1
	dados de RMN 1H		
207	2-oxopiperazin-4-ila	fenóxi	ciclopentila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10,7 (1H, brs), 7,30-7,26 (2H, m), 7,03-7,00 (3H, m), 6,82 (1H, s), 6,60 (1H, d, J=2,0 Hz), 3,25 (1H, d, J=2,0 Hz), 4,74-4,71 (2H, m), 3,83 (1H, brs), 3,56-3,52 (1H, m), 3,50-3,26 (2H, m), 3,20-3,10 (2H, m), 2,68-2,61 (4H, m), 2,01-1,86 (4H, m), 1,73-1,58 (8H, m)		
208	1-[(tetraidrofuran-2-ila)carbonil]piperazin-4-ila	fenóxi	ciclopentila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10,67-10,58 (1H, m), 7,30-7,27 (2H, m), 7,04-6,98 (m, 3H), 6,85 (1H, d, J=1,2Hz), 6,62 (1H, d, J=2,0Hz), 6,27 (1H, brs), 4,84-4,78 (1H, m), 4,58-4,54 (m, 1H), 3,96-3,91 (1H, m), 3,87-3,71 (3H, m), 3,59-3,42 (3H, m), 3,19-3,14 (1H, m), 2,47-2,37 (2H, m), 2,33-2,16 (4H, m), 2,07-1,87 (6H, m), 1,83-1,75 (4H, m), 1,68-1,56 (1H, m), 1,49-1,40 (2H, m)		
209	1-(piridin-2-il)piperazin-4-ila	fenóxi	ciclopentila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10,3 (1H, s), 8,19-8,18 (1H, m), 7,49-7,45 (1H, m), 7,29-7,25 (2H, m), 7,03-6,98 (3H, m), 6,85 (1H, s), 6,64-6,60 (3H, m), 6,28 (1H, d, J=2,4 Hz), 4,82-4,78 (1H, m), 3,79 (1H, brs), 3,60-3,55 (1H, m), 3,49-3,45 (4H, m), 3,21-3,17 (1H, m), 2,55-2,41 (6H, m), 1,99 (3H, brs), 1,88-1,86 (1H, m), 1,70 (3H, brs), 1,61-1,47 (3H, m)		
210	1-(2-fluorofenil)piperazin-4-ila	fenóxi	ciclopentila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10,7 (1H, s), 7,29-7,25 (2H, m), 7,07-6,98 (5H, m), 6,95-6,88 (2H, m), 6,86 (1H, s), 6,23 (1H, d, J=1,6Hz), 6,28 (1H, d, J=1,6Hz), 4,88-4,81 (1H, m), 3,89 (1H, brs), 3,60-3,56 (1H, m), 3,23-3,18 (1H, m), 2,99 (4H, brs), 2,54-2,43 (5H, m), 2,04-1,94 (3H, m), 1,98-1,82 (2H, m), 1,68-1,37 (6H, m)		
211	1-(acetil)piperazin-4-ila	fenóxi	ciclopentila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10,6 (1H, s), 7,31-7,27 (2H, m), 7,04-6,98 (3H, m), 6,84 (1H, s), 6,60 (1H, d, J=2,0 Hz), 6,27 (1H, d, J=1,6 Hz), 4,77-4,72 (1H, m), 4,30 (1H, brs), 3,81 (1H, brs), 3,74 (1H, brs), 3,64-3,55 (2H, m), 3,41 (1H, brs), 3,17-3,10 (2H, m), 2,89 (1H, brs), 2,68-2,63 (3H, m), 2,56-2,48 (2H, m), 2,06 (3H, s), 2,03-1,90 (4H, m), 1,72 (2H, brs), 1,60-1,56 (4H, m)		
212	(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ila	metila	(tetraidropiran-4-il)metila
	(CDCl ₃ , 400MHz) δ 10,25 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,67-4,58 (m, 2H), 4,16-4,09 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,73- 3,68 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 2H), 3,11 (d, 2H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,15-2,07 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 3H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,42-1,36 (m, 2H), 1,14-1,08 (m, 2H), 0,86-0,81 (m, 2H), 0,73-0,68 (m, 2H)		
213	(3R)-3-(acetilamino)pirrolidin-1-ila	fenóxi	ciclopentila
	(500Hz, CDCl ₃); δ 11,45(br s, 1H), 8,14(br s, 1H), 6,90(s, 1H), 6,77(s, 1H), 6,37(s, 1H), 4,83(m, 1H), 4,66(m, 1H), 4,05(m, 1H), 3,91(m, 1H), 3,77(m, 1H), 3,62-3,52(m, 2H), 3,13(m, 1H), 3,08-3,00(m, 2H), 2,84(m, 1H), 2,43(m, 1H), 2,23(m, 1H), 2,05(m, 4H), 2,00(s, 3H), 1,80(m, 2H), 1,71(m, 2H), 1,63(m, 2H)		
214	4-(benzil)piperazin-1-ila	fenóxi	ciclopentila
	(500Hz, CDCl ₃); δ 7,32-7,24(m, 7H), 7,01(m, 3H), 6,77(s, 1H), 6,59(s, 1H), 6,29(s, 1H), 4,71(m, 1H), 3,87(m, 1H), 3,56(dd, 1H), 3,50(s, 2H), 3,08(dd, 1H), 2,80(br s, 8H), 2,60(br s, 2H), 2,11-1,99(m, 4H), 1,80(m, 2H), 1,71(m, 2H), 1,61(m, 2H)		
215	morfolin-4-ila	metila	(tetraidropiran-4-il)metila
	(500MHz, CDCl ₃); δ 11,13 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,60-3,46 (m, 5H), 3,35-3,30 (m, 2H), 3,19-3,17 (m, 1H), 3,01 (br, 2H), 2,38-2,36 (m, 7H), 2,14 (br, 2H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 2H)		
216	morfolin-4-ila	fenóxi	(tetraidropiran-4-il)metila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10,19 (brs, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,01(m, 3H), 6,84(d, 1H), 6,65(d, 1H), 6,27(d, 1H), 4,77(m, 1H), 3,93(m, 2H), 3,83(m, 1H), 3,63-3,55(m, 6H), 3,35(m, 6H), 3,19(m, 1H), 3,04(m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,34(m, 4H), 2,00(m, 1H), 1,83(m, 2H), 1,60(m, 2H), 1,30(m, 2H)		
217	2-oxopiperazin-4-ila	fenóxi	(tetraidropiran-4-il)metila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10,7 (brs, 1H), 7,28(m, 2H), 7,00(m, 3H), 6,85(brs, 1H), 6,81(d, 1H), 6,60(d, J= 1,6 Hz, 1H), 6,20(d, J=2,0 Hz, 1H), 5,03(m, 1H), 4,70(m, 1H), 3,98(m, 2H), 3,56(m, 1H), 3,49-3,36(m, 6H), 3,15-3,06(m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,71(m, 3H), 1,95-1,91(m, 3H), 1,72(m, 2H), 1,42(m, 2H).		

Exemplo	R3	R2'	R1
	dados de RMN 1H		
218	pirrolidin-1-ila	fenóxi	ciclopentila
	(500MHz, CDCl ₃); δ 7,31-7,27 (2H, m), 7,03-7,00 (1H, m), 6,96-6,94 (2H, m), 6,50 (1H, d, J=2,0Hz), 6,17 (1H, d, J=2,0Hz), 4,73-4,66 (1H, m), 3,86 (brs, 1H), 3,74-3,58 (2H, m), 3,46-3,37 (4, m), 3,23-3,19 (1H, m), 2,24-2,10 (6, m), 2,10-1,80 (2H, m), 1,70-1,65 (5H m)		
219	morfolin-4-ila	H	4,4-difluorocicloexil-1-ila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 9,67 (brs, 1H), 6,87(s, 1H), 6,82(s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,65(m, 6H), 3,55 (dd, J=8Hz, 1H), 3,51(m, 1H), 3,15(dd, J=8Hz, 1H), 2,52-2,29(m, 9H), 2,15-2,04(m, 4H), 1,96-1,90(m, 2H), 1,58-1,51(m, 2H)		
220		fenóxi	(tetraidropiran-4-il)metila
	(500MHz, CDCl ₃); δ 9,47(br s, 1H), 6,88(s, 1H), 6,47(s, 1H), 6,39(s, 1H), 5,87(br s, 1H), 4,12-4,00(m, 2H), 3,85(br s, 4H), 3,66(m, 1H), 3,58(t, 2H), 3,08(br s, 4H), 2,95(m, 1H), 2,85-2,70(m, 3H), 2,41(s, 3H), 2,10(m, 2H), 1,96(m, 2H), 1,60(m, 2H)		
221	2-oxopiperazin-4-ila	fenóxi	(tetraidropiran-4-il)metila
	(500MHz, CDCl ₃); δ 11,03(s, 1H), 8,19(br s, 1H), 6,82(s, 1H), 6,79(s, 1H), 6,31(s, 1H), 4,84-4,65(m, 3H), 4,24(m, 1H), 3,91(m, 2H), 3,82-3,55(m, 4H), 3,31(m, 2H), 3,19(m, 1H), 3,14(m, 2H), 2,95(m, 2H), 2,69(m, 1H), 2,20(m, 1H), 1,98(m, 1H), 1,81(d, 2H), 1,39(m, 2H)		
222	2-oxopiperazin-4-ila	fenóxi	4,4-difluorocicloexil-1-ila
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10,14 (brs, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,53 (dd, J=8Hz, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 4H), 2,78-2,65 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,28-2,04 (m, 4H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,73 (m, 2H)		

[001019] Os compostos de acordo com a presente invenção foram testados nos experimentos com enzimas e modelos animais nos Experimentos 1 e 2 a seguir para avaliar suas eficácias.

Experimento 1: Ensaio de atividade enzimática de glicoquinase

[001020] A glicoquinase conhecida como hexoquinase IV (isoforma 1 da GK humana, forma pancreática e isoforma 2 da GK humana, forma hepática) foi clonada em um vetor de expressão pET15 fx (Novagen Co.), transformada na cepa *E. coli* BL21 (DE3) (Invitrogen Co.), expressa, e purificada usando-se uma coluna de níquel. Em seguida, a glicoquinase obtida da diálise foi usada no ensaio a seguir.

[001021] Realizou-se ensaio de glicoquinase medindo-se a absorbância de acordo com a maneira convencional. Resumidamente, a glicoquinase converte a glicose de substrato a glicose-6-fosfato em determinadas condições, e glicose-6-fosfato desidrogenase converte irreversivelmente glicose-6-fosfato a gluconato-6-fosfato. Durante este procedimento forma-se NADH, e sua absorbância é medida para calcular a atividade enzimática.

[001022] Na medição da atividade enzimática, cada composto foi diluído em duas vezes, da concentração máxima à concentração mínima, e 2 μl de cada solução foram adicionados à placa UV de 96 poços (BD bioscience). Adicionou-se 60 μl da primeira mistura (concentrações finais de 25 mM de Hepes, 25 mM de KCl, 2 mM de MgCl_2 , 1 mM de DTT), e misturou-se cuidadosamente. Adicionou-se 38 μl da mistura de enzimas (concentrações finais de 1 mM de ATP, 1 mM de NAD, 5 mM de glicose, 0,85U de G6PDH, 37 nM de GK) (volume final de 100 μl), e a mistura foi reagida durante 10 min à temperatura ambiente. Mediu-se a absorbância do NADH a 340nm usando-se um espectrômetro UV (Molecular Device).

[001023] As capacidades de ativação de enzima dos compostos de acordo com a presente invenção são representadas como $\text{AC}_{1,5}$ (a concentração de composto à qual a atividade enzimática é incrementada em 1,5 vez, nM), que se situa na faixa de 0,001 μM a 30 μM ou menos, de preferência, de 0,001 μM a 10 μM , mais preferivelmente de 0,001 μM a 1 μM . As capacidades de ativação de enzima dos compostos representativos são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1

Composto de exemplo composto	$\text{AC}_{1,5}$ (nM)	Composto de exemplo	$\text{AC}_{1,5}$ (nM)	Composto de exemplo composto	$\text{AC}_{1,5}$ (nM)	Composto de exemplo composto	$\text{AC}_{1,5}$ (nM)
1	22	2	41	3	184	4	217
5	7	6	31	7	7	8	32
9	24	10	6	11	14	12	25
13	12	14	8	15	400	16	64
21	16	22	112	23	19	24	32
26	7	27	4	28	8	32	22
30	28	31	16	32	18	36	5
34	11	35	6	36	12	40	3
38	18	39	6	40	17	41	17
46	96	47	27	48	9	49	35
50	28	51	167	52	20	53	97
54	18	55	29	56	17	57	21
58	14	59	28	60	29	61	11
62	36	63	119	64	17	65	23
69	64	70	32	71	31	72	51
73	25	74	14	75	21	76	14
77	27	78	25	79	19	80	21
81	6	82	22	83	45	84	27

Composto de exemplo composto	AC _{1,5} (nM)	Composto de exemplo	AC _{1,5} (nM)	Composto de exemplo composto	AC _{1,5} (nM)	Composto de exemplo composto	AC _{1,5} (nM)
85	18	86	23	87	10	88	19
89	32	90	37	91	72	92	112
93	239	94	15	95	11	96	5
97	6	98	7	99	5	100	11
101	10	102	7	103	16	104	13
105	6	106	14	107	63	108	15
109	26	110	30	111	11	112	81
121	40	122	60	123	62	124	24
125	23	126	20	127	21	128	16
129	67	130	14	131	10	132	13
137	23	138	36	139	38	140	52
141	24	142	85	143	37	144	122
145	138	146	29	147	52	148	12
149	12	150	10	151	14	152	14
153	12	154	14	155	12	156	22
157	24	158	16	159	17	160	12
161	10	162	21	163	5	164	25
165	12	166	43	167	28	168	15
169	9	170	12	171	23	176	178
173	114	178	21	175	71	180	56

Experimento 2: Capacidades de redução da glicose sanguínea dos ativadores de glicoquinase após sua administração oral simples em camundongo C57BL/6 macho

[001024] Os ativadores de glicoquinase de acordo com a presente invenção foram administrados oralmente em uma dose simples na quantidade de 30 mg/kg de peso corporal a camundongos C57BL/6 machos durante 24 h. Os meios foram selecionados dependendo de suas solubilidades de água destilada, solução tamponadora de HCl pH 1,2, solução de água destilada metilcelulose a 0,5 %, 10 % de Gelucire/solução tampão de HCl pH 1,2 (1/1). Os ativadores de glicoquinase foram dissolvidos nos meios selecionados ao volume do meio de 0,1 ml/10 g de peso corporal com base no peso do corpo medido no dia do experimento.

[001025] A glicose sanguínea foi medida cortando-se a veia da cauda antes de 1 h (momento = -1) da medição da glicose no sangue, coletando-se o sangue da veia da cauda imediatamente antes da administração do ativador de glicoquinase (momento = 0), e 1, 2, 4, 8, 12, 24 h após a administração, carregando-se no glicômetro automático (Accu-Chek® Active, Roche,

E.U.A.), pingando-se 5 μl do sangue em uma almofada amarela da tira para glicose Accu-Chek® Active, e registrando-se o valor medido.

[001026] Camundongos envolvidos no experimento foram divididos em grupos (n=10, no caso do grupo meio n=4) no dia anterior ao experimento, de tal forma que cada grupo apresenta média uniforme e desvio padrão para glicose no sangue após 4 horas de jejum. Camundongos foram alimentados *ad libitum*.

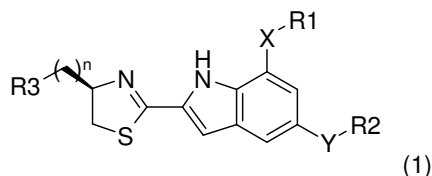
[001027] Área sob a curva (AUC, *area under the curve*) da área da glicose sanguínea, com relação ao controle de meio, foi calculada para 24 h após a administração dos ativadores de glicoquinase. A capacidades de redução de glicose no sangue, em % dos compostos representativos, com relação aos 100 % do controle de meio, foram mostradas na Tabela 2 a seguir.

Tabela 2

Composto de Exemplo	Capacidade hipoglicêmica (% de meio)	Meio
27	75 %	Água destilada
33	81 %	Água destilada
37	67 %	Água destilada
38	71 %	solução de água destilada metilcelulose a 0,5 %
42	57 %	Água destilada
52	62 %	Água destilada
54	52 %	Água destilada
61	54 %	Água destilada
96	81 %	Água destilada
99	72 %	Água destilada
158	66 %	Água destilada
159	63 %	Água destilada
164	73 %	Água destilada
167	64 %	Água destilada
174	51 %	Água destilada

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos indol, caracterizados pelo fato de que são da fórmula (1) a seguir:

Fórmula 1

em que

X representa NH,

n indica um número de 0 a 3,

Y representa uma ligação direta, $-(CH_2)_pO-$, $-(CH_2)_q-$, ou $-(CH_2)_qSO_2-$,

p indica um número de 0 a 2,

q indica um número de 1 a 3,

R1 representa C_3 - C_8 -cicloalquila não substituído ou substituído por oxo, ou representa heterociclila com de 3~10 membros que apresenta de 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre O, S, e N,

R2 representa nitro, halogênio, C_1 - C_6 -alquila ou trifluorometila, representa heterociclila ou heteroarila com de 5~12 membros, sendo que cada um destes apresenta de 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre N e O, ou representa arila com de 6~12 membros não substituído ou substituído por C_1 - C_6 -alquilsulfonila,

R3 representa $R^7-X-B-X'$ -,

B representa uma ligação direta, ou representa heteroarila ou heterociclila com de 3~10 membros, sendo que cada um destes é não substituído ou substituído por oxo, pode ser fundido, e apresenta de 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre N, O e S,

X e X', independentemente um do outro, representam uma ligação direta, ou são selecionados do grupo que consiste de $-CO-$, $-(CH_2)_q-$, -

NR₄C(O)-, -NR₄-, -OC(O)-, -O-, -(CH₂)_pC(O)-, -(CH₂)_pO-, -(CH₂)_pNR₄-, -C(O)NR₄- e -S(O)_r-, sendo que p e q são como definido acima, r indica um número de 0 a 2, e R₄ representa hidrogênio ou C₁-C₅-alquila,

R₇ representa hidrogênio, hidróxi, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alcóxi, halogênio-C₁-C₆-alquila ou C₃-C₆-cicloalquila, representa arila com de 6~12 membros, ou representa heterociclila ou heteroarila com de 4~8 membros, sendo que cada um destes apresenta de 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre N e O,

em que alquila, alcóxi, arila, cicloalquila, heterociclila e heteroarila podem ser substituídos, e os substituintes são um ou mais selecionados do grupo que consiste de hidróxi, halogênio, nitrila, amino, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino, C₁-C₆-alquila, halogênio-C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-alquilsulfonila, aril-C₁-C₆-alcóxi e oxo,

e seus isômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que:

X representa NH,

n indica um número de 0 a 3,

Y representa uma ligação direta, -(CH₂)_pO-, -(CH₂)_q-, ou -(CH₂)_qSO₂-,

p indica um número de 0 a 2,

q indica um número de 1 a 3,

R₁ representa C₃-C₇-cicloalquila não substituído ou substituído por oxo, ou representa heterociclila com de 4~8 membros que apresenta de 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre O, S, e N,

R₂ representa halogênio, C₁-C₆-alquila ou trifluorometila, representa heterociclila ou heteroarila com de 5~8 membros, sendo que cada um destes apresenta de 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre N e O, ou representa arila com de 6~10 membros não substituído ou substituído por C₁-

C₆-alquilsulfonila,

R3 representa R7-X-B-X'-,

B representa uma ligação direta, ou representa heteroarila ou heterociclila com de 4~10 membros, sendo que cada um destes é não substituído ou substituído por oxo, pode ser fundido, e apresenta de 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre N, O e S,

X e X', independentemente um do outro, representam uma ligação direta, ou são selecionados do grupo que consiste de -CO-, -(CH₂)_q-, -NR₄C(O)-, -NR₄-, -OC(O)-, -O-, -(CH₂)_pC(O)-, -C(O)NR₄- e -S(O)_r-, sendo que p e q são como definido acima, r indica um número de 0 a 2, e R4 representa hidrogênio ou C₁-C₅-alquila, e

R7 representa hidrogênio, hidróxi, C₁-C₆-alquila, halogênio-C₁-C₆-alquila ou C₃-C₆-cicloalquila, representa arila com de 6~12 membros, ou representa heterociclila ou heteroarila com de 4~8 membros, sendo que cada um destes apresenta de 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre N e O.

3. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que R1 é selecionado do grupo que consiste de ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, tetraidrofurano, tetraidropirano, tetraidrotiopirano e 4-oxo-cicloexila.

4. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que Y representa uma ligação direta, -O-, -(CH₂)O-, -(CH₂)- ou -(CH₂)SO₂-.

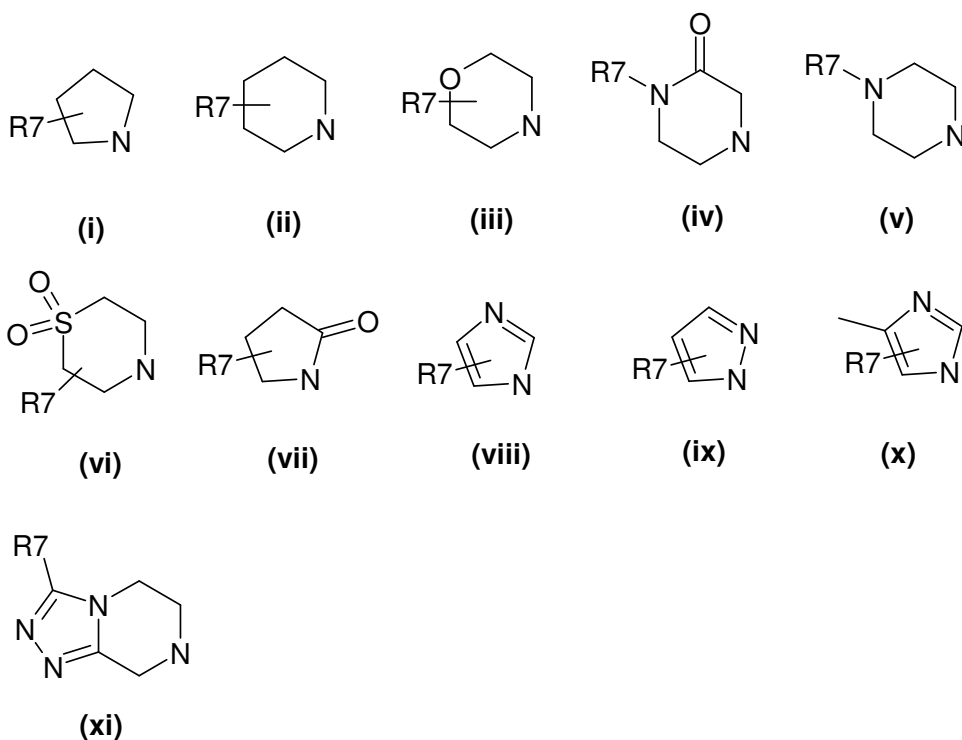
5. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que R2 representa halogênio, C₁-C₃-alquila ou trifluorometila, representa heterociclila ou heteroarila com de 5~6 membros, sendo que cada um destes apresenta de 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre N e O, ou representa arila com de 6~10 membros não substituído ou substituído por metanossulfonila.

6. Compostos de acordo com a reivindicação 5, caracterizados

pelo fato de que R2 é selecionado do grupo que consiste de fluoro, cloro, bromo, metila, etila, propila, fenila, metanossulfonilfenila, piridina, morfolina, 1,2-imidazol, 1,3-imidazol, pirrolidina e pirrol.

7. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que B representa uma ligação direta, representa pirazol, imidazol ou oxadiazol, sendo que cada um destes é não substituído ou substituído por C₁-C₆-alquila, ou representa heterociclila com de 5~9 membros que é não substituído ou substituído por oxo, pode ser fundido, e apresenta de 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre N, S e O.

8. Compostos de acordo com a reivindicação 7, caracterizados pelo fato de que B representa uma ligação direta, ou é selecionado das fórmulas de (i) a (xi) a seguir:



em que R7 é como definido na reivindicação 1 ou 2.

9. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que X' representa uma ligação direta, ou é selecionado do grupo que consiste de -CO-, -NR₄CO-, -SO₂- e -O-.

10. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que X representa uma ligação direta, ou é

selecionado do grupo que consiste de -C(O)NR₄-, -NR₄-, -OC(O)-, -NR₄C(O)-, -(CH₂)C(O)-, -S(O)₂- e -C(O)-.

11. Compostos de acordo com a reivindicação 10, caracterizados pelo fato de que X representa uma ligação direta, ou é selecionado do grupo que consiste de -C(O)NH-, -C(O)N(Me)-, -NH-, -N(Me)-, -OC(O)-, -N(Me)C(O)-, -(CH₂)C(O)-, -S(O)₂- e -C(O)-.

12. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que R₇ representa hidrogênio, hidróxi, C₁-C₆-alquila, halogênio-C₁-C₆-alquila ou C₄-C₆-cicloalquila, representa arila com de 6~10 membros não substituído ou substituído por halogênio, ou representa heterociclila ou heteroarila com de 5~6 membros, sendo que cada um destes apresenta de 1 a 4 heteroátomos selecionados dentre N e O.

13. Compostos de acordo com a reivindicação 12, caracterizados pelo fato de que R₇ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, hidróxi, metila, trifluorometila, etila, t-butila, cicloexila, pirrolidina, fenila, 2-fluorofenila, piperidina, piridina, 1,3-pirazina, 1,4-pirazina, furano, 1,2,3,4-tetrazol e tetraidrofurano.

14. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste de

[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol;

{(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;

[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol;

{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;

{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-tiopiran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;

[(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol;

{(R)-2-[5-bromo-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;

[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol;

{(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;

{(R)-2-[5-(piridin-3-ilóxi)-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;

{(R)-2-[5-morfolin-4-ilmetil-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;

[(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-pirazol-1-ilmetil-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol;

[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-imidazol-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol;

{(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(1H-pirrol-3-ilmetil)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-metanol;

[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-metanol;

[7-Ciclopentilamino-2-((R)-4-hidroximetil-4,5-diidro-tiazol-2-il)-1H-indol-5-il]-metanol;

metil éster do ácido [(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

ácido [(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

etil éster do ácido [(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-

diidro-1,3-tiazol-4-il]-etanol;

metil éster do ácido {(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

ácido {(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etanol;

ácido [(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

2-[(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-1,3-tiazol-4-il]-etanol;

ácido {(R)-2-[5-bromo-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

2-{(R)-2-[5-bromo-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etanol;

ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

etil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol;

ácido {(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

2-{(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etanol;

metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

etil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

metil éster do ácido {(R)-2-[5-metóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

ácido {(R)-2-[5-metóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-etóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-propóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

ácido {(R)-2-[5-fenóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

metil éster do ácido {(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

ácido {(R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(piridin-3-ilóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

metil éster do ácido {(R)-2-[5-(piridin-3-ilóxi)-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

ácido {(R)-2-[5-(piridin-3-ilóxi)-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

ácido {(R)-2-[5-metil-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

ácido {(R)-2-[5-metil-7-(4-oxo-cicloexilamino)-1H-indol-2-

il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

ácido { (R)-2-[7-ciclopentilamino-5-(4-metanossulfonil-fenóxi)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenoximetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenoximetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

metil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanol;

Ciclopentil-{ 5-metanossulfonilmetil-2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina;

1-(4-{ 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metanossulfonilmetil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil }-piperazin-1-il)-etanona;

2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-morfolin-4-il-etanona;

2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida;

2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-acetamida;

2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-metil-acetamida;

2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N,N-dimetil-acetamida;

2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona;

2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-etanona;

2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-etanona;

2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-piperidin-1-il-etanona;

2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-N-metil-acetamida;

2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-1-morfolin-4-il-etanona;

2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona;

2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida;

1-(4-Acetil-piperazin-1-il)-2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etanona;

2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-metil-acetamida;

2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-morfolin-4-il-etanona;

{5-cloro-2-[(R)-4-(2-dimetilamino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;

{5-cloro-2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;

{5-cloro-2-[(R)-4-(2-piperazin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;

1-(4-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-

diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;

(5-cloro-2-{(R)-4-[2-(4-etanossulfonil-piperazin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina;

1-(4-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-2-hidróxi-etanona;

(5-cloro-2-{(R)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina;

1-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperidin-4-ol;

(4-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-2-ona;

(5-cloro-2-{(R)-4-[2-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina;

{5-cloro-2-[(R)-4-(2-piperidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;

(5-cloro-2-{(R)-4-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina;

{5-Cloro-2-[(R)-4-(2-pirazol-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;

ácido (S)-1-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico;

{5-cloro-2-[(R)-4-(2-metanossulfonil-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;

etil éster do ácido 3-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-5-metil-3H-imidazol-4-carboxílico;

ácido 3-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-5-metil-3H-imidazol-4-carboxílico;

1-{2-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-pirrolidin-2-ona;

ácido 1-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperidino-3-carboxílico;

dimetilamida do ácido 1-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperidino-3-carboxílico;

t-butil éster do ácido [(S)-1-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-pirrolidin-3-il]-carbâmico;

(2-{(R)-4-[2-((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-5-cloro-1H-indol-7-il)-(tetraidro-piran-4-il)-amina;

N-[(S)-1-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-pirrolidin-3-il]-acetamida;

{5-cloro-2-[(R)-4-(2-piperazin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina;

1-[4-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-2-hidróxi-etanona;

1-[4-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-2-tetrazol-1-il-etanona;

1-[4-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-3,3,3-trifluoro-propan-1-ona;

[4-(2-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-furan-2-il-metanona;

(5-cloro-2-{(R)-4-[2-(2,3,5,6-tetraidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-(tetraidro-piran-4-il)-amina;

(5-cloro-2-{(R)-4-[2-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-(tetraidro-piran-4-il)-amina;

{2-[(R)-4-(2-amino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-fluoro-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;

1-(4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;

ciclopentil-{5-fluoro-2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina;

Ciclopentil-{2-[(R)-4-(2-dimetilamino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-fluoro-1H-indol-7-il}-amina;

Ciclopentil-{5-fluoro-2-[(R)-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina;

Ciclopentil-(2-{(R)-4-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-5-fluoro-1H-indol-7-il)-amina;

4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-2-ona;

1-(4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-2-hidróxi-etanona;

Ciclopentil-{5-fluoro-2-[(R)-4-(2-metanossulfonil-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina;

{2-[(R)-4-(2-dimetilamino-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-5-fluoro-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina;

{5-Fluoro-2-[(R)-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina;

{5-Fluoro-2-[(R)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina;

1-[4-(2-{(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil-piperazin-1-il)-etanona;

(2-{(R)-4-[2-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-5-fluoro-1H-indol-7-il)-(tetraidropiran-4-il)-amina;

(5-Fluoro-2-[(R)-4-(2-metanossulfonil-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il)-(tetraidro-piran-4-il)-amina;

4-(2-{(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-

2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-2-ona;

1-[4-(2-{(R)-2-[5-fluoro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-2-hidróxi-etanona;

1-(4-{2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-2-hidróxi-etanona;

2-Hidróxi-1-[4-(2-{(R)-2-[5-metóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-etil)-piperazin-1-il]-etanona;

etil éster do ácido 3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;

ácido 3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;

3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propan-1-ol;

ácido 3-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-propiônico;

3-{(R)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-propan-1-ol;

3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-propionamida;

3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-1-(4-metil-piperazin-1-il)-propan-1-ona;

1-(4-{3-[(R)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propil}-piperazin-1-il)-etanona;

{5-cloro-2-[(R)-4-(3-morfolin-4-il-propil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;

etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;

ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;

ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;

etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;

ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;

etil éster do ácido 3-[(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;

ácido 3-[(R)-2-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;

ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-metóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;

etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-etóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;

ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-etóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;

etil éster do ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-trifluorometóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;

ácido 3-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-trifluorometóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-propiônico;

etil éster do ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetóxi]-acético;

ácido [(R)-2-(7-ciclopentilamino-5-fluoro-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-ilmetóxi]-acético;

ácido [(S)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

ácido {(S)-2-[5-fenóxi-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

ácido {(S)-2-[5-cloro-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-

2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

ácido [(S)-2-(7-ciclobutilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

ácido {(S)-2-[5-metil-7-(tetraidro-furan-3-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

ácido {(S)-2-[5-metil-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-4,5-diidro-tiazol-4-il}-acético;

metil éster do ácido [(S)-2-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

ácido [(S)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;

(2-{(S)-4-[2-((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-5-cloro-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina;

(5-cloro-2-{(S)-4-[2-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina;

1-(4-{2-[(S)-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;

1-(4-{2-[(S)-2-(5-metil-7-(tetraidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;

{5-Metil-2-[(S)-4-(2-morfolin-4-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-(tetraidro-piran-4-il)-amina;

1-(4-{2-[(S)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-2-hidróxi-etanona;

ciclopentil-{5-fenóxi-2-[(S)-4-(2-piperazin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il}-amina;

t-butil éster do ácido 4-{2-[(S)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazina-1-carboxílico;

ciclopentil-(2-{(S)-4-[2-(3-metil-5,6-diidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-5-fenóxi-1H-

indol-7-il)-amina;

4-{2-[(S)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-2-ona;

(4-{2-[(S)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-(tetraidro-furan-2-il)-metanona;

ciclopentil-(5-fenóxi-2-{(S)-4-[2-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-1H-indol-7-il)-amina;

ciclopentil-[2-((S)-4-{2-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il)-5-fenóxi-1H-indol-7-il)-amina;

1-(4-{2-[(S)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-piperazin-1-il)-etanona;

N-((R)-1-{2-[(S)-2-(7-ciclopentilamino-5-fenóxi-1H-indol-2-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-etil}-pirrolidin-3-il)-acetamida;

(2-{(S)-4-[2-(4-benzil-piperazin-1-il)-etil]-4,5-diidro-tiazol-2-il}-5-fenóxi-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina; e

ciclopentil-{5-fenóxi-2-[(S)-4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5-diidro-tiazol-2-il]-1H-indol-7-il)-amina,

ou um isômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15. Composição farmacêutica para a ativação de glicoquinase, caracterizada pelo fato de que compreende os compostos de fórmula (1) como definidos na reivindicação 1, seus isômeros ou sais farmaceuticamente aceitáveis como um ingrediente ativo em conjunto com veículos farmaceuticamente aceitáveis.

16. Composição de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que é para a prevenção ou tratamento do diabetes, complicações do diabetes, doenças relacionadas com diabetes, ou obesidade.

17. Composição de acordo com a reivindicação 16 caracterizada pelo fato de que o diabetes é diabetes de tipo 1.

18. Composição de acordo com a reivindicação 16

caracterizada pelo fato de que o diabetes é diabetes de tipo 2.

19. Composição de acordo com a reivindicação 16 caracterizada pelo fato de que complicações do diabetes são doença neurogênica, hiperlipidemia, hipertensão, retinose, ou falha renal.

20. Composição de acordo com a reivindicação 15 caracterizada pelo fato de que é uma composição hipoglicêmica.