República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112017024481-0 B1

(22) Data do Depósito: 14/05/2016

(45) Data de Concessão: 17/11/2020

(54) Título: COMPOSTO INIBIDOR DE EBNA1, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DITO COMPOSTO E USOS TERAPÊUTICOS DO MESMO

(51) Int.Cl.: C07C 311/16; C07C 255/55.

(30) Prioridade Unionista: 14/05/2015 US 62/161,490.

(73) Titular(es): THE WISTAR INSTITUTE OF ANATOMY AND BIOLOGY.

(72) Inventor(es): TROY E. MESSICK; GARRY R. SMITH; ALLEN B. REITZ; PAUL M.LIEBERMAN; MARK E. MCDONNELL; YAN ZHANG; MARIANNE CARLSEN; SHUAI CHEN.

(86) Pedido PCT: PCT US2016032574 de 14/05/2016

(87) Publicação PCT: WO 2016/183534 de 17/11/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/11/2017

(57) Resumo: A presente invenção proporciona inibidores de EBNA1, e/ou composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, que são úteis para o tratamento de doenças causadas pela atividade de EBNA-1, tais como, mas não limitado a, o câncer, mononucleose infecciosa, síndrome da fadiga crônica, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico e/ou artrite reumatoide. A presente invenção proporciona ainda inibidores de EBNA1 e/ou composições farmacêuticas que compreendem os mesmos, que são úteis para o tratamento de doenças causadas pela infecção latente por vírus Epstein-Barr (EBV) e/ou infecção lítica por EBV.

“COMPOSTO INIBIDOR DE EBNA1, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DITO COMPOSTO E USOS TERAPÊUTICOS DO MESMO”

REFERÊNCIA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001]Este pedido reivindica a prioridade, sob o Código 35 USC § 119 (e), do Pedido Provisório US No. 62/161,490, depositado em 14 de maio de 2015; cujo pedido é incorporado aqui na sua totalidade por referência.

DECLARAÇÃO RELATIVA À PESQUISA PATROCINADA PELO GOVERNO

[002]Esta invenção foi realizada com subsídio federal sob os números de concessão 5R43AI079928 e 2R44AI09658803, concedidos pelo *National Institutes of Health*, e número de concessão 1R21NS063906, concedido pelo *National Institutes of Health*. O governo possui certos direitos na invenção.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[003]O EBV é um herpesvírus gama humano que infecta mais de 90% da população adulta em todo o mundo. Junto com cofatores conhecidos e desconhecidos, especialmente a imunossupressão, a infecção pelo EBV constitui um alto risco carcinogênico. O EBV foi classificado pela Organização Mundial da Saúde como um carcinogênico humano de classe I devido à sua associação causal com o linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo, cerca de 50% de todo o linfoma de Hodgkin, carcinoma gástrico, linfoma angiocêntrico de células T/NK e distúrbios linfoproliferativos de indivíduos imunossuprimidos. O EBV é responsável por cerca de 1% de todos os cânceres humanos em todo o mundo. O potencial oncogênico do EBV é facilmente demonstrado *in vitro* pela sua capacidade de imortalizar linfócitos B primários em cultura e, *in vivo,* pela sua capacidade de fazer com que células B infectadas se transformem em linfomas linfoblásticos agressivos em hospedeiros imunocomprometidos.

[004]O EBV, tal como outros herpesvírus, tem um ciclo de replicação latente e lítico. Enquanto o ciclo lítico do EBV é essencial para a transmissão viral e aumento do risco de malignidade associada ao EBV, é a infecção viral latente que é oncogênica.

O vírus latente expressa um conjunto limitado de genes virais que estimulam a proliferação celular e a sobrevivência. Os inibidores de DNA polimerase de herpesvírus disponíveis clinicamente, incluindo variantes do Aciclovir (por exemplo, o ganciclovir) e ácido fosfonoacético (por exemplo, foscarnet), possuem pelo menos uma atividade inibidora parcial contra a replicação lítica do EBV. No entanto, nenhum dos antivirais disponíveis contra herpesvírus são eficazes em bloquear o vírus de progredir para uma infecção latente ou eliminar a infecção latente. As infecções primárias com EBV podem desencadear uma resposta imune robusta, às vezes debilitante, referida como mononucleose infecciosa (MI). Apesar desta reação imune robusta, o vírus estabelece infecção latente em linfócitos B, onde o vírus pode residir nas células B de memória de longa duração. Em algumas circunstâncias, a infecção também pode ser estabelecida em linfócitos T e células epiteliais. Durante a latência, o vírus não produz partículas infecciosas e a expressão do gene viral é limitada a um subconjunto de transcrições com funções de transformação do crescimento e antiapoptóticas que contribuem para a carcinogênese do EBV. Assim, nenhum medicamento antiviral ou resposta imunológica existente pode bloquear o estabelecimento da infecção latente pelo EBV, que tem o potencial de levar a transformação do crescimento oncogênico das células linfoides e epiteliais.

[005]Numerosos estudos demonstraram que o Antígeno Nuclear de Epstein-Barr 1 (EBNA1) é um alvo ideal para a eliminação da infecção latente e do tratamento da doença associada ao EBV. Em um aspecto, o EBNA1 é expresso em todos os tumores EBV-positivos. Em outro aspecto, o EBNA-1 é necessário para a imortalização de linfócitos B primários e para a manutenção estável do genoma do EBV em células infectadas de forma latente. Ainda em outro aspecto, a alteração genética de EBNA1 bloqueia a capacidade do EBV de imortalizar os linfócitos B humanos primários e provocar a perda de viabilidade celular em linhagens celulares EBV-positivas previamente estabelecidas. Ainda em outro aspecto, a alteração

bioquímica do dobramento de EBNA1 bloqueia o estabelecimento da infecção latente pelo EBV. Os inibidores de HSP90 provocam a morte seletiva de linfócitos B EBV+ e bloqueia a formação de linfoma em modelos murinos. Ainda em outro aspecto, o EBNA1 é uma oncoproteína viral não celular que está funcional e estruturalmente bem caracterizada. A estrutura tridimensional de EBNA1, ligada à sua sequência de DNA cognata, foi demonstrada pela cristalografia de raios X. A análise do domínio de ligação ao DNA revela que a proteína EBNA1 é suscetível a fármacos, com vários bolsos profundos e canais dentro do domínio de ligação ao DNA, em que se espera que haja alteração da ligação ao DNA quando ligado a pequenas moléculas. Ainda em outro aspecto, direcionar uma proteína não-própria codificada por vírus à inibição, reduz o risco potencial da toxicidade inerente. O EBNA1 possui uma dobra estrutural única que é distinta de todas as proteínas celulares de ligação e replicação de DNA conhecidas. Ainda em outro aspecto, a função de ligação ao DNA do EBNA1 é essencial para todas as funções conhecidas de EBNA1, incluindo a manutenção do genoma, replicação do DNA, regulação da transcrição e sobrevivência das células hospedeiras. Estes estudos demonstram que o domínio de ligação ao DNA de EBNA1 é um alvo válido para a inibição da infecção latente pelo EBV e tratamento de neoplasias associadas ao EBV.

[006]O EBV desempenha um papel causal na tumorigênese para uma série de cânceres, incluindo o carcinoma nasofaríngeo, carcinomas gástricos, linfoma não-Hodgkin (linfoma anaplásico de células grandes, linfoma angioimunoblástico de células T, linfoma hepatoesplênico de células T, linfoma de células B, linfoma de Burkitt, reticuloendoteliose, reticulose, microglioma, linfoma difuso de grandes células B, linfoma extranodal de células T/NK, linfoma angiocêntrico, linfoma folicular, linfoma imunoblástico, linfoma do tecido linfático associado à mucosa, leucemia linfocítica crônica de linfócitos B, linfoma de células do manto, linfoma mediastinal de grandes células B, linfoma linfoplasmocítico, linfoma de células B da zona marginal nodal,

linfoma esplênico de zona marginal, linfoma intravascular de grandes células B, linfoma primário de efusão, granulomatose linfomatoide, linfadenopatia angioimunoblástica, leiomiossarcomas, doença linfoproliferativa ligada ao X, distúrbios linfoproliferativos pós-transplante, linfoma de Hodgkin e câncer de mama. Um inibidor de EBNA1 alteraria a prática clínica atual e seria valioso para o tratamento terapêutico de doenças associadas ao EBV. Atualmente, análogos de nucleosídeos (aciclovir, ganciclovir, foscarnet) podem ser utilizados para infecção lítica pelo EBV e patologias relacionadas à infecção por EBV. No entanto, estes fármacos antivirais gerais não são específicos para a infecção lítica pelo EBV e apresentam o risco de efeitos adversos graves.

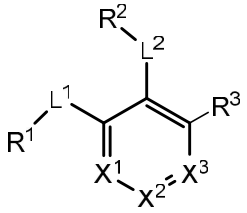
[007]A infecção por EBV e EBNA1 tem sido relacionada também à mononucleose infecciosa, síndrome de fadiga crônica (SFC), esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. O tratamento com compostos que previnem a infecção por EBV e/ou previnem a infecção lítica pelo EBV e/ou previnem a infecção latente pelo EBV e/ou inibem o EBNA1, proporcionaria um alívio terapêutico para pacientes que sofrem destas doenças. Até o momento, no entanto, não existem tratamentos específicos efetivos para a infecção lítica pelo EBV e/ou para as patologias relacionadas à infecção lítica pelo EBV. Além disso, até o momento, não existem tratamentos efetivos para infecção latente pelo EBV e/ou para as patologias relacionadas à infecção latente pelo EBV. Além disso, não existem tratamentos efetivos para o tratamento de doenças associadas ao EBNA1.

[008]Existe uma longa necessidade de novos compostos e métodos que utilizem os mesmos, os quais são úteis para a infecção por EBNA1 e/ou doenças associadas ao EBNA1. Tais tratamentos devem ser úteis para o tratamento de pacientes afligidos por doenças e condições associadas à infecção por EBV, e/ou indivíduos que são refratários aos tratamentos atuais para a mononucleose infecciosa,

síndrome da fadiga crônica, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico e/ou artrite reumatoide. A presente invenção aborda essas necessidades.

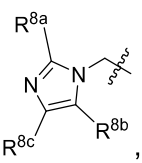
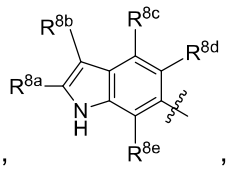
BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

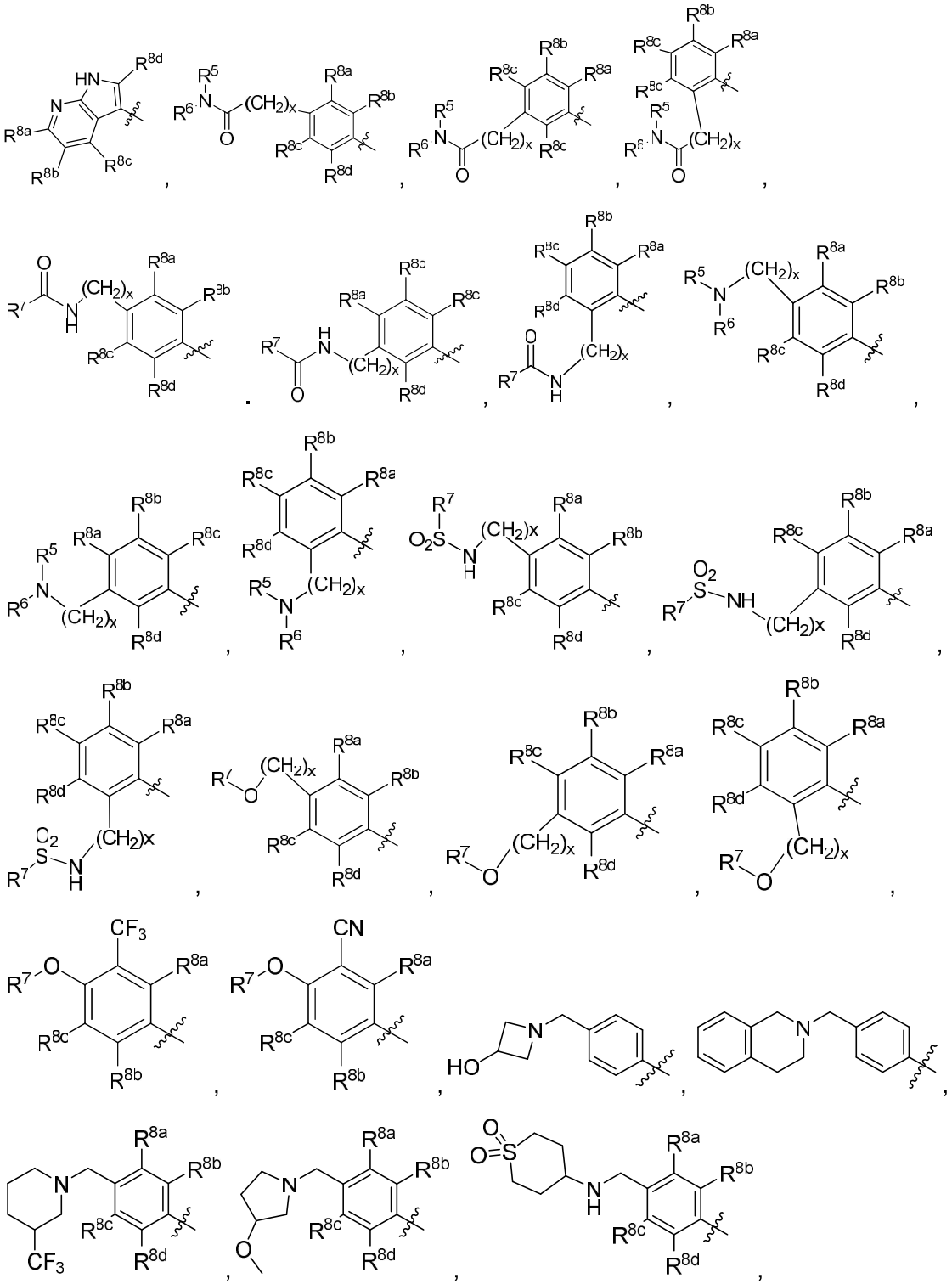
[009]A invenção proporciona um composto de fórmula (I), ou um enantiômero, diastereômero, tautômero, sal e/ou solvato do mesmo. A invenção proporciona ainda uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto da invenção e pelo menos um carreador farmaceuticamente aceitável. A invenção proporciona ainda um método para tratar e/ou prevenir uma doença ou distúrbio causado pela atividade de EBNA-1 em um indivíduo. A invenção proporciona ainda um método para tratar e/ou prevenir a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), e/ou uma doença ou distúrbio associada à infecção por EBV, em um indivíduo. A invenção proporciona ainda um método para tratar e/ou prevenir a infecção lítica e/ou latente pelo EBV em um indivíduo. A invenção proporciona ainda um método de produção dos compostos da invenção.

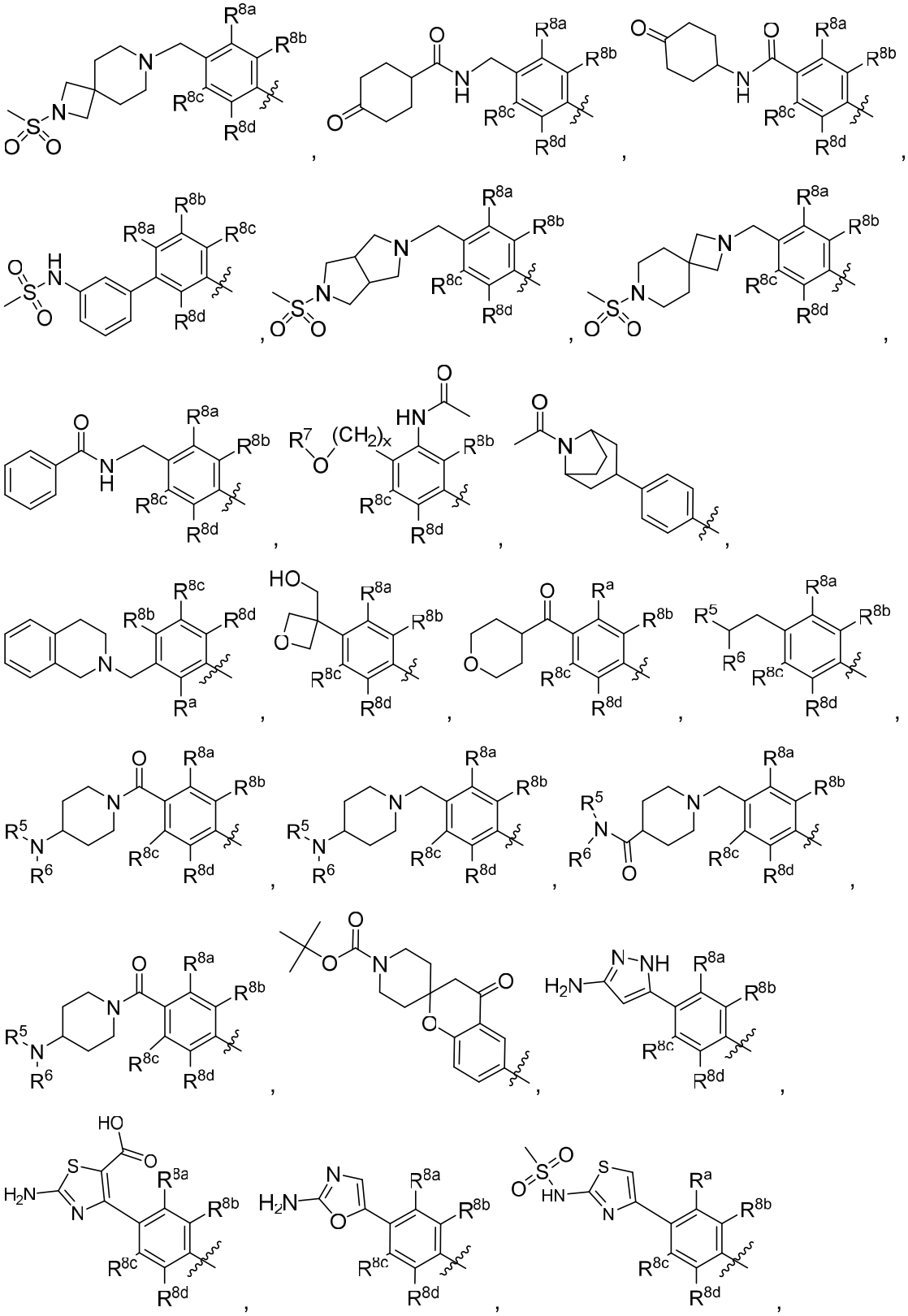


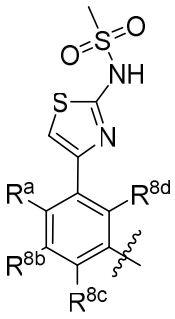
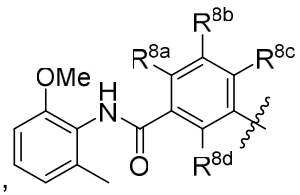
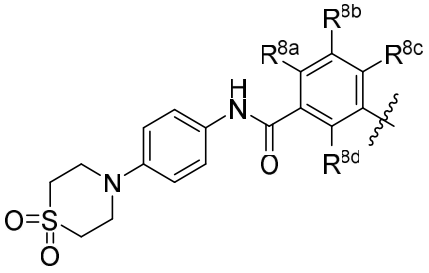
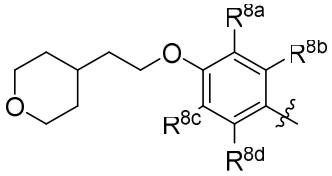
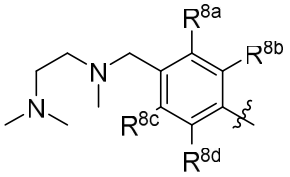
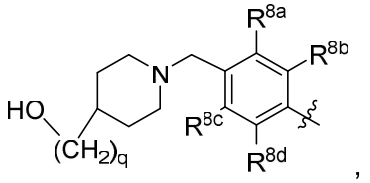
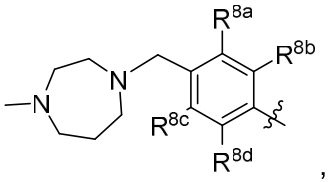
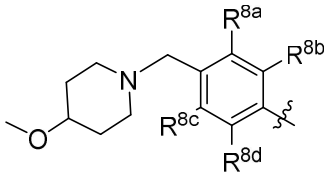
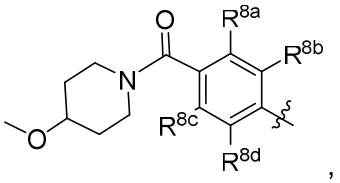
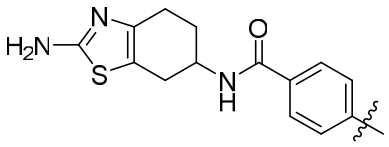
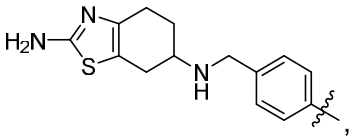
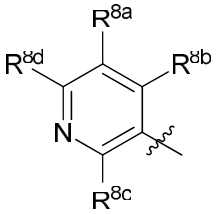
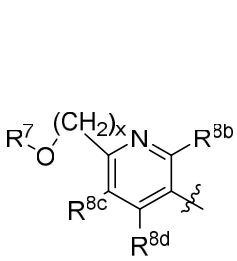
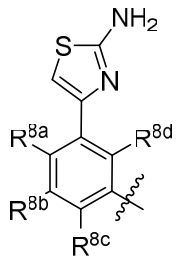
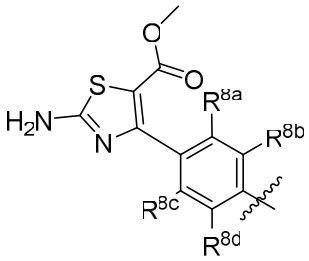
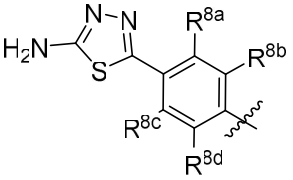
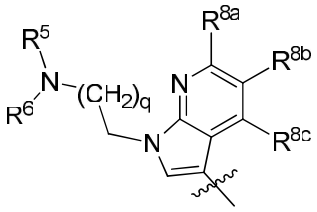
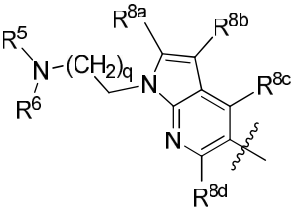
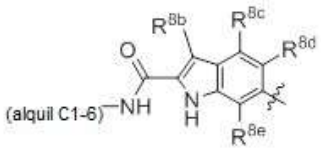
(I)

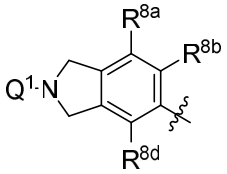
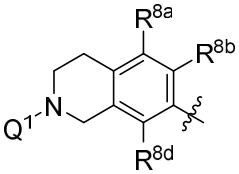
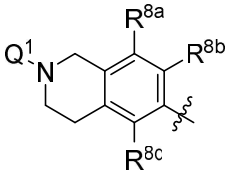
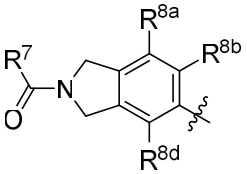
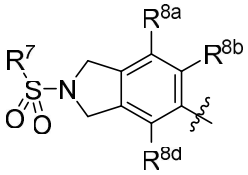
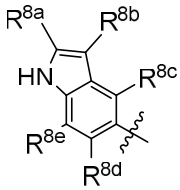
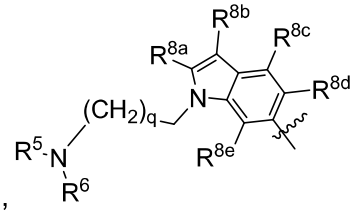
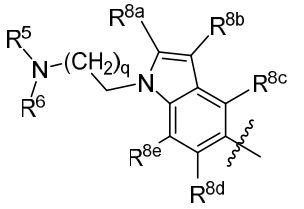
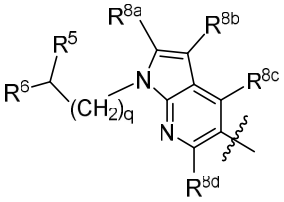
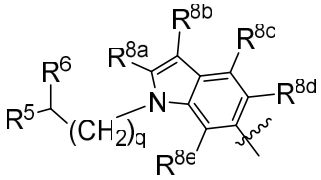
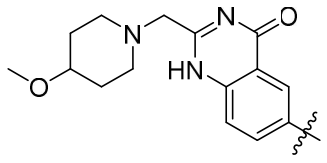
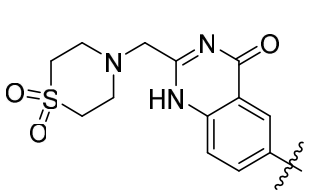
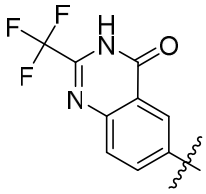
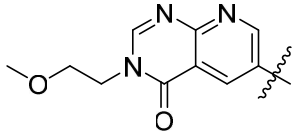
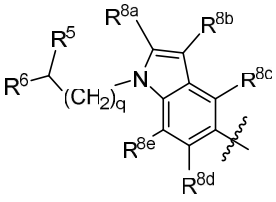
[010]Em certas formas de realização, o composto é , em que: X^1 é selecionado a partir do grupo constituído por CR^{4a} e N; X^2 é selecionado a partir do grupo constituído por CR^{4b} e N; X^3 é selecionado a partir do grupo constituído por CR^{4c} e N;

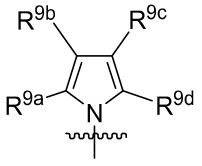
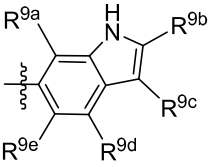
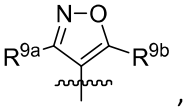
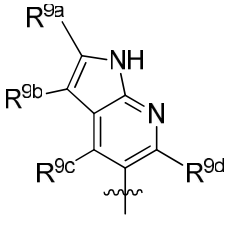
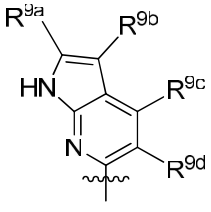
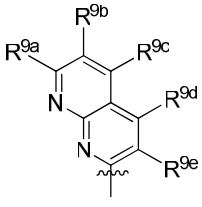
R^1 é selecionado a partir do grupo constituído por  ,  ,

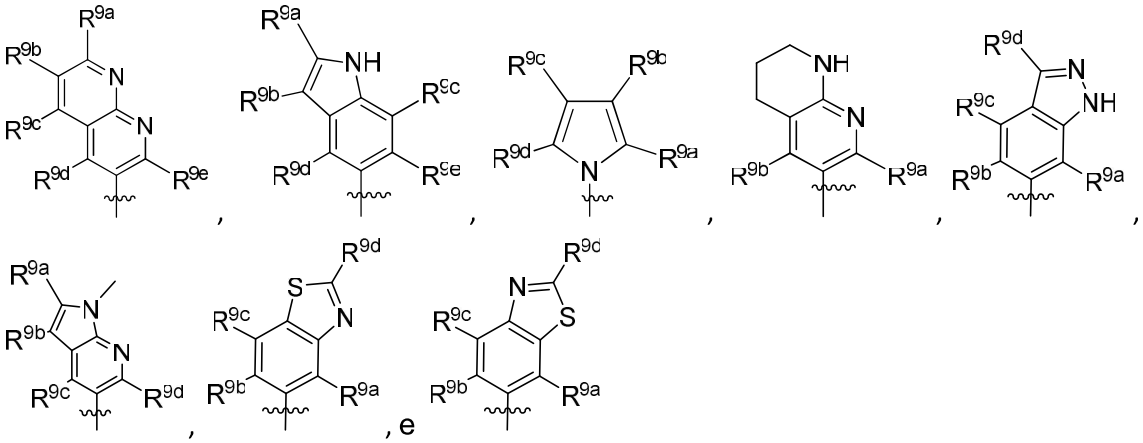





,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, e

;

R^2 é selecionado a partir do grupo constituído por  ,

,

,

,

,

,



R^3 é selecionado a partir do grupo constituído por $-CO_2R^{4d}$, $-C(=O)NH-S(=O)_2NR^5R^6$, $-S(=O)_2NHC(=O)R^7$, $-NHS(=O)_2R^7$, e 1H-tetrazol-5-il;

cada R^{4a}, R^{4b} e R^{4c} é selecionado independentemente a partir do grupo constituído por F, Cl, Br, I e H;

R^{4d} é selecionado a partir do grupo constituído por H, alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído, e alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído;

R^5 é selecionado a partir do grupo constituído por H, alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído, e alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído;

R^6 é selecionado a partir do grupo constituído por H, alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído, e alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído; ou R^5 e R^6 são unidos com os átomos aos quais estão ligados para formar um anel de 3, 4, 5 ou 6 membros contendo, opcionalmente, uma unidade selecionada a partir do grupo constituído por oxigênio, enxofre, SO, SO_2, CF_2, NH, N (alquil C_{1-6}), N (alquil C_{3-7} ramificado), N(cicloalquil C_{3-6}), N(heteroaril), NCO(alquil C_{1-6}), NCO(alquil C_{1-6} ramificado), NCO(cicloalquil C_{3-6}), NCO_2 (alquil C_{1-6}), NCO_2 (alquil C_{1-6} ramificado), NCO_2 (cicloalquil C_{3-6}), NCON (alquil C_{1-6})$_2$, SO_2NH_2, NSO_2 (alquil C_{1-6}), NSO_2 (alquil C_{3-6} ramificado), NSO_2 (cicloalquil C_{3-6}), e NSO_2 aril;

R^7 é selecionado a partir do grupo constituído por H, alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído, alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído, haloalquil

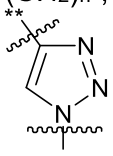
C_{1-6}, fenil opcionalmente substituído, piridil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, e -CH(R^5) (R^6);

cada R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} e R^{8e} é selecionado independentemente a partir do grupo constituído por H, halogênio, hidroxila, CN, alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído, alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído, e alcoxi C_{1-6};

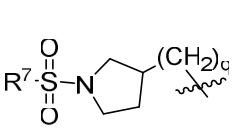
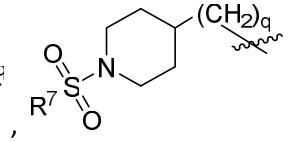
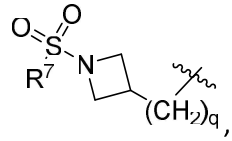
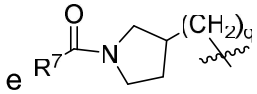
cada R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é selecionado independentemente a partir do grupo constituído por H, halogênio, alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído, alcoxi C_{1-6}, e alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído;

cada R^{10a} e R^{10b} é selecionado independentemente a partir do grupo constituído por H, alquil C_{1-6} linear, e alquil C_{1-6} ramificado opcionalmente substituído;

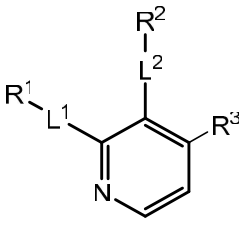
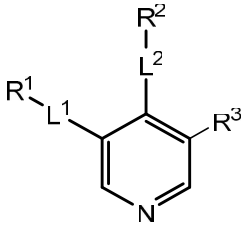
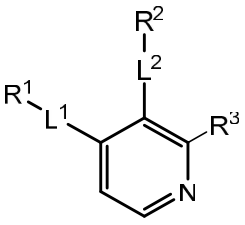
L^1 é selecionado a partir do grupo constituído por -C≡C-, -CH=CH- e -$(CH_2)_n$-;

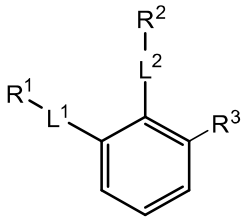
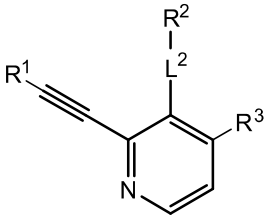
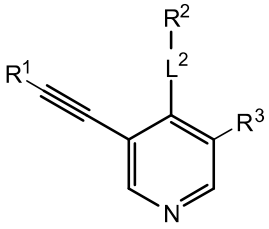
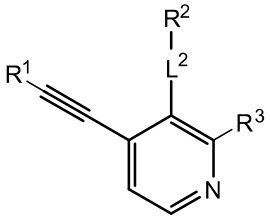
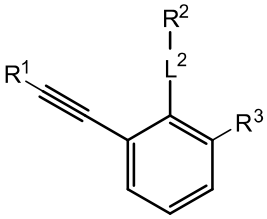
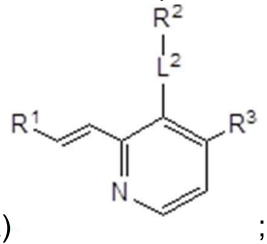
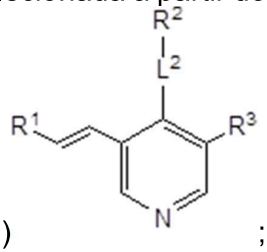
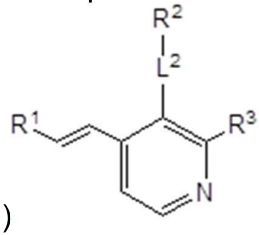
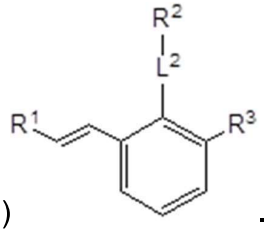
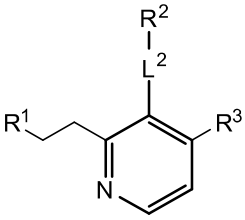
L^2 é selecionado a partir de um grupo constituído por NH, $(CH_2)_m$, e 

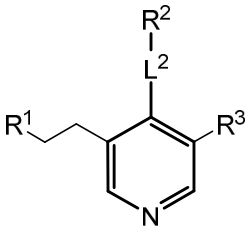
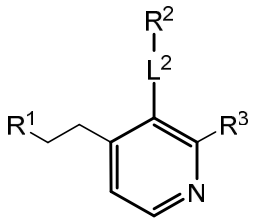
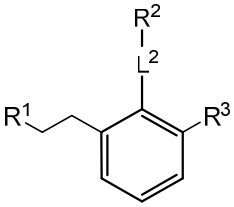
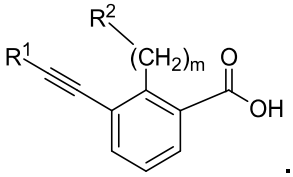
em que "**" indica o ponto de ligação para R^2;

Q^1 é selecionado a partir de um grupo constituído por benzil opcionalmente substituído, -COR^7, -SO_2 R^7,  ,  ,  , e  ;

n é 0, 1, 2 ou 3; m é 0, 1, 2 ou 3; q é 1, 2, 3 ou 4; e x é 0, 1, 2 ou 3.

[011]Em certas formas de realização, o composto é pelo menos um composto de fórmula selecionada a partir do grupo constituído pela fórmula (II)  ; fórmula (III)  ; fórmula (IV)  ; e

fórmula (V)  . Em certas formas de realização, o composto é pelo menos um composto de fórmula selecionada a partir do grupo constituído pela fórmula (VI)  ; fórmula (VII)  ; fórmula (VIII)  ; e a fórmula (IX)  . Em certas formas de realização, o composto é pelo menos um composto de fórmula selecionada a partir do grupo constituído pela fórmula (X)  ; fórmula (XI)  ; fórmula (XII)  ; e fórmula (XIII)  . Em certas formas de realização, o composto é pelo menos um composto de fórmula selecionada a partir do grupo constituído pela fórmula (XIV)  ; fórmula (XV)


; fórmula (XVI) 
; e fórmula (XVII) 
. Em certas formas de realização, o composto é um composto de fórmula (XVIII) 
.

[012]Em certas formas de realização, R^1 é selecionado é pelo menos um selecionado a partir do grupo constituído por 4-acetamidofenil; 4-(aminometil)fenil; 4-aminofenil; 4-{8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il}fenil; 3-carbamoil- 5-metoxifenil; 4-{[(2-carboxifenil)formamido]metil}fenil; 4-{[(4-carboxifenil)formamido]metil}fenil; 4-(3-cloro-4-fluorbenzenesulfonamido)fenil; 2,4-difluorfenil; 4-[(4,4-difluorpiperidin-1-il)metil]fenil; 4-{[2-(dimetilamino)etil]carbamoil}fenil; 4-({[2-(dimetilamino)etil](metil)amino}metil)fenil; 1-[2-(dimetilamino)etil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il; 1-[3-(dimetilamino) propil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il; 4-[(dimetilamino)metil]fenil; 4-[(1,1-dioxo- 1λ^6-tian-4-il)oxi]fenil; 4-[(1,1-dioxo- 1λ^6-tiomorfolin-4-il)metil]fenil; 4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil; 4-fluor- 3-(oxan-4-iloxi)fenil; 4-fluorfenil; 4-{[(2-fluorfenil)formamido]metil}fenil; 4-[(3-hidroxiazetidin-1-il)metil]fenil; 4-{[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]metil}fenil; 4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil; 4-metanosulfonamidofenil; 3-(3-metanosulfonamidofenil)fenil; 4-(4-metoxibenzenossulfonamido)fenil; 4-{[(2-metoxietil)(metil)amino]metil}fenil; 4-[(2-metoxietil)(metil)carbamoil]fenil; 4-metoxifenil; 4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil; 4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenil; 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil; 2-metil- 4-oxo- 3,4-diidroquinazolin-7-il; 3-(morfolin-4-ilmetil)fenil; 4-(morfolin- 4-ilmetil)fenil; 1-[2-

(morfolin-4-il)etil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il; 1-[3-(morfolin-4-il)propil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il; 1-[2-(morfolin-4-il)etil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il; 1-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il; 1,8-naftiridin-2-il; 4-(oxan- 4-ilmetoxi)fenil; 4-[2-(oxan-4-il)etoxi]fenil; 4-(oxan- 4-iloxi)fenil; 4-(oxan- 4-iloxi) -3-(trifluormetil)fenil; 4-oxo- 3,4-diidroquinazolin-7-il; fenil 4-[(fenilformamido)metil]fenil; 4-(piperazina- 1-carbonil)fenil; 4-(piridina- 3-amido)fenil; 2-(5,6,7,8-tetrahidro- 1,8-naftiridin-3-il; e 4-(tiofeno- 2-sulfonamido)fenil.

[013]Em certas formas de realização, R^2 é selecionado a partir do grupo constituído por 1,3-benzotiazol-5-il; 5-fluor-indol-6-il; 7-fluor-indol-6-il; indol-6-il; 2-metil-1,3-benzotiazol-5-il; 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il; 1,8-naftiridin-2-il; 1,8-naftiridin-3-il; e 1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-il.

[014]Em certas formas de realização, o composto é pelo menos um selecionado do grupo constituído por: ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(2-morfolin-4-il -etil)-1H-indol-6-iletinil]-benzoico; ácido 3-[3-acetilamino-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[4-(8-acetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-iletinil]-benzoico;
ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(2-morfolin-4-il -etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-benzoico; ácido 3-{2-[3-(3,3-dimetil-2-oxoazetidin-1-il)fenil]etinil}-2-(1H-pirrol-1-il)benzoico; ácido 3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(2-morfolin-4-il -etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-iletinil]-benzoico; ácido 3-[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-{1-[2-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-etil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il-etinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-

(2-morfolin-4-il -etil)-1H-indol-5-iletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-5-iletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-6-iletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-iletinil)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-indol-5-iletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-1H-indol-5-iletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-benzoico; ácido 3-[1-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-{1-[2-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-etil]-1H-indol-5-il-etinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-{1-[2-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-etil]-1H-indol-6-il-etinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-{1-[3-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il-etinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-{1-[3-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-propil]-1H-indol-6-il-etinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-iloximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4isopropoximetil-feniletinil)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(1-oxo-hexahidro-1λ4-tiopiran-4-iloxi)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-6-iletinil)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[3-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-6-iletinil]-benzoico; ácido 3-[3-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-ilmetil)-1H-indol-6-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(2-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-6-iletinil)-benzoico; ácido 3-[2-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-ilmetil)-1H-indol-6-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[1-(4-etoxi-2-metil-butil)-6-fluor-1H-indol-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[7-fluor-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-indol-6-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[1-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ6-tiopiran-4-ilmetil)-7-fluor-1H-indol-6-iletinil]-2-(1H-indol-il)-benzoico; ácido 3-[1-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ6-tiopiran-4-

ilmetil)-6-fluor-1H-indol-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-(7-fluor-3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-6-iletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-(6-fluor-3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-5-iletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-((4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 3-((3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-(oxazol-5-il)fenil)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-(6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-il)fenil)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((3-metoxi-4-(morfolinometil)fenil)etinil)benzoico; ácido 3-((3-hidroxi-4-(morfolino-4-carbonil)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[3-metoxi-4-(4-morfolin-4-il -piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 3-((4-((4,4-difluorpiperidin-1-il)metil)-3-metoxifenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 3-((4-((4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)metil)-3-metoxifenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 3-((3-hidroxi-4-(4-morfolinopiperidina-1-carbonil)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 3-((4-(4,4-difluorpiperidina-1-carbonil)-3-hidroxifenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenil)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-((1-((trifluormetil)sulfonil)piperidin-4-il)metil)fenil)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-((1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenil)etinil)benzoico; ácido 3-((4-((1-acetilpiperidin-4-il)metil)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 3-((2-acetilisoindolin-5-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(isopropilsulfonil)isoindolin-5-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metil)-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico; ácido 3-((2-((1-acetilpirrolidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(3-(metilsulfonamido) benzil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(3-(metilsulfonamido) benzil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)isoindolin-5-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)isoindolin-5-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metil)isoindolin-5-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)metil)isoindolin-5-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)isoindolin-5-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(isopropilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-propionil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(isopropilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico; ácido 3-((2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-propionil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico; ácido 3-[4-(4-ciano-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[4-(3-ciano-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[4-(3-carbamoil-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-trifluormetil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-trifluormetil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metoxi-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 3-[4-(4-carbamoil-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-

6-il)-3-[4-(3-metoxi-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-fenoximetil-feniletinil)-benzoico; ácido 3-[4-(2-fluor-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(piridin-3-iloximetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 3-[4-(3-cloro-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[4-(3,4-dicloro-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2-trifluormetil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 3-[4-(2-ciano-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(pirimidin-5-iloximetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2-metanossulfonil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-metanossulfonil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[3-(3-metanosulfonamidofenil)fenil]etinil}benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[6-(oxan-4-iloxi)piridin-3-il]etinil}benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[2-(propilcarbamoil)-1H-indol-6-il]etinil}benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilmetil)fenil]etinil}benzoico; ácido 3-{2-[3-ciano-4-(oxan-4-iloxi)fenil]etinil}-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 3-[2-(3-{[4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il]metil}fenil)etinil]-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 3-(2-{4-[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]fenil}etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 3-{2-[3-(5-amino-1H-pirazol-3-il)fenil]etinil}-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]etinil}benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[4-(oxano-4-carbonil)fenil]etinil}benzoico; ácido 2-(7-fluor-1H-indol-6-il)-3-feniletinil-benzoico; ácido 2-benzotiazol-6-il-3-feniletinil-benzoico; ácido 2-benzotiazol-5-il-3-feniletinil-benzoico; ácido 2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-3-feniletinil-benzoico; ácido 2-(5-fluor-1H-indol-6-il)-3-feniletinil-benzoico; ácido 2-(6-fluor-1H-indol-5-il)-3-feniletinil-benzoico; ácido 2-[1,8]naftiridin-3-il-3-feniletinil-benzoico; ácido 2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)-3-feniletinil-benzoico; ácido 2-[1,8]Naftiridin-2-il-3-feniletinil-benzoico; ácido 3-feniletinil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)-benzoico; ácido 2-(4-metoxi-1H-indol-6-il)-3-(2-feniletinil)-benzoico; ácido 3-(2-(4-(2-hidroxipropan-2-

il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-(2-(4-(2-aminotiazol-4-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(3-sulfamoil-feniletinil)-benzoico; ácido 3-(4-amino-3-sulfamoil-feniletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(spiro [2H-1-benzopiran-2,1'-4-piperidina-1-t-butilcarboxilato]-4(3H)-ona)etinil)benzoico; ácido 3-(2-(3-(2-aminotiazol-4-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-(2-(4-(5-(metoxicarbonil)-2-aminotiazol-4-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-(2-(4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-(2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-amino-4-{4-[3-carboxi-2-(1H-indol-6-il)-feniletinil]-fenil}-tiazol-5-carboxílico; ácido 3-(2-(4-(2-amino-oxazol-5-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2-metanossulfonilamino-tiazol-4-il)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[3-(2-metanossulfonilamino-tiazol-4-il)-feniletinil]-benzoico; ácido 3-(2-(1,4-diidro-2-((4-metoxipiperidin-1-il)metil)-4-oxoquinazolin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 3-(2-(1,4-diidro-2-((4-tiomorfolina-1,1dióxido-1-il)metil)-4-oxoquinazolin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 3-(2-(2-(trifluormetil)-3,4-diidro-4-oxoquinazolin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 3-(2-(3,4-diidro-3-(2-metoxietil)-4-oxopirido[2,3-d]pirimidin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[3-(2-metoxi-6-metil-fenilcarbamoil)-feniletinil]-benzoico; ácido 3-{3-[4-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-feniletinil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico; ácido 3-(4-fluor-feniletinil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico; ácido 3-(4-metoxi-feniletinil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico; ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etoxi]-feniletinil}-benzoico; ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1-tiopiran-4-iloxi)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoico; ácido 3-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 3-[4-

(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-(4-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-feniletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 3-[4-(3-hidroxi-azetidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 3-(4-dimetilaminometil-feniletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-feniletinil)-benzoico; ácido 3-[4-(4,4-difluor-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[4-(3,3-difluor-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[4-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-trifluormetil-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 3-[4-(4-ciclohexil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[4-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-piperazin-1-ilmetil-feniletinil)-benzoico; ácido 3-[4-(4-benzenosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-{4-[(1,1-dioxo-hexahidro-1-tiopiran-4-ilamino)-metil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[4-(4-dimetilcarbamoil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 3-{4-[(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilamino)-metil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-

{4-[(2-Amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilamino)-metil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico;

ácido 3-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 3-[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico; ácido 3-[4-(4,4-difluor-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-5-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 3-[4-(4-etanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1-tiopiran-4-iloxi)-feniletinil]-2-(1H-indol-5-il)-benzoico; ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-iloxi)-feniletinil]-2-(1H-indazol-6-il)-benzoico; ácido 3-[2-fluor-4-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1-tiopiran-4-iloximetil)-2-fluor-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2-metanossulfonil-2,7-diaza-Spiro[3.5]não-7-ilmetil)-feniletinil]-benzoico;

ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(5-metanossulfonil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 3-[4-(4-ciclopropanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{4-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-feniletinil}-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(7-metanossulfonil-2,7-diaza-Spiro[3.5]não-2-ilmetil)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-feniletinil]-benzoico; N-(N,N-dimetilsulfamoil)-2-(1H-indol-6-il)-3-((4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)metil)fenil)etinil)benzamida; 2-(1H-indol-6-il)-N-(metilsulfonil)-3-((4-(((tetrahidro-2H-piran-4-

il)oxi)metil)fenil)etinil)benzamida; 6-[2-[4-(Tetrahidro-piran-4-iloximetil)-feniletinil]-6-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol; ácido 3-[4-(benzoilamino-metil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-{[(4-oxo-ciclohexano carbonil)-amino]-

metil}-feniletinil)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-oxo-ciclohexilcarbamoil)-feniletinil]-benzoico; ácido 3-[4-(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilcarbamoil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 3-[4-(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilcarbamoil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metoxi-piperidina-1-carbonil)-feniletinil]-benzoico; ácido 2-(1H-Indazol-6-il)-3-[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico; e ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-sulfamoil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico.

[015]Em certas formas de realização, a composição farmacêutica compreende ainda pelo menos um agente antiviral e/ou anticancerígeno adicional.

[016]Em certas formas de realização, o método compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um composto e/ou composição da invenção ao indivíduo.

[017]Em certas formas de realização, a doença ou distúrbio é selecionado a partir de pelo menos um do grupo constituído por câncer, mononucleose infecciosa, síndrome da fadiga crônica, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide.

[018]Em certas formas de realização, o câncer é pelo menos um selecionado a partir do grupo constituído por carcinoma nasofaríngeo, carcinomas gástricos, linfoma não-Hodgkin, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma angioimunoblástico de células T, linfoma hepatoesplênico de células T, linfoma de células B, linfoma de Burkitt, reticuloendoteliose, reticulose, microglioma, linfoma difuso de grandes células B, linfoma extranodal de células T/NK, linfoma angiocêntrico, linfoma folicular, linfoma imunoblástico, linfoma do tecido linfático associado à mucosa, leucemia linfocítica crônica de linfócitos B, linfoma de células do manto, linfoma mediastinal de grandes células B, linfoma linfoplasmocítico, linfoma de células B da zona marginal nodal, linfoma esplênico de zona marginal, linfoma intravascular de

grandes células B, linfoma primário de efusão, granulomatose linfomatoide, linfadenopatia angioimunoblástica, leiomiossarcomas, doença linfoproliferativa ligada ao X, distúrbios linfoproliferativos pós-transplante, linfoma de Hodgkin e câncer de mama.

[019]Em certas formas de realização, o composto é administrado ao indivíduo por pelo menos uma via selecionada a partir do grupo constituído pela via oral, nasal, inalação, tópica, bucal, retal, pleural, peritoneal, vaginal, intramuscular, subcutânea, transdérmica, peridural, intratraqueal, ótica, intraocular, intratecal e intravenosa. Em outras formas de realização, o composto é administrado como parte de uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um outro carreador farmaceuticamente aceitável

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[020]A presente invenção refere-se, em parte, à descoberta inesperada de novos inibidores de EBNA1, e as composições compreendendo os mesmos. Os compostos e composições da invenção são úteis para o tratamento e/ou prevenção de: doenças ou patologias provocadas pela atividade de EBNA1, doenças ou distúrbios associados à atividade de EBNA1, infecções por EBV, doenças ou distúrbios associados à infecção por EBV, infecção lítica pelo EBV, infecção latente pelo EBV, doenças ou distúrbios associados à infecção lítica pelo EBV, e doenças ou distúrbios associados à infecção latente pelo EBV.

Definições

[021]Ao longo da descrição, onde as composições são descritas como tendo, incluindo ou compreendendo componentes específicos, ou onde os processos são descritos como tendo, incluindo ou compreendendo etapas de processamento específicas, considera-se que as composições dos presentes ensinamentos também consistem essencialmente, ou consistem, nos componentes citados, e que os

processos dos presentes ensinamentos também consistem essencialmente, ou consistem, nas etapas de processamento citadas.

[022]No pedido, onde um elemento ou componente é referido como estando incluído e/ou selecionado de uma lista de elementos ou componentes citados, deve-se entender que o elemento ou componente pode ser qualquer um dos elementos ou componentes citados e pode ser selecionado de um grupo composto por dois ou mais dos elementos ou componentes citados.

[023]Conforme utilizado aqui, salvo definição em contrário, todos os termos técnicos e científicos possuem geralmente o mesmo significado que o entendido por um técnico no assunto ao qual pertence esta invenção. Em geral, a nomenclatura utilizada aqui e os procedimentos laboratoriais em química orgânica, virologia, bioquímica e ciências farmacêuticas são aqueles bem conhecidos e comumente utilizados no estado da arte.

[024]Conforme utilizado aqui, os artigos "um" e "uma" referem-se a um ou a mais do que um (ou seja, pelo menos um) do objeto gramatical do artigo. A título de exemplo, "um elemento" significa um elemento ou mais do que um elemento.

[025]Conforme utilizado aqui, o termo "cerca de" será entendido pelos técnicos no assunto e variará até certo ponto no contexto em que é utilizado. Conforme utilizado aqui, "cerca de" quando se refere a um valor mensurável, tal como uma quantidade, uma duração de tempo e similares, pretende compreender variações de ± 20%, ± 10%, ± 5%, ± 1% ou ± 0,1% do valor especificado, uma vez que tais variações são apropriadas para executar os métodos divulgados.

[026]Para os propósitos da presente invenção, os termos "composto", "análogo" e "composição da matéria" significam igualmente o agente pró-fármaco descrito aqui, incluindo todas as formas enantioméricas, formas diastereoméricas, sais e similares, e os termos "composto", "análogo" e "composição da matéria" são utilizados alternadamente ao longo do presente relatório descritivo.

[027]Conforme utilizado aqui, uma "doença" é um estado de saúde de um indivíduo em que o mesmo não pode manter a homeostase e onde a doença não é melhorada, e a saúde do indivíduo continua a deteriorar-se.

[028]Conforme utilizado aqui, um "distúrbio" em um indivíduo é um estado de saúde em que o indivíduo é capaz de manter a homeostase, mas em que o estado de saúde do indivíduo é menos favorável do que seria na ausência do distúrbio. Sem tratamento, um distúrbio não provoca necessariamente uma diminuição adicional no estado de saúde do indivíduo.

[029]Conforme utilizado aqui, o termo "inibidor de EBNA1" refere-se a compostos que inibem EBNA1.

[030]Conforme utilizado aqui, o termo "EBV" refere-se ao vírus Epstein-Barr.

[031]Conforme utilizado aqui, o termo "ED50" ou "ED50" refere-se à dose eficaz de uma formulação que produz cerca de 50% do efeito máximo em indivíduos que recebem essa formulação.

[032]Conforme utilizado aqui, uma "quantidade eficaz", "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade farmaceuticamente eficaz" de um composto é a quantidade de composto que é suficiente para proporcionar um efeito benéfico ao indivíduo ao qual o composto é administrado.

[033]"Material de instrução", termo este utilizado aqui, inclui uma publicação, uma gravação, um diagrama ou qualquer outro meio de expressão que possa ser utilizado para comunicar a utilidade da composição e/ou composto da invenção em um kit. O material de instrução do kit pode, por exemplo, ser afixado ao recipiente que contém o composto e/ou composição da invenção ou ser enviado juntamente com um recipiente que contém o composto e/ou a composição. Além disso, o material de instrução pode ser enviado separadamente do recipiente com a intenção de que o receptor use o material de instrução e o composto cooperativamente. A entrega do material de instrução pode, por exemplo, ser mediante entrega física da publicação

ou outro meio de expressão que comunica a utilidade do kit, ou pode ser realizada, como alternativa, por transmissão eletrônica, por exemplo, por meio de um computador, como por e-mail ou download de um *site*.

[034]O termo "baixa toxicidade" para um composto em relação a uma célula ou tecido, conforme utilizado aqui, refere-se a uma CC_50 (concentração que é citotóxica para 50% de células) de 50 μM ou menos para o referido composto em relação a essa célula ou tecido. Em certas formas de realização, essas características garantem que esses compostos não afetem as células saudáveis do paciente e permitem um tratamento mais efetivo.

[035]Conforme utilizado aqui, o termo "composição farmacêutica" ou "composição" refere-se a uma mistura de pelo menos um composto útil na invenção com um carreador farmaceuticamente aceitável. A composição farmacêutica facilita a administração do composto a um indivíduo.

[036]Conforme utilizado aqui, o termo "farmaceuticamente aceitável" refere-se a um material, tal como um veículo ou diluente, que não afeta negativamente a atividade biológica ou as propriedades do composto da invenção e é relativamente não tóxico, isto é, o material pode ser administrado a um indivíduo sem causar efeitos biológicos indesejáveis ou sem interagir de forma prejudicial com qualquer um dos componentes da composição na qual estão contidos.

[037]Conforme utilizado aqui, o termo "carreador farmaceuticamente aceitável" significa um material, composição ou carreador farmaceuticamente aceitável, tal como um agente de enchimento, estabilizante, agente dispersante, agente de suspensão, diluente, excipiente, agente espessante, solvente ou material encapsulante líquido ou sólido, envolvido no carregamento ou transporte de um composto útil na invenção dentro ou ao indivíduo, de modo que possa executar a função pretendida. Tais construtos são normalmente carregados ou transportados de um órgão, ou parte do corpo, a outro órgão ou parte do corpo. Cada veículo deve ser

"aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação, incluindo o composto útil na invenção e não prejudicial ao indivíduo. Alguns exemplos de materiais que podem servir como transportadores farmaceuticamente aceitáveis incluem: açúcares, tais como lactose, glicose e sacarose; amidos, como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados, tais como carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes, como manteiga de cacau e ceras para supositório; óleos, como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de cártamo, óleo de gergelim, azeite, óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tais como propilenoglicol; polióis, tais como glicerina, sorbitol, manitol e polietilenoglicol; ésteres, tais como oleato de etila e laurateto de etila; ágar; agentes tamponantes, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; agentes tensoativos; ácido algínico; água sem pirógenos; solução salina isotônica; Solução de Ringer; álcool etílico; solução tampão fosfato; e outras substâncias não tóxicas compatíveis empregadas em formulações farmacêuticas.

[038]Conforme utilizado aqui, "carreador farmaceuticamente aceitável" também inclui todos os revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos e agentes retardantes de absorção, e similares que são compatíveis com a atividade do composto útil na invenção e são fisiologicamente aceitáveis no indivíduo. Os compostos ativos suplementares podem ser incorporados também nas composições. O "carreador farmaceuticamente aceitável" pode incluir ainda um sal farmaceuticamente aceitável do composto útil na invenção. Outros ingredientes adicionais que podem ser incluídos nas composições farmacêuticas utilizadas na prática da invenção são conhecidos no estado da arte e estão descritos, por exemplo, em *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), que é incorporado aqui por referência.

[039]Conforme utilizado aqui, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a um sal do composto administrado preparado a partir de ácidos e bases não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, incluindo ácidos inorgânicos, bases inorgânicas, ácidos orgânicos, bases inorgânicas, solvatos, hidratos e clatratos.

[040]O termo “prevenir”, “prevenindo” ou “prevenção”, conforme utilizado aqui, significa evitar ou retardar o aparecimento de sintomas associados a uma doença ou estado em um indivíduo, que não desenvolveu estes sintomas no momento em que a administração de um agente ou o composto se inicia. Doença, condição e distúrbio são usados aqui alternadamente.

[041]Conforme utilizado aqui, um "paciente" ou "indivíduo" pode ser um mamífero humano ou não humano ou uma ave. Os mamíferos não humanos incluem, por exemplo, gado e animais de estimação, como mamíferos ovinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos e murinos. Em certas formas de realização, o indivíduo é o humano.

[042]O termo "tratar", "tratando" ou "tratamento", conforme utilizado aqui, significa reduzir a frequência ou gravidade com a qual os sintomas de uma doença ou condição são sentidos por um indivíduo em virtude da administração de um agente ou composto ao indivíduo.

[043]Conforme utilizado aqui, salvo indicação em contrário, "alquil(a)" e "alifático", quer seja utilizado isoladamente ou como parte de um grupo substituinte, refere-se a cadeia de carbono linear e ramificada com 1 a 20 átomos de carbono ou qualquer número dentro desta faixa, por exemplo 1 a 6 átomos de carbono ou 1 a 4 átomos de carbono. Números designados de átomos de carbono (por exemplo, C_{1-6}) referem-se independentemente ao número de átomos de carbono em uma porção alquila ou a porção alquila de um substituinte contendo um alquila maior. Exemplos não limitantes de grupos alquila incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, iso-butila, terc-butila e similares. Os grupos alquila podem ser

opcionalmente substituídos. Exemplos não limitantes de grupos alquila substituídos incluem hidroximetila, clorometila, trifluormetila, aminometila, 1-cloroetila, 2-hidroxietila, 1,2-difluoretila, 3-carboxipropila e similares. Nos grupos substituintes com múltiplos grupos alquila, tais como (alquila C_{1-6}) 2-amino, os grupos alquila podem ser iguais ou diferentes.

[044]O termo “alcoxi” refere-se ao grupo -O-alquila, em que o grupo alquila é conforme definido acima. Os grupos alcoxi podem ser opcionalmente substituídos. O termo alcoxi cíclico C_3-C_6 refere-se a um anel contendo de 3 a 6 átomos de carbono e pelo menos um átomo de oxigênio (por exemplo, tetrahidrofurano, tetrahidro-2H-pirano). Grupos alcoxi cíclicos C_3-C_6 podem ser opcionalmente substituídos.

[045]O termo "aril(a)", quer seja utilizado isoladamente ou como parte de outro grupo, é definido aqui como um anel monocíclico aromático insaturado de 6 membros de carbono ou um anel policíclico aromático insaturado de 10 a 14 membros de carbono. Os anéis arila podem ser, por exemplo, um anel fenila ou naftila, cada um opcionalmente substituído por uma ou mais porções capazes de substituir um ou mais átomos de hidrogênio. Os exemplos não limitantes de grupos arila incluem: fenila, naftilaen-1-ila, naftilen-2-ila, 4-fluorfenila, 2-hidroxifenila, 3-metilafenila, 2-amino-4-fluorfenila, 2-(N,N-dietilamino)fenila, 2-cianofenila, 2,6-di-terc-butilafenila, 3-metoxifenila, 8-hidroxinafilen-2-ila 4,5-dimetoxinaftilen-1-ila e 6-ciano-naftilen-1-ila. Os grupos arila incluem também, por exemplo, anéis fenila ou naftila fundido com um ou mais anéis de carbono saturados ou parcialmente saturados (por exemplo, biciclo [4.2.0]octa-1,3,5-trienila, indanil), que pode ser substituído em um ou mais átomos de carbono dos anéis aromáticos e/ou saturados ou parcialmente saturados.

[046]O termo “arilalquil(a)” ou “aralquil(a)” refere-se ao grupo -alquil-arila, onde os grupos alquila e arila são conforme definidos aqui. Os grupos aralquila da presente invenção são opcionalmente substituídos. Exemplos de grupos arilalquila

incluem, por exemplo, benzila, 1-fenilaetila, 2-fenilaetila, 3-fenilapropila, 2-fenilapropila, fluorenilmetila e similares.

[047]Conforme utilizado aqui, "cicloalquila", quer seja utilizado isoladamente ou como parte de outro grupo, refere-se a um anel não aromático contendo carbono, incluindo grupos alquila, alquenila e alquinila ciclizados, por exemplo, com 3 a 14 átomos de carbono do anel, de preferência de 3 a 7 ou 3 a 6 átomos de carbono do anel, ou mesmo de 3 a 4 átomos de carbono do anel, e contendo opcionalmente uma ou mais (por exemplo, 1, 2, ou 3) ligações dupla ou tripla. Os grupos cicloalquila podem ser monocíclicos (por exemplo, ciclohexil)ou policíclicos (por exemplo, contendo sistemas de anel fundido, em ponte e/ou espiro), em que os átomos de carbono estão localizados dentro ou fora do sistema de anel. Qualquer posição de anel adequada do grupo cicloalquila pode ser ligada covalentemente à estrutura química definida. Os anéis de cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos. Exemplos não limitantes de grupos cicloalquila incluem: ciclopropila, 2-metila-ciclopropila, ciclopropenila, ciclobutila, 2,3-diidroxiciclobutila, ciclobuutenila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclopentadienila, ciclo-hexila, ciclo-hexenila, ciclo-heptila, ciclo-octanila, decalinila, 2,5-dimetilaciclopentila, 3,5-diclorociclohexila, 4-hidroxiciclohexila, 3,3,5-trimetilaciclohex-1-ila, octa-hidropentalenila, octa-hidro-1H-indenila, 3a,4,5,6,7,7a-hexa-hidro-3H-inden-4-ila, decahidroazulenila; biciclo[6.2.0]decanila, decahidronaftalenila e dodecahidro-1H-fluorenila. O termo "cicloalquila" também inclui anéis carbocíclicos, que são anéis hidrocarbonados bicíclicos, cujos exemplos não limitantes incluem, biciclo[2.1.1]hexanila, biciclo[2.2.1]heptanila, biciclo [3.1.1]heptanila, 1,3-dimetila [2.2.1]heptan-2-ila, biciclo [2.2.2]octanila e biciclo [3.3.3]undecanila.

[048]"Haloalquila(a)" pretende incluir grupos de hidrocarbonetos alifáticos saturados de cadeia linear e ramificada contendo o número especificado de átomos de carbono, substituídos por 1 ou mais halogênios. Os grupos halogenoalquila incluem

os grupos per-haloalquila, onde todos os hidrogênios de um grupo alquila tenham sido substituídos por átomos de halogênio (por exemplo, $-CF_3$, CF_2CF_3). Os grupos haloalquila podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, além do halogênio. Exemplos de grupos haloalquila incluem, mas não estão limitados a, os grupos fluormetila, dicloroetila, trifluormetila, triclorometila, pentafluoretila e pentacloroetila.

[049]Conforme utilizado aqui, o termo "halogênio" significa cloro, bromo, flúor e iodo.

[050]O termo "heteroarila(a)", quer seja utilizado isoladamente ou como parte de outro grupo, é definido aqui como um ou mais anéis com 5 a 20 átomos, em que pelo menos um átomo, em pelo menos um anel, é um heteroátomo escolhido a partir de nitrogênio (N), oxigênio (O) ou enxofre (S), sendo que pelo menos um dos anéis contendo um heteroátomo é aromático. Nos grupos heteroarila que incluem 2 ou mais anéis fundidos, o anel não portando heteroátomo pode ser um carbociclo (por exemplo, 6,7-diidro-5H-ciclopentapirimidina) ou arila (por exemplo, benzofuranila, benzotiofenila, indolil). Exemplos de grupos heteroarila possuem de 5 a 14 átomos no anel e possuem de 1 a 5 heteroátomos no anel independentemente selecionados a partir de nitrogênio (N), oxigênio (O) ou enxofre (S). Um ou mais átomos de N ou S em um grupo heteroarila podem ser oxidados. Os grupos heteroarila podem ser substituídos. Exemplos não limitantes de anéis heteroarila contendo um único anel incluem: 1,2,3,4-tetrazolila, [1,2,3]triazolila, [1,2,4]triazolila, triazinila, tiazolila, 1H-imidazolila, oxazolila, furanila, tiofeneila, pirimidinila, 2-fenilapirimidinila, piridinila, 3-metilpiridinila e 4-dimetilaminopiridinila. Exemplos não limitantes de anéis heteroarila contendo 2 ou mais anéis fundidos incluem: benzofuranila, benzotiofenila, benzoxazolila, benztiazolila, benztriazolila, cinolinila, naftiridinila, fenantridinila, 7H-purinila, 9H-purinila, 6-amino-9H-purinila, 5H-pirrol[3,2-d]pirimidinila, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidinila, pirido[2,3-d]pirimidinila, benzo[d]tiazolila, 1H-indolila, 4,5,6,7-tetrahidro-1-H-indolila,

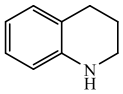
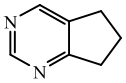
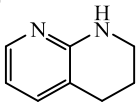
quinoxalinila, 5-metilaquinoxalinila, quinazolinila, quinolinila, 8-hidroxiquinolinila e isoquinolinila.

[051] Os termos "heterocíclico" e/ou "heterociclo" e/ou "heterociclil", quer sejam utilizados isoladamente ou como parte de outro grupo, são definidos aqui como um ou mais anéis com 3 a 20 átomos, em que pelo menos um átomo em pelo menos um anel é um heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio (N), oxigênio (O) ou enxofre (S), em que, além disso, o anel que inclui o heteroátomo não é aromático. Nos grupos de heterociclos que incluem 2 ou mais anéis fundidos, o anel não portando heteroátomo pode ser arila (por exemplo, indolinila, tetrahidroquinolinila, cromanil). Nos exemplos de grupos de heterociclos contendo de 3 a 14 átomos no anel, 1 a 5 destes são heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio (N), oxigênio (O) ou enxofre (S). Um ou mais átomos de N ou S em um grupo de heterociclos podem ser oxidados. Os grupos de heterociclos podem ser opcionalmente substituídos.

[052]Os exemplos não limitantes de unidades heterocíclicas contendo um único anel incluem: diazirinila, aziridinila, urazolila, azetidinila, pirrolila, tiofenila, furanila, pirazolidinila, imidazolidinila, oxazolidinila, isoxazolinila, isoxazolila, tiazolidinila, isotiazolila, isotiazolinila oxatiazolidinonila, oxazolidinonila, hidantoinila, tetrahidrofuranila, pirrolidinila, morfolinila, piperazinila, piperidinila, diidropiranila, tetrahidropiranila, piperidin-2-onila (valerolactama), 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepinila, 2,3-diidro-1H-indol e 1,2,3,4-tetrahidroquinolina. Exemplos não limitantes de unidades heterocíclicas com 2 ou mais anéis incluem: hexa-hidro-1H-pirrolizinila, 3a,4,5,6,7,7a-hexa-hidro-1H-benzo [d]imidazolila, 3a,4,5,6,7,7a-hexa-hidro-1H-indolila, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinila, cromanila, isocromanila, indolinila, isoindolinila e deca-hidro-1H-ciclo-Octa [b]pirrolila.

[053] Salvo indicação em contrário, quando dois substituintes são unidos para formar um anel contendo um número especificado de átomos no anel (por exemplo,

R^2 e R^3 unidos com o nitrogênio (N) ao qual eles estão ligados para formar um anel contendo de 3 a 7 membros do anel), o anel pode ter átomos de carbono e opcionalmente um ou mais (por exemplo, 1 a 3) heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de nitrogênio (N), oxigênio (O) ou enxofre (S). O anel pode ser saturado ou parcialmente saturado e pode ser opcionalmente substituído.

[054]Para os propósitos da presente invenção, unidades de anel fundido, bem como anéis espirocíclicos, anéis bicíclicos e similares, que compreendem um único heteroátomo, serão considerados pertencentes à família cíclica correspondente ao anel contendo heteroátomo. Por exemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina com a fórmula:  é, para os propósitos da presente invenção, considerada uma unidade heterocíclica. A 6,7-Diidro-5H-ciclopentapirimidina com a fórmula:  é, para os propósitos da presente invenção, considerada uma unidade de heteroarila. Quando uma unidade de anel fundido contém heteroátomos em um anel saturado e uma anel arila, o anel arila predominará e determinará o tipo de categoria ao qual o anel é atribuído. Por exemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina com a fórmula:  é, para os propósitos da presente invenção, considerada uma unidade de heteroarila.

[055]Sempre que um termo ou qualquer uma de suas raízes de prefixo aparecem em um nome de um substituinte, o nome deve ser interpretado como incluindo as limitações previstas neste documento. Por exemplo, sempre que o termo "alquila" ou "arila", ou qualquer uma das suas raízes de prefixo aparecem no nome de um substituinte (por exemplo, arilalquila, alquilamino), o nome deve ser interpretado como incluindo as limitações dadas acima para "alquila" e "arila".

[056]O termo "substituído" é utilizado em todo o relatório descritivo. O termo "substituído" é definido aqui como uma porção, seja acíclica ou cíclica, que tem um ou mais átomos de hidrogênio substituídos por um substituinte ou vários substituintes

(por exemplo, 1 a 10), conforme definido abaixo. Os substituintes são capazes de substituir um ou dois átomos de hidrogênio de uma única porção por vez. Além disso, estes substituintes podem substituir dois átomos de hidrogênio em dois carbonos adjacentes para formar o referido substituinte, nova porção ou unidade. Por exemplo, uma unidade substituída que requer substituição de um único átomo de hidrogênio, inclui halogênio, hidroxila e similares. Uma substituição de dois átomos de hidrogênio inclui carbonila, oximino e similares. Uma substituição de dois átomos de hidrogênio de átomos de carbono adjacentes inclui epóxi e similares. O termo "substituído" é utilizado ao longo do presente relatório descritivo para indicar que uma porção pode ter um ou mais dos átomos de hidrogênio substituídos por um substituinte. Quando uma porção é descrita como "substituída", qualquer número de átomos de hidrogênio pode ser substituído. Por exemplo, difluormetila é um alquil C_1 substituído; trifluormetila é um alquil C_1 substituído; 4-hidroxifenila é um anel aromático substituído; (N,N-dimetil-5-amino) octanila é um alquil C_8 substituído; 3-guanidinopropila é uma alquil C_3 substituído; e 2-carboxipiridinila é uma heteroarila substituída.

[057]Os grupos variáveis definidos aqui, por exemplo, grupos alquila, cicloalquila, alcoxi, ariloxi, arila, heterociclo e heteroarila definidos aqui, quer sejam utilizados isoladamente ou como parte de outro grupo, podem ser opcionalmente substituídos. Os grupos opcionalmente substituídos serão, portanto, indicados.

[058]Abaixo estão exemplos não limitantes de substituintes que podem substituir os átomos de hidrogênio em uma porção: halogênio (cloro (Cl), bromo (Br), flúor (F) e iodo (I)), -CN, $-NO_2$, oxo (=O), $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2OR^{11}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, alquil C_{1-6}, haloalquil C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquenil C_{2-8}, alquinil C_{2-8}, cicloalquil C_{3-14}, arila, heterociclo, ou heteroarila, em que cada um dos grupos alquila, haloalquila, alcenila, alcinila, alcoxi, cicloalquila, arila, heterociclo, e heteroarila opcionalmente substituído com 1-10 (por exemplo, 1-6 ou 1-4) grupos independentemente selecionados a partir de halogênio,

-CN, -NO_2, oxo, e R^{11}; em que R^{11}, em cada ocorrência, é, independentemente, H, -OR^{12}, -SR^{12}, -$C(O)R^{12}$, -$C(O)OR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, -SO_2R^{12}, -$S(O)_2OR^{12}$, -$N(R^{12})_2$, -$NR^{12}C(O)R^{12}$, alquil C_{1-6}, haloalquil C_{1-6}, alquenil C_{2-8}, alquinil C_{2-8}, cicloalquila (por exemplo, cicloalquil C_{3-6}), arila, heterociclo, ou heteroarila, ou duas unidades de R^{11} unidas com o(s) átomo(s) ao(s) qual(is) está(ão) ligado(s) formam um carbociclo ou heterociclo opcionalmente substituído, em que o referido carbociclo ou heterociclo possui 3 a 7 átomos no anel; em que R^{12}, em cada ocorrência, é, independentemente, H, alquil C_{1-6}, haloalquil C_{1-6}, alquenil C_{2-8}, alquinil C_{2-8}, cicloalquila (por exemplo, cicloalquil C_{3-6}), arila, heterociclo ou heteroarila, ou duas unidades de R^{12} unidas com o(s) átomo(s) ao(s) qual(is) está(ão) ligado(s) formam um carbociclo ou heterociclo opcionalmente substituído, em que o referido carbociclo ou heterociclo possui, de preferência, 3 a 7 átomos no anel.

[059]Em certas formas de realização, os substituintes são selecionados a partir do grupo constituído por: -OR^{13}; por exemplo, -OH, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH_2CH_2CH_3$; -$C(O)R^{13}$; por exemplo, -$COCH_3$, -$COCH_2CH_3$, -$COCH_2CH_2CH_3$; -$C(O)OR^{13}$; por exemplo, -CO_2CH_3, -$CO_2CH_2CH_3$, -$CO_2CH_2CH_2CH_3$; -$C(O)N(R^{13})_2$; por exemplo, -$CONH_2$, -$CONHCH_3$, -$CON(CH_3)_2$; -$N(R^{13})_2$; por exemplo, -NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -$NH(CH_2CH_3)$; halogênio: -F, -Cl, -Br e -I; -CHeXg; em que X é halogênio, m é de 0 a 2, e + g = 3, por exemplo, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CCl_3, ou -CBr_3; -$SO_2R^1{}_3$; por exemplo, -SO_2H; -SO_2CH 3; -$SO_2C_6H_5$; alquil C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; ciano; nitro; $N(R^{13})C(O)R^{13}$; Oxo (=O); Heterociclo; e Heteroarila, em que cada R^{13} é, independentemente, H, alquil C_1-C_6 linear ou ramificado opcionalmente substituído (por exemplo, alquil C_1-C_4 linear ou ramificado opcionalmente substituído), ou cicloalquil C_3-C_6 opcionalmente substituído (por exemplo, cicloalquil C_3-C_4 opcionalmente substituído); ou duas unidades de R^{13} podem ser unidas para formar um anel compreendendo 3-7 átomos no anel. Em certos aspectos, cada R^{13} é,

independentemente, H, alquil C_1-C_6 linear ou ramificado opcionalmente substituído com halogênio ou cicloalquil C_3-C_6 ou cicloalquil C_3-C_6.

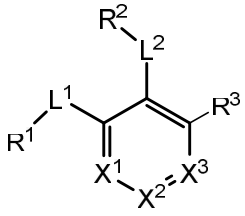
[060]Quando qualquer variável ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte ou em qualquer fórmula, a sua definição, em cada ocorrência, é independente da sua definição em qualquer outra ocorrência (por exemplo, em $N(R^10)_2$, cada R^{10} pode ser igual ou diferente do outro). Combinações de substituintes e/ou variáveis só são permitidas se tais combinações resultarem em compostos estáveis.

[061]Em vários locais no presente relatório descritivo, os substituintes dos compostos são divulgados em grupos ou em faixas. Pretende-se, especificamente, que a descrição inclua cada e toda subcombinação individual dos membros desses grupos e faixas. Por exemplo, o termo “alquil C_{1-6}” destina-se especificamente a revelar individualmente alquil C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4, C_1-C_3, C_1-C_2, C_2-C_6, C_2-C_5, C_2-C_4, C_2-C_3, C_3-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6, C_4-C_5 e C_5-C_6.

[062]Ao longo desta descrição, vários aspectos da invenção podem ser apresentados em um formato de faixas. Deve-se entender que a descrição no formato de faixas é apenas por conveniência e concisão e não deve ser interpretado como uma limitação inflexível no escopo da invenção. Consequentemente, deve-se considerar que a descrição de uma faixa divulgou especificamente todas as subfaixas possíveis, bem como valores numéricos individuais dentro dessa faixa e, se necessário, números inteiros parciais dos valores numéricos dentro dos faixas. Por exemplo, deve-se considerar que a descrição de uma faixa, tal como de 1 a 6, divulgou especificamente todas as subfaixas, tais como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6, etc., bem como números individuais dentro dessa faixa, por exemplo, 1, 2, 2,7, 3, 4, 5, 5,3 e 6. Isto aplica-se independentemente da amplitude da faixa.

Compostos

[063]Os inibidores de EBNA1 da presente invenção incluem um composto de fórmula (I), ou qualquer enantiômero, diastereômero, tautômero, sal e/ou solvato do



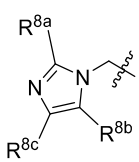
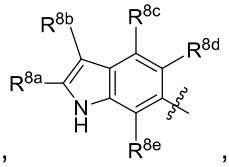
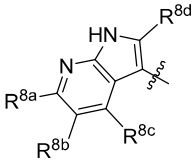
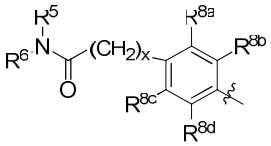
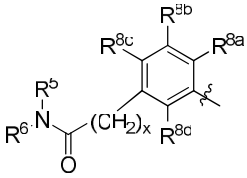
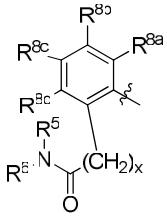
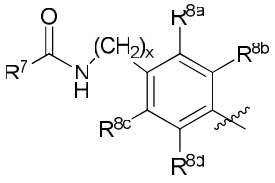
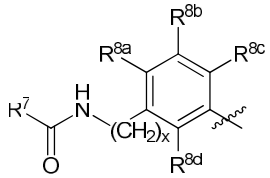
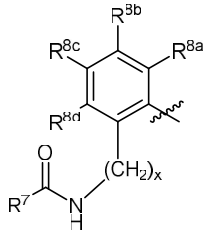
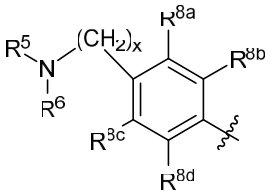
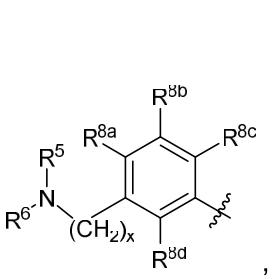
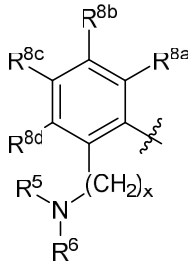
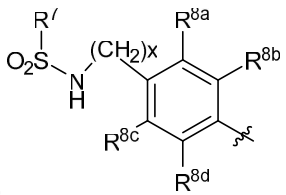
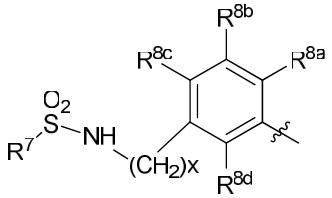
(I)

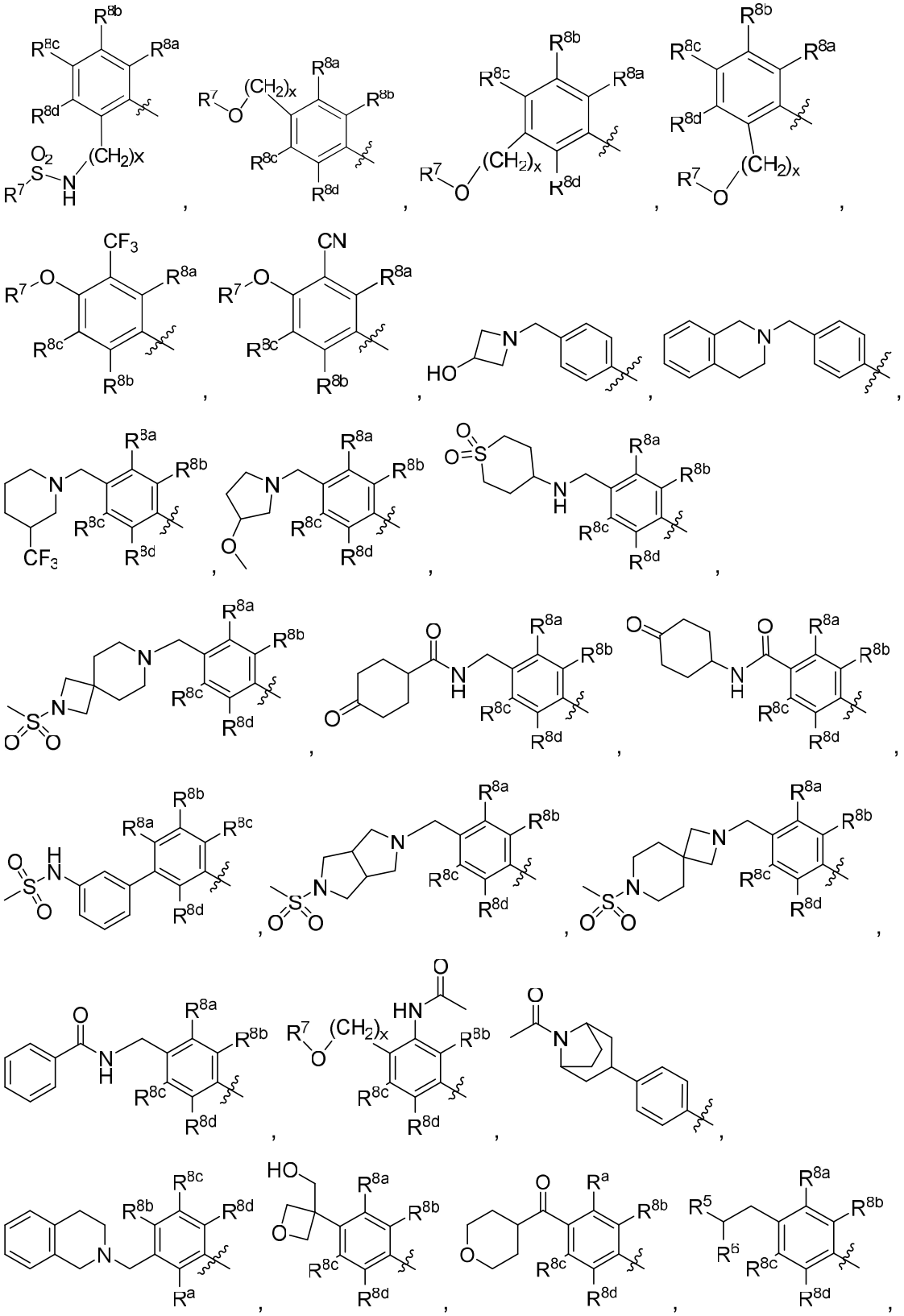
mesmo: em que:

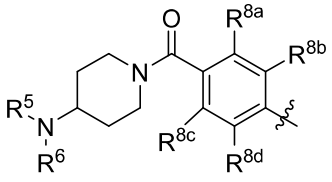
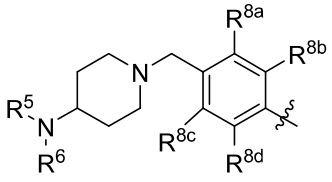
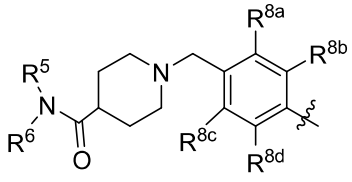
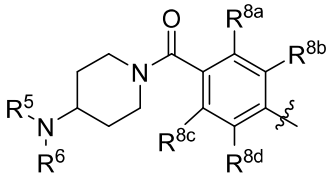
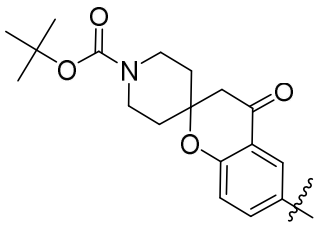
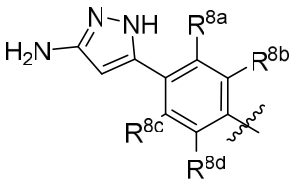
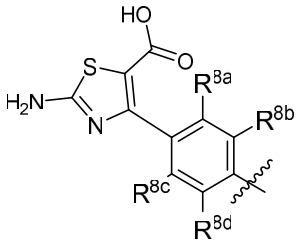
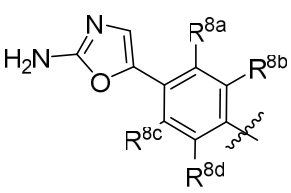
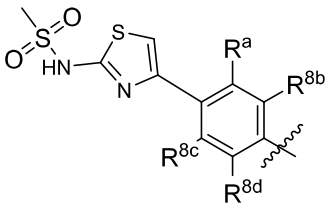
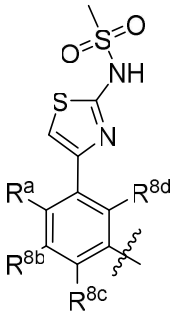
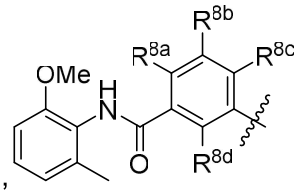
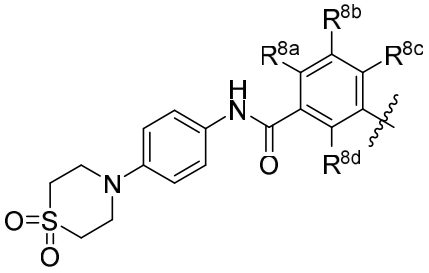
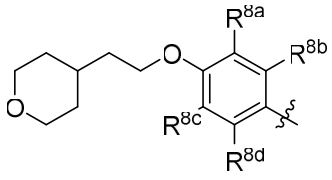
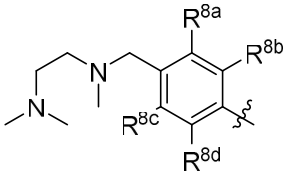
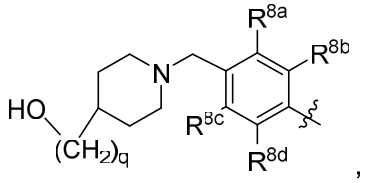
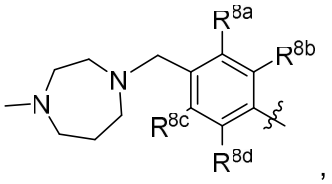
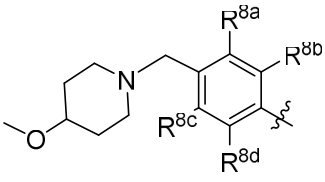
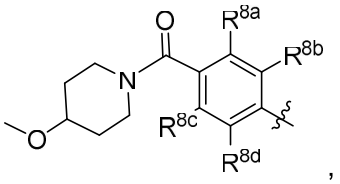
X^1 é selecionado a partir do grupo constituído por CR^{4a} e N;

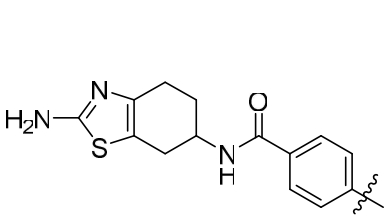
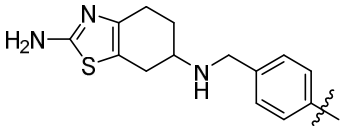
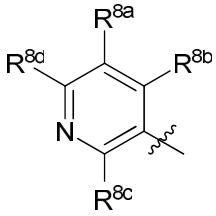
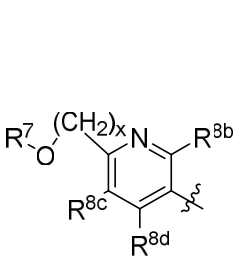
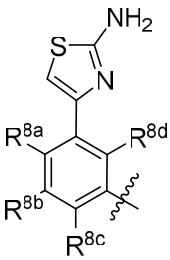
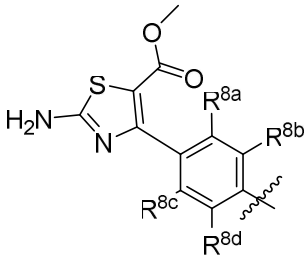
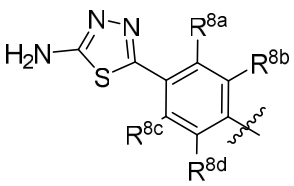
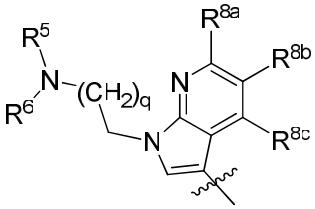
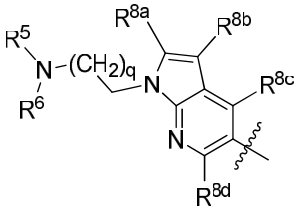
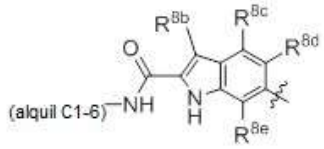
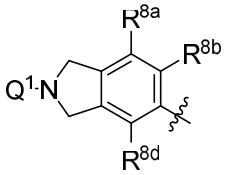
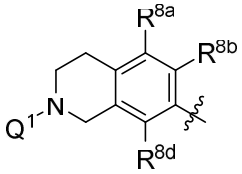
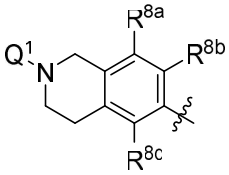
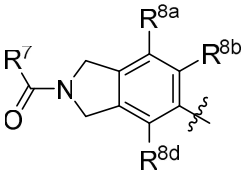
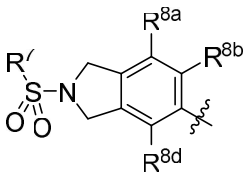
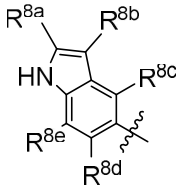
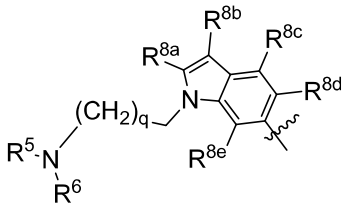
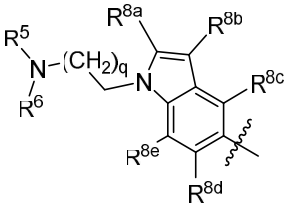
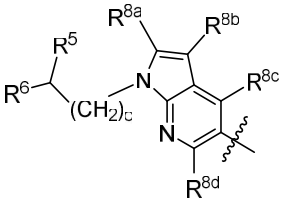
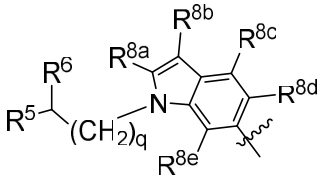
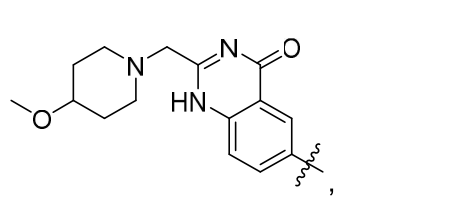
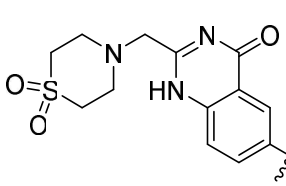
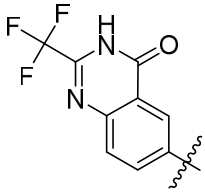
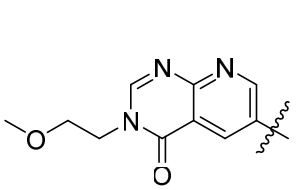
X^2 é selecionado a partir do grupo constituído por CR^{4b} e N;

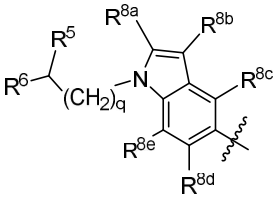
X^3 é selecionado a partir do grupo constituído por CR^{4c} e N;

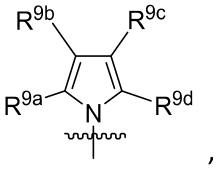
R^1 é selecionado a partir do grupo constituído por  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

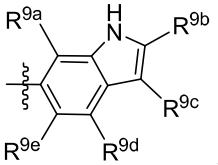
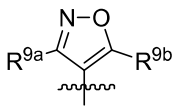
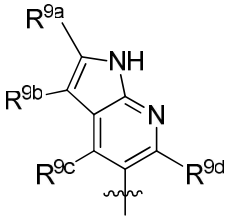
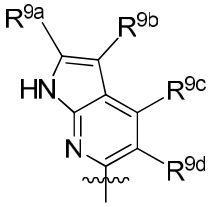
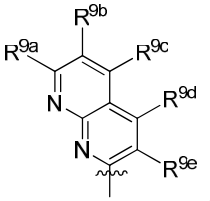


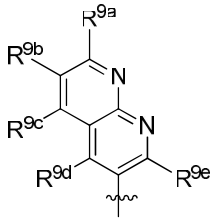
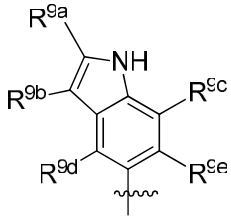
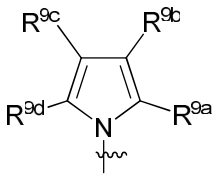
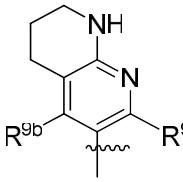
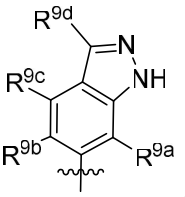

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

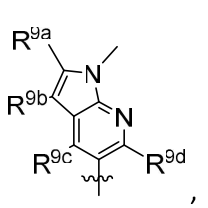
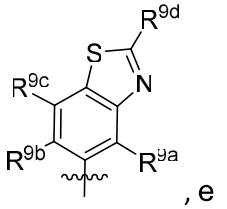
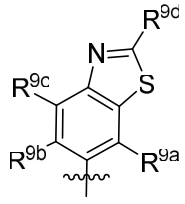

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, e


;

R^2 é selecionado a partir do grupo constituído por  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  , e 

R^3 é selecionado a partir do grupo constituído por $-CO_2R^{4d}$, $-C(=O)NH-S(=O)_2NR^5R^6$, $-S(=O)_2NHC(=O)R^7$, $-NHS(=O)_2R^7$, e 1H-tetrazol-5-il;

cada R^{4a}, R^{4b} e R^{4c} é selecionado independentemente a partir do grupo constituído por flúor, cloro, bromo, iodo e H;

R^{4d} é selecionado a partir do grupo constituído por H, alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído, e alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído;

R^5 é selecionado a partir do grupo constituído por H, alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído, e alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído;

R^6 é selecionado a partir do grupo constituído por H, alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído, e alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído; ou R^5 e

R^6 são unidos com os átomos aos quais estão ligados para formar um anel de 3, 4, 5 ou 6 membros contendo, opcionalmente, uma unidade selecionada a partir do grupo constituído por oxigênio, enxofre, SO, SO_2, CF_2, NH, N (alquil C_{1-6}), N (alquil C_{3-7} ramificado), N(cicloalquil C_{3-6}), N(heteroaril), NCO(alquil C_{1-6}), NCO(alquil C_{1-6} ramificado), NCO(cicloalquil C_{3-6}), NCO_2 (alquil C_{1-6}), NCO_2 (alquil C_{1-6} ramificado), NCO_2 (cicloalquil C_{3-6}), NCON (alquil C_{1-6})$_2$, SO_2NH_2, NSO_2 (alquil C_{1-6}), NSO_2 (alquil C_{3-6} ramificado), NSO_2 (cicloalquil C_{3-6}), e NSO_2 aril;

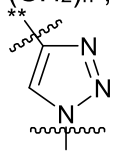
R^7 é selecionado a partir do grupo constituído por H, alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído, alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído, haloalquil C_{1-6}, fenil opcionalmente substituído, piridil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, e -CH(R^5) (R^6);

cada R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} e R^{8e} é selecionado independentemente a partir do grupo constituído por H, halogênio, hidroxila, CN, alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído, alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído, e alcoxi C_{1-6};

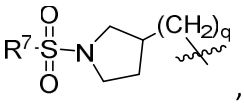
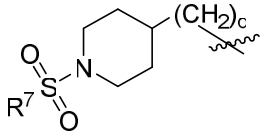
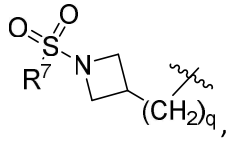
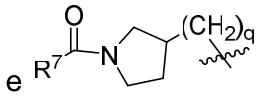
cada R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} e R^{9e} é selecionado independentemente a partir do grupo constituído por H, halogênio, alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído, alcoxi C_{1-6}, e alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído;

cada R^{10a} e R^{10b} é selecionado independentemente a partir do grupo constituído por H, alquil C_{1-6} linear, e alquil C_{1-6} ramificado opcionalmente substituído;

L^1 é selecionado a partir do grupo constituído por -C≡C-, -CH=CH- e -$(CH_2)_n$-;

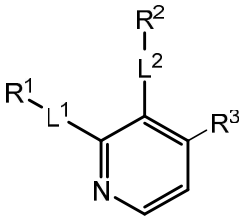


L^2 é selecionado a partir de um grupo constituído por NH, $(CH_2)_m$, e em que "**" indica o ponto de ligação para R^2;

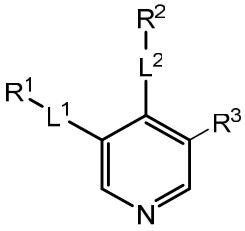
Q^1 é selecionado a partir de um grupo constituído por benzil opcionalmente substituído, $-COR^7$, $-SO_2R^7$,  ,  ,  , e  ;

n é 0, 1, 2 ou 3; m é 0, 1, 2 ou 3; q é 1, 2, 3 ou 4; e x é 0, 1, 2 ou 3.

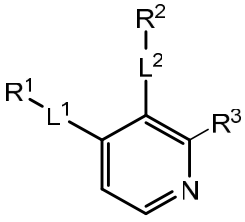
[064]Em certas formas de realização, o composto (I) é o composto (II):

 .

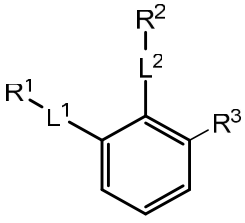
[065]Em certas formas de realização, o composto (I) é o composto (III):

 .

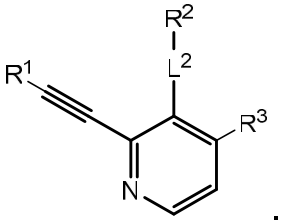
[066]Em certas formas de realização, o composto (I) é o composto (IV):

 .

[067]Em certas formas de realização, o composto (I) é o composto (V):

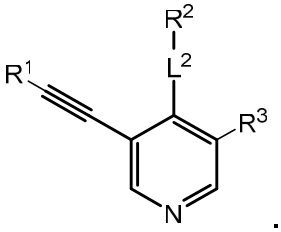
 .

[068]Em certas formas de realização, o composto (I) é o composto (VI):



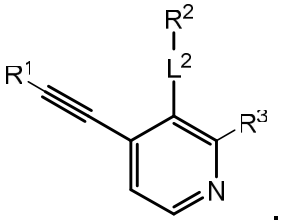
.

[069]Em certas formas de realização, o composto (I) é o composto (VII):



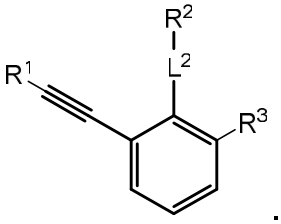
.

[070]Em certas formas de realização, o composto (I) é o composto (VIII):



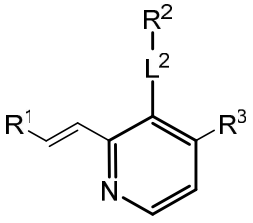
.

[071]Em certas formas de realização, o composto (I) é o composto (IX):



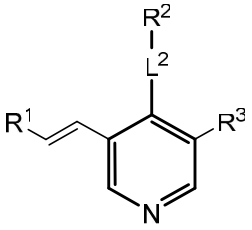
.

[072]Em certas formas de realização, o composto (I) é o composto (X):



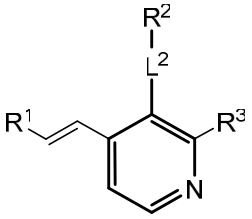
.

[073]Em certas formas de realização, o composto (I) é o composto (XI):



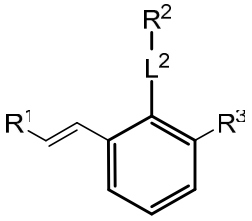
.

[074]Em certas formas de realização, o composto (I) é o composto (XII):



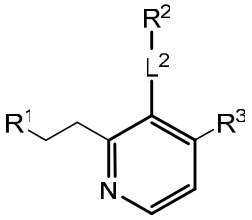
.

[075]Em certas formas de realização, o composto (I) é o composto (XIII):



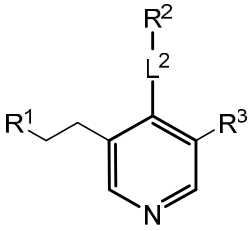
.

[076]Em certas formas de realização, o composto (I) é o composto (XIV):



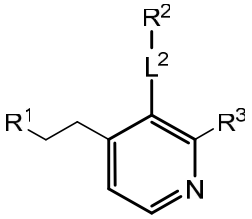
.

[077]Em certas formas de realização, o composto (I) é o composto (XV):



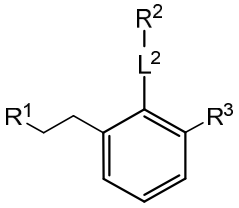
.

[078]Em certas formas de realização, o composto (I) é o composto (XVI):



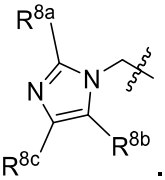
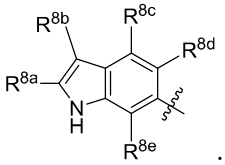
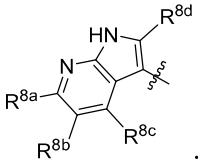
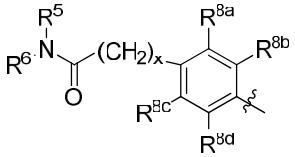
.

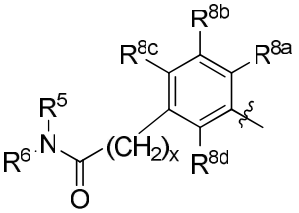
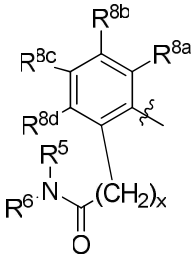
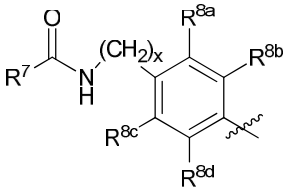
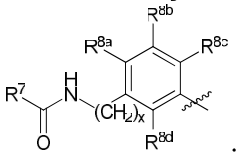
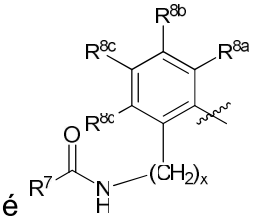
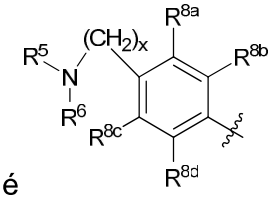
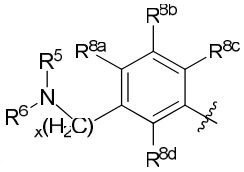
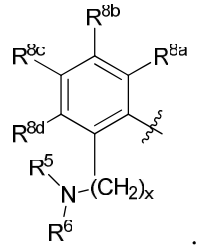
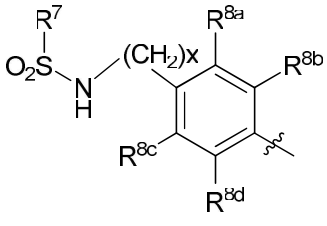
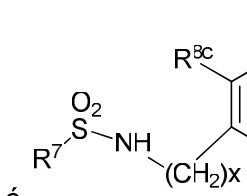
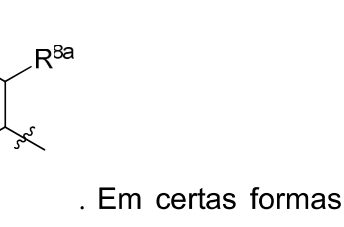
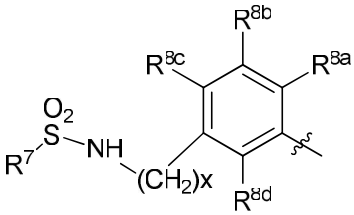
[079]Em certas formas de realização, o composto (I) é o composto (XVII):

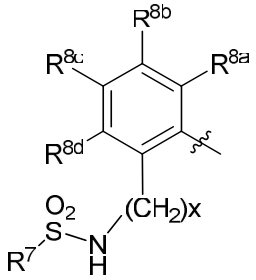
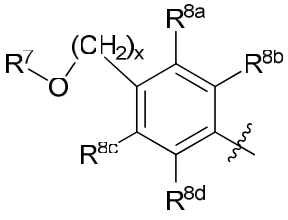
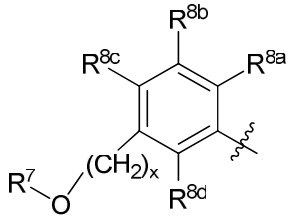
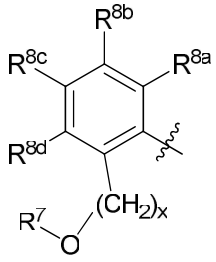
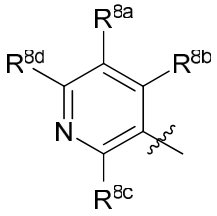
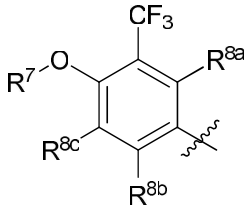
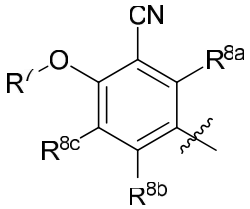
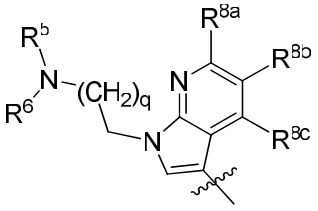


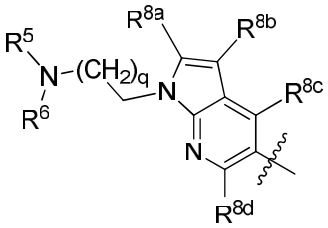
.

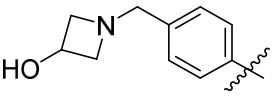
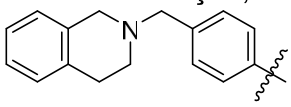
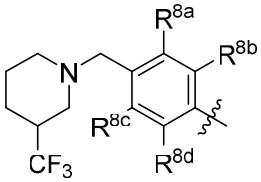
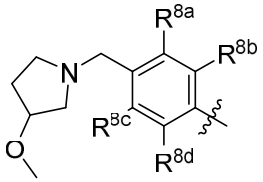
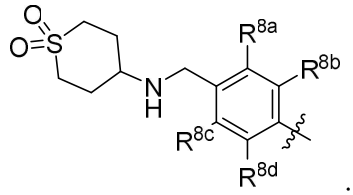
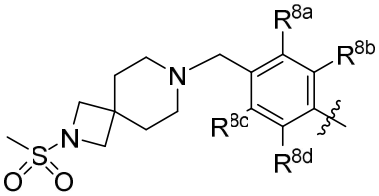
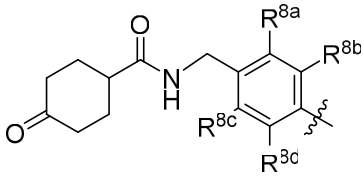
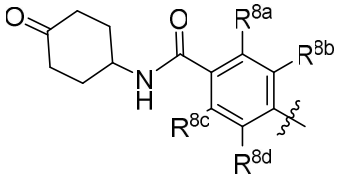
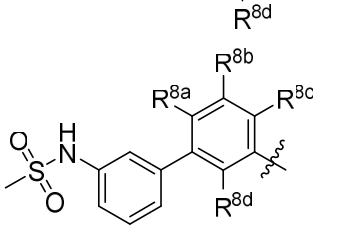
[080]Em certas formas de realização, X^1 é CR^{4a}. Em certas formas de realização, X^1 é N. Em certas formas de realização, X^2 é CR^{4a}. Em certas formas de realização, X^2 é N. Em certas formas de realização, X^3 é CR^{4a}. Em certas formas de realização, X^3 é N. Em certas formas de realização, R^1 é ainda fenila opcionalmente substituída. Em certas formas de realização, R^1 é ainda heteroarila opcionalmente substituída. Em certas formas de realização, R^1 é ainda benzila opcionalmente substituída. Em certas formas de realização, R^1 é ainda heteroaril metila opcionalmente substituída.

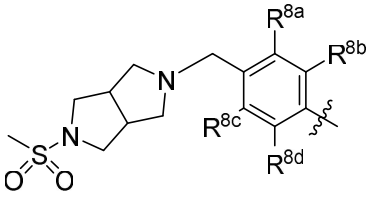
[081]Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de

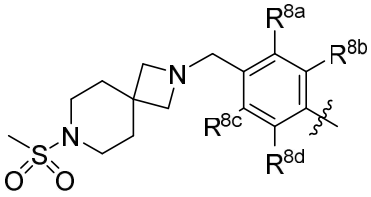
realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de

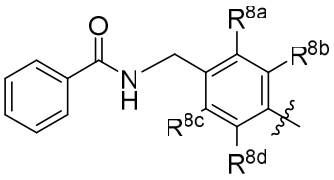
realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é

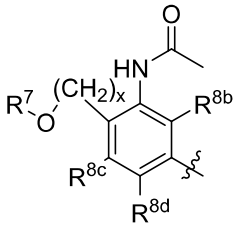


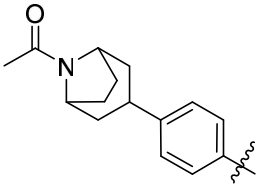
. Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é

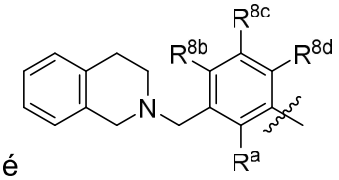

. Em certas formas de realização, R^1 é

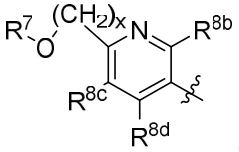

. Em certas formas de realização, R^1 é

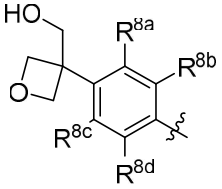

. Em certas formas de realização, R^1 é

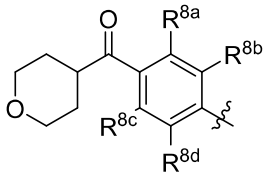

. Em certas formas de realização, R^1 é

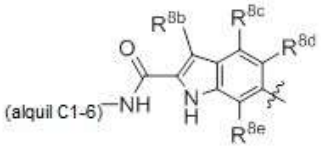

. Em certas formas de realização, R^1 é

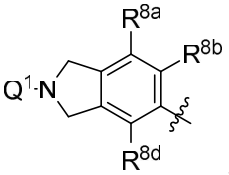

. Em certas formas de realização, R^1 é

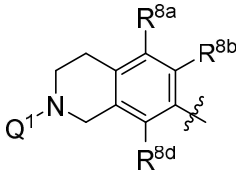
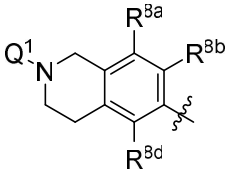
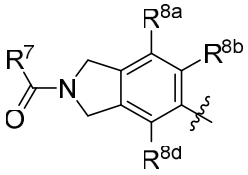
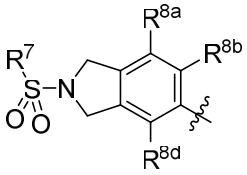
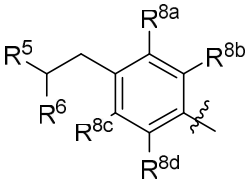
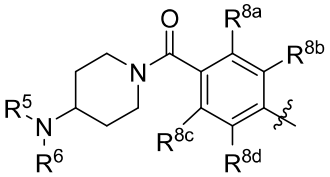
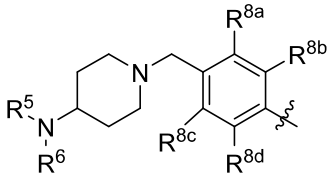
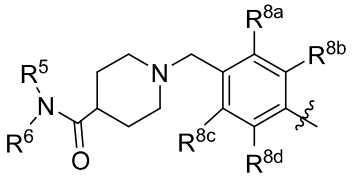
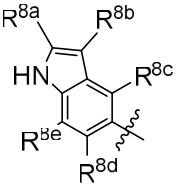
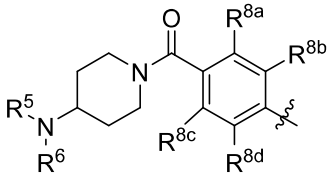

.

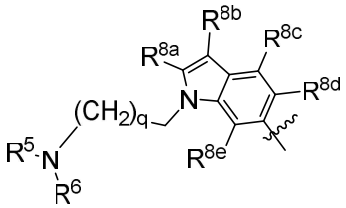

Em certas formas de realização, R^1 é . Em certas formas de realização, R^1 é

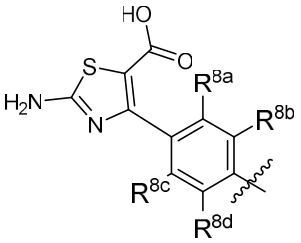

. Em certas formas de realização, R^1 é


. Em certas formas de realização, R^1 é

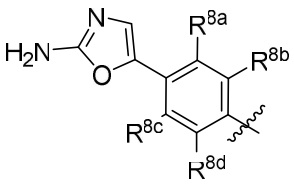

.

Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em certas formas de realização, R^1 é  . Em

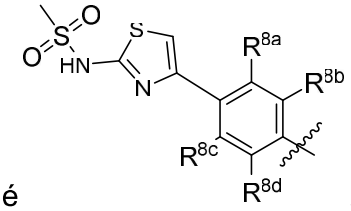
certas formas de realização, R^1 é  . Em



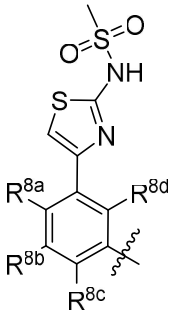
realização, R^1 é . Em certas formas de realização, R^1 é



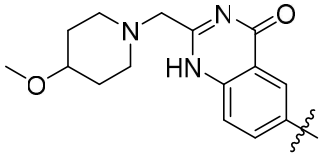
. Em certas formas de realização, R^1 é



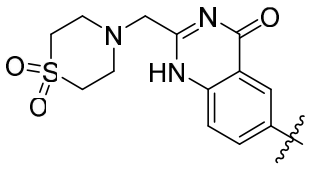
.



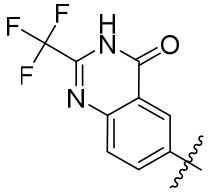
Em certas formas de realização, R^1 é . Em certas formas de realização,



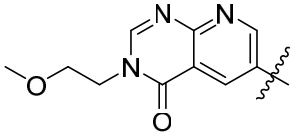
R^1 é . Em certas formas de realização, R^1 é



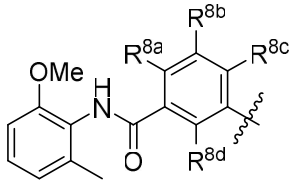
. Em certas formas de realização, R^1 é



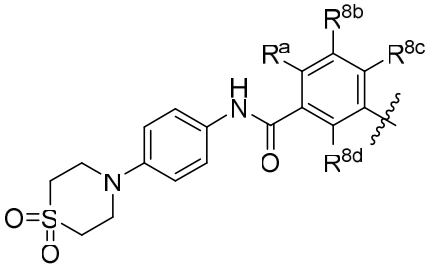
. Em



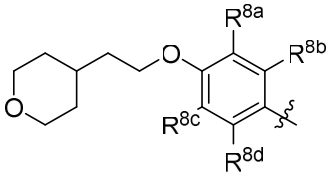
certas formas de realização, R^1 é . Em certas formas de



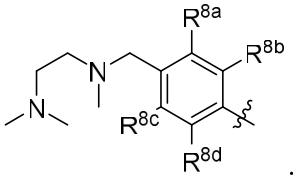
realização, R^1 é . Em certas formas de realização, R^1 é



. Em certas formas de realização, R^1 é

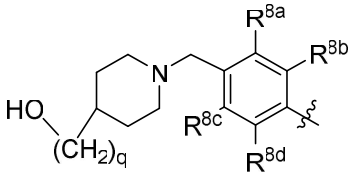


. Em certas formas de realização, R^1 é

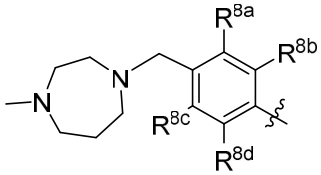


.

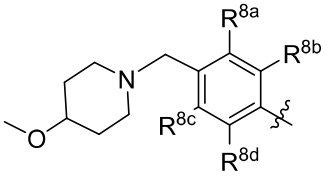
Em certas formas de realização, R^1 é



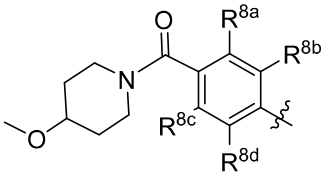
. Em certas formas de realização, R^1 é



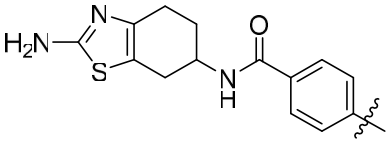
. Em certas formas de realização, R^1 é



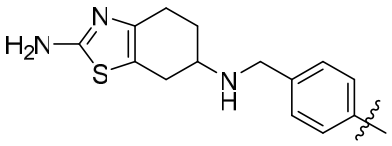
. Em certas formas de realização, R^1 é

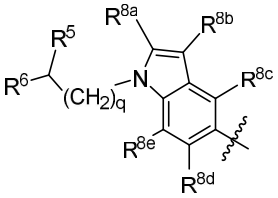


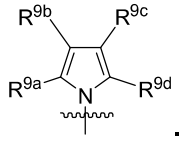
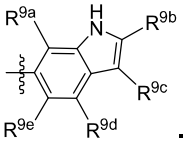
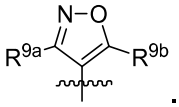
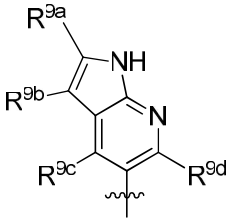
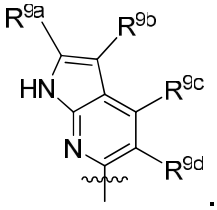
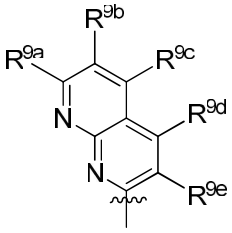
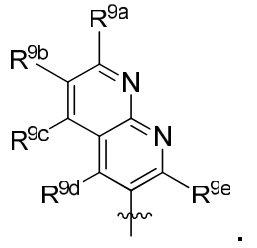
. Em certas formas de realização, R^1 é

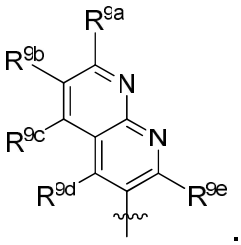
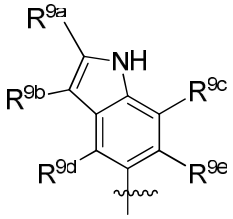
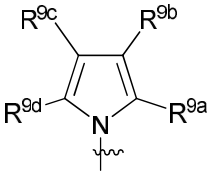
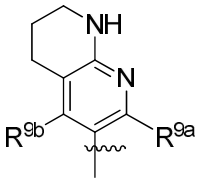
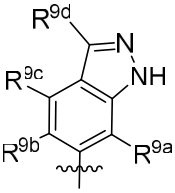
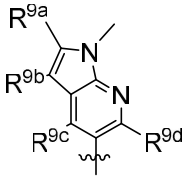
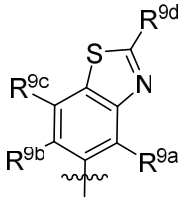


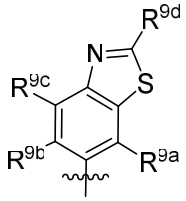
. Em certas formas de realização, R^1 é


. Em certas formas de realização, R^1 é


.

[082]Em certas formas de realização, R^2 é ainda H. Em certas formas de realização, R^2 é ainda $NR^{10a}R^{10b}$. Em certas formas de realização, R^2 é ainda flúor. Em certas formas de realização, R^2 é ainda fenila opcionalmente substituída. Em certas formas de realização, R^2 é ainda heteroarila opcionalmente substituída. Em certas formas de realização, R^2 é 
. Em certas formas de realização, R^2 é 
. Em certas formas de realização, R^2 é 
. Em certas formas de realização, R^2 é 
. Em certas formas de realização, R^2 é 
. Em certas formas de realização, R^2 é 
. Em certas formas de realização, R^2 é 
.


. Em certas formas de realização, R^2 é 
. Em certas formas de realização, R^2 é 
. Em certas formas de realização, R^2 é 
. Em certas formas de realização, R^2 é 
. Em certas formas de realização, R^2 é 
. Em certas formas de realização, R^2 é 
.

Em certas formas de realização, R^2 é 
.

[083]Em certas formas de realização, R^3 é CO_2R^{4d}. Em certas formas de realização, R^3 é $-C(=O)NHS(=O)_2NR_5R_6$. Em certas formas de realização, R^3 é $-S(=O)_2NHC(=O)R^7$. Em certas formas de realização, R^3 é $-NHS(=O)_2R^7$. Em certas formas de realização, R^3 é 1H-tetrazol-5-il.

[084]Em certas formas de realização, R^{4a} é H. Em certas formas de realização, R^{4a} é flúor. Em certas formas de realização, R^{4a} é cloro. Em certas formas de realização, R^{4a} é bromo. Em certas formas de realização, R^{4a} é iodo. Em certas formas de realização, R^{4b} é H. Em certas formas de realização, R^{4b} é flúor. Em certas formas de realização, R^{4b} é cloro. Em certas formas de realização, R^{4b} é bromo. Em certas formas de realização, R^{4b} é iodo. Em certas formas de realização, R^{4c} é H. Em certas

formas de realização, R^{4c} é flúor. Em certas formas de realização, R^{4c} é cloro. Em certas formas de realização, R^{4c} é bromo. Em certas formas de realização, R^{4c} é iodo. Em certas formas de realização, R^{4d} é H. Em certas formas de realização, R^{4d} é alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{4d} é alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído.

[085]Em certas formas de realização, R^5 é H, em certas formas de realização, R^5 é alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^5 é alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído.

[086]Em certas formas de realização, R^6 é H. Em certas formas de realização, R^6 é alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^6 é alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído.

[087]Em certas formas de realização, R^5 e R^6 são unidos com os átomos aos quais estão ligados para formar um anel de 3, 4, 5 ou 6 membros contendo opcionalmente uma unidade seleccionada do grupo constituído por oxigênio, enxofre, SO, SO_2, CF_2, NH, N(alquil C_{1-6}), N(alquil C_{3-7} ramificado), N(cicloalquil C_{3-6}), N(heteroaril), NCO(alquil C_{1-6}), NCO(alquil C_{1-6} ramificado), NCO_2 (alquil C_{1-6} ramificado), NCO_2 (cicloalquil C_{3-6}), NCON (alquil $C_{1-6})_2$, SO_2NH_2, NSO_2 (alquil C_{1-6}), NSO_2 (alquil C_{3-6} ramificado), NSO_2 (cicloalquil C_{3-6}) e NSO_2 arila.

[088]Em certas formas de realização, R^7 é H. Em certas formas de realização, R^7 é alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^7 é alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^7 é haloalquil C_{1-6}. Em certas formas de realização, R^7 é fenila opcionalmente substituída. Em certas formas de realização, R^7 é piridil opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^7 é heteroarila opcionalmente substituída. Em certas formas de realização, R^7 é -CH(R^5)(R^6).

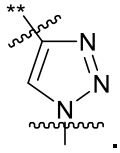
[089]Em certas formas de realização, R^{8a} é H. Em certas formas de realização, R^{8a} é alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R8a

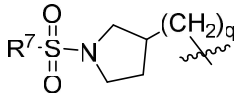
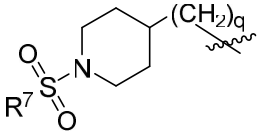
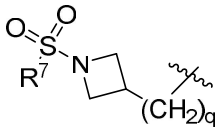
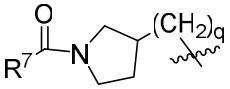
é alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{8a} é halogênio. Em certas formas de realização, R^{8a} é hidroxila. Em certas formas de realização, R^{8a} é CN. Em certas formas de realização, R^{8a} é alcoxi C_{1-6}. Em certas formas de realização, R^{8a} é $-(CH_2)_qNR^5R^6$. Em certas formas de realização, R^{8b} é H. Em certas formas de realização, R^{8b} é alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{8b} é alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{8b} é halogênio. Em certas formas de realização, R^{8b} é hidroxila. Em certas formas de realização, R^{8b} é CN. Em certas formas de realização, R^{8b} é alcoxi C_{1-6}. Em certas formas de realização, R^{8b} é $-(CH_2)_qNR^5R^6$. Em certas formas de realização, R^{8c} é H. Em certas formas de realização, R^{8c} é alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{8c} é alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{8c} é halogênio. Em certas formas de realização, R^{8c} é hidroxila. Em certas formas de realização, R^{8c} é CN. Em certas formas de realização, R^{8c} é alcoxi C_{1-6}. Em certas formas de realização, R^{8d} é H. Em certas formas de realização, R^{8d} é alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{8d} é alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído.

[090]Em certas formas de realização, R^{9a} é H. Em certas formas de realização, R^{9a} é alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{9a} é alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{9a} é halogênio. Em certas formas de realização, R^{9a} é alcoxi C_{1-6}. Em certas formas de realização, R^{9b} é H. Em certas formas de realização, R^{9b} é alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{9b} é alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{9b} é halogênio. Em certas formas de realização, R^{9b} é alcoxi C_{1-6}. Em certas formas de realização, R^{9c} é H. Em certas formas de realização, R^{9c} é alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{9c} é alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{9c} é halogênio. Em certas formas de realização, R^{9c}

é alcoxi C_{1-6}. Em certas formas de realização, R^{9d} é H. Em certas formas de realização, R^{9d} é alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{9d} é alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{9d} é halogênio. Em certas formas de realização, R^{9d} é alcoxi C_{1-6}. Em certas formas de realização, R^{9e} é H. Em certas formas de realização, R^{9e} é alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{9e} é alquil C_{3-6} ramificado opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{9e} é halogênio. Em certas formas de realização, R^{9e} é alcoxi C_{1-6}.

[091]Em certas formas de realização, R^{10a} é H. Em certas formas de realização, R^{10a} é alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{10a} é alquil C_{1-6} ramificado opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{10b} é H. Em certas formas de realização, R^{10b} é alquil C_{1-6} linear opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R^{10b} é alquil C_{1-6} ramificado opcionalmente substituído.

[092]Em certas formas de realização, L^1 é -C≡C-. Em certas formas de realização, L^1 é -CH=CH-. Em certas formas de realização, L^1 é $(CH_2)_n$. Em certas formas de realização, L^2 é NH. Em certas formas de realização, L^2 é $(CH_2)_m$. Em certas formas de realização, L^2 é  .

[093]Em certas formas de realização, Q^1 é  . Em certas formas de realização, Q^1 é  . Em certas formas de realização, Q^1 é  . Em certas formas de realização, Q^1 é  .

[094]Em certas formas de realização, n é 0. Em certas formas de realização, n é 1. Em certas formas de realização, n é 2. Em certas formas de realização, n é 3. Em certas formas de realização, m é 0. Em certas formas de realização, m é 1 Em certas formas de realização, m é 2. Em certas formas de realização, m é 3. Em certas formas de realização, q é 1. Em certas formas de realização, q é 2. Em certas formas de realização, q é 3. Em certas formas de realização, q é 4. Em certas formas de realização, x é 0. Em certas formas de realização, x é 1. Em certas formas de realização, x é 2. Em certas formas de realização, x é 3.

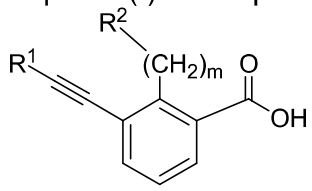
[095]Em certas formas de realização, o composto (I) é composto (XVIII) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:  (XVIII), em que exemplos não limitantes de R^1, R^2 e m estão definidos na Tabela 1.

Tabela 1

Entrada	R^1	R^2	m
1	fenila	1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ila	0
2	4-fluorfenila	1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ila	0
3	4-(oxan- 4-iloxi)fenila	1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ila	0
4	4-metoxifenila	1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ila	0
5	3-carbamoil- 5-metoxifenila	1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ila	0
6	2,4-difluorfenila	1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ila	0
7	4-acetamidofenila	1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ila	0
8	4-(4-metoxibenzenossulfonamido)fenila	1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ila	0
9	4-(tiofeno- 2-sulfonamido)fenila	1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ila	0
10	4-(piridina- 3-amido)fenila	1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ila	0
11	4-metanossulfonamidofenila	1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ila	0
12	4-aminofenila	1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ila	0
13	4-(4-metoxibenzenossulfonamido)fenila	Indol-6-ila	0
14	4-(tiofeno- 2-sulfonamido)fenila	Indol-6-ila	0
15	4-(piridina- 3-amido)fenila	Indol-6-ila	0

16	4-metanossulfonamidofenila	Indol-6-ila	0
17	4-(3-cloro- 4-fluorbenzenossulfonamido)fenila	Indol-6-ila	0
18	3-carbamoil- 5-metoxifenila	Indol-6-ila	0
19	4-[(2-metoxietil)(metil)carbamoil]fenila	Indol-6-ila	0
20	4-{[2-(dimetilamino)etil]carbamoil}fenila	Indol-6-ila	0
21	4-(piperazina- 1-carbonil)fenila	Indol-6-ila	0
22	4-fluor- 3-(oxan- 4-iloxi)fenila	Indol-6-ila	0
23	4-{[(4-carboxifenil)formamido]metil}fenila	Indol-6-ila	0
23	4-[(3-hidroxiazetidin-1-il)metil]fenila	Indol-6-ila	0
24	3-(3-metanosulfonamidofenil)fenila	Indol-6-ila	0
25	4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenila	Indol-6-ila	0
26	4-[(4,4-difluorpiperidin-1-il)metil]fenila	Indol-6-ila	0
27	4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenila	Indol-6-ila	0
28	4-[(fenilaformamido)metil]fenila	Indol-6-ila	0
29	4-(oxan-4-ilametoxi)fenila	Indol-6-ila	0
30	4-[2-(oxan-4-il)etoxi]fenila	Indol-6-ila	0
31	4-{[(2-fluorfenil)formamido]metil}fenila	Indol-6-ila	0
32	4-[(dimetilamino)metil]fenila	Indol-6-ila	0
33	4-(aminometil)fenila	Indol-6-ila	0
34	4-{[(2-metoxietil)(metil)amino]metil}fenila	Indol-6-ila	0
35	4-{[(2-carboxifenil)formamido]metil}fenila	Indol-6-ila	0
36	3-(morfolin- 4-ilmetil)fenila	Indol-6-ila	0
37	4-[(1,1-dioxo- 1λ^6-tian-4-il)oxi]fenila	Indol-6-ila	0
38	4-oxo- 3,4-diidroquinazolin-7-ila	Indol-6-ila	0
39	2-metil-4-oxo- 3,4-diidroquinazolin-7-il	Indol-6-ila	0
40	4-(morfolin- 4-ilmetil)fenila	Indol-6-ila	0
41	4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenila	Indol-6-ila	0
42	4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenila	Indol-6-ila	0
43	4-[(1,1-dioxo- 1λ^6-tiomorfolin-4-il)metil]fenila	Indol-6-ila	0
44	4-({[2-(dimetilamino)etil](metil)amino}metil)fenila	Indol-6-ila	0

45	4-{[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]metil}fenila	Indol-6-ila	0
46	4-(oxan- 4-iloxi)- 3-(trifluormetil)fenila	Indol-6-ila	0
47	4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenila	Indol-6-ila	0
48	fenila	5-fluor- indol-6-ila	0
49	fenila	7-fluor- indol-6-ila	0
50	fenila	1,3-benzotiazol-5-ila	0
51	fenila	2-metil-1,3-benzotiazol-5-ila	0
52	fenila	1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin -6-ila	0
53	fenila	1,8-naftiridin-3-ila	0
54	fenila	1,8-naftiridin-2-ila	0
55	1-[3-(morfolin-4-il)propil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ila	Indol-6-ila	0
56	1-[2-(morfolin-4-il)etil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ila	Indol-6-ila	0
57	1-[2-(dimetilamino)etil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ila	Indol-6-ila	0
58	1-[3-(dimetilamino) propil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ila	Indol-6-ila	0
59	1-[2-(dimetilamino)etil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ila	Indol-6-ila	0
60	1,8-naftiridin-2-ila	Indol-6-ila	0
61	2-(5,6,7,8-tetrahidro- 1,8-naftiridin-3-ila	Indol-6-ila	0
62	1-[2-(morfolin-4-il)etil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ila	Indol-6-ila	0
63	1-[2-(dimetilamino)etil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ila	Indol-6-ila	0
64	4-{8-azabiciclo [3.2.1]octan-3-il}fenila	Indol-6-ila	0

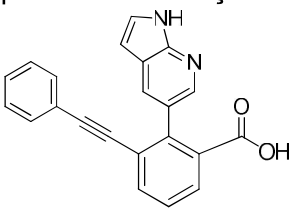
[096]Em determinadas formas de realização, R^1 é, pelo menos, um selecionado do grupo constituído por: 4-acetamidofenil; 4-(aminometil)fenil; 4-aminofenil; 4-{8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il}fenil; 3-carbamoil- 5-metoxifenil; 4-{[(2-carboxifenil)formamido]metil}fenil; 4-{[(4-carboxifenil)formamido]metil}fenil; 4-(3-cloro-

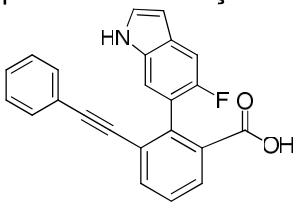
4-fluorbenzenesulfonamido)fenil; 2,4-difluorfenil; 4-[(4,4-difluorpiperidin-1-il)metil]fenil; 4-{[2-(dimetilamino)etil]carbamoil}fenil; 4-({[2-(dimetilamino)etil](metil)amino}metil)fenil; 1-[2-(dimetilamino)etil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il; 1-[3-(dimetilamino) propil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il; 4-[(dimetilamino)metil]fenil; 4-[(1,1-dioxo- 1λ^6-tian-4-il)oxi]fenil; 4-[(1,1-dioxo- 1λ^6-tiomorfolin-4-il)metil]fenil; 4-[(4-etilpiperazin-1-il)metil]fenil; 4-fluor- 3-(oxan-4-iloxi)fenil; 4-fluorfenil; 4-{[(2-fluorfenil)formamido]metil}fenil; 4-[(3-hidroxiazetidin-1-il)metil]fenil; 4-{[4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il]metil}fenil; 4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]fenil; 4-metanosulfonamidofenil; 3-(3-metanosulfonamidofenil)fenil; 4-(4-metoxibenzenossulfonamido)fenil; 4-{[(2-metoxietil)(metil)amino]metil}fenil; 4-[(2-metoxietil)(metil)carbamoil]fenil; 4-metoxifenil; 4-[(4-metoxipiperidin-1-il)metil]fenil; 4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenil; 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil; 2-metil- 4-oxo- 3,4-diidroquinazolin-7-il; 3-(morfolin- 4-ilmetil)fenil; 4-(morfolin- 4-ilmetil)fenil; 1-[2-(morfolin-4-il)etil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il; 1-[3-(morfolin-4-il)propil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il; 1-[2-(morfolin-4-il)etil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il; 1-[2-(dimetilamino)etil]- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il; 1,8-naftiridin-2-il; 4-(oxan- 4-ilmetoxi)fenil; 4-[2-(oxan-4-il)etoxi]fenil; 4-(oxan- 4-iloxi)fenil; 4-(oxan- 4-iloxi) -3-(trifluormetil)fenil; 4-oxo- 3,4-diidroquinazolin-7-il; fenil 4-[(fenilformamido)metil]fenil; 4-(piperazina- 1-carbonil)fenil; 4-(piridina- 3-amido)fenil; 2-(5,6,7,8-tetrahidro- 1,8-naftiridin-3-il; e 4-(tiofeno- 2-sulfonamido)fenil.

[097]Em certas formas de realização, R^2 é, pelo menos, um selecionado do grupo constituído por: 1,3-benzotiazol-5-il; 5-fluor-indol-6-il; 7-fluor-indol-6-il; indol-6-il; 2-metil-1,3-benzotiazol-5-il; 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il; 1,8-naftiridin-2-il; 1,8-naftiridin-3-il; e 1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-il.

[098]Conforme definido aqui, um composto representado pela fórmula racêmica significa ainda qualquer um dos dois enantiômeros ou suas misturas, ou, no

caso em que um segundo centro quiral esteja presente, todos os diastereômeros possíveis.

[099]Para fins de demonstração da maneira em que os compostos da presente invenção são nomeados e referidos aqui, o composto de fórmula:  tem o nome químico: ácido 3-(2-feniletinil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)benzoico.

[0100]Para fins de demonstração da maneira em que os compostos da presente invenção são nomeados e referidos aqui, o composto de fórmula:  tem o nome químico: ácido 2-(5-fluor-1H-indol-6-il)-3-(2-feniletinil)benzoico.

[0101]Conforme definido aqui, um composto representado por uma fórmula racêmica significa ainda qualquer um dos dois enantiômeros tendo a fórmula ou suas misturas, ou, no caso em que um segundo centro quiral esteja presente, todos os diastereômeros possíveis.

[0102]Os compostos descritos aqui podem formar sais com ácidos e/ou bases, e tais sais estão incluídos na presente invenção. Em certas formas de realização, os sais são sais farmaceuticamente aceitáveis. O termo "sais" abrange sais de adição de ácido e/ou base livres que são úteis nos métodos da invenção. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a sais que possuem perfis de toxicidade dentro de uma faixa que proporciona utilidade em aplicações farmacêuticas. Os sais farmaceuticamente inaceitáveis podem, no entanto, possuir propriedades, tais como alta cristalinidade, que têm utilidade na prática da presente invenção, tal como, por

exemplo, utilidade no processo de síntese, purificação ou formulação de compostos úteis nos métodos da invenção.

[0103]Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis adequados podem ser preparados a partir de um ácido inorgânico ou de um ácido orgânico. Exemplos de ácidos inorgânicos incluem sulfato, hidrogenossulfato, hemisulfato, ácido clorídrico, bromídrico, hidriódico, nítrico, carbônico, sulfúrico e fosfórico (incluindo fosfato de hidrogênio e fosfato de diidrogênio). Os ácidos orgânicos adequados podem ser selecionados das classes alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas e sulfônicas de ácidos orgânicos, exemplos dos quais incluem o ácido fórmico, acético, propiônico, succínico, glicólico, glucônico, lático, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurônico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutâmico, benzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embônico (pamoico), metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, pantotênico, trifluormetanossulfônico, 2-hidroxietanossulfônico, p-toluenossulfônico, sulfanílico, ciclo-hexilaminossulfônico, esteárico, algínico, β-hidroxibutírico, salicílico, galatárico, ácido galaturônico, ácidos glicerofosfônico e sacarina (por exemplo, sacarinato, sacarato).

[0104]Os sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis adequados dos compostos da invenção incluem, por exemplo, sais metálicos incluindo sais de metais alcalinos, metais alcalino-terrosos e sais de transição, tais como, por exemplo, sais de cálcio, magnésio, potássio, sódio e zinco. Os sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis também incluem sais orgânicos feitos de aminas básicas, tais como, por exemplo, amônio, N,N'-dibenzilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metilglucamina) e procaína.

[0105]Todos estes sais podem ser preparados a partir do composto correspondente fazendo, por exemplo, que o ácido ou base apropriada reaja com o composto. Os sais podem ser constituídos por uma fração inferior a um, um ou mais

do que um equivalente molar de ácido ou base em relação a qualquer composto da invenção.

[0106]Em certas formas de realização, o pelo menos um composto da invenção é um componente de uma composição farmacêutica que inclui ainda pelo menos um carreador farmaceuticamente aceitável.

[0107]Os compostos da invenção podem possuir um ou mais estereocentros, e cada estereocentro pode existir independentemente tanto na configuração (R) quanto na (S). Em certas formas de realização, os compostos descritos aqui estão presentes nas formas opticamente ativas ou racêmicas. Os compostos descritos aqui abrangem formas racêmicas, opticamente ativas, regioisoméricas e estereoisoméricas, ou combinações das mesmas, que possuem as propriedades terapeuticamente úteis descritas aqui. A preparação das formas opticamente ativas é alcançada de qualquer maneira adequada, incluindo, a título de exemplo não limitante, pela resolução da forma racêmica com técnicas de recristalização, síntese a partir de materiais de partida opticamente ativos, síntese quiral ou separação cromatográfica utilizando uma fase quiral estacionária. Em certas formas de realização, uma mistura de um ou mais isômeros é utilizada como o composto terapêutico descrito aqui. Em outras formas de realização, os compostos descritos aqui contêm um ou mais centros quirais. Estes compostos são preparados por qualquer meio, incluindo a síntese estereosseletiva, síntese enantiosseletiva e/ou separação de uma mistura de enantiômeros e/ou diastereômeros. A resolução de compostos e isômeros dos mesmos é alcançada por qualquer meio, incluindo, a título de exemplo não limitante, os processos químicos, processos enzimáticos, cristalização fracional, destilação e cromatografia.

[0108]Os métodos e formulações descritos aqui incluem o uso de N-óxidos (se necessário), formas cristalinas (também conhecidas como polimorfos), solvatos, fases amorfas, e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos contendo a

estrutura de qualquer composto da invenção, bem como metabólitos e metabólitos ativos destes compostos com o mesmo tipo de atividade. Os solvatos incluem água, éter (por exemplo, tetrahidrofurano, éter terc-butil metílico) ou álcool (por exemplo, etanol), solvatos, acetatos e similares. Em certas formas de realização, os compostos descritos aqui existem nas formas solvatadas com solventes farmaceuticamente aceitáveis, tais como água e etanol. Em outras formas de realização, os compostos descritos aqui existem na forma não solvatada.

[0109]Em certas formas de realização, os compostos da invenção existem como tautômeros. Todos os tautômeros estão incluídos no escopo dos compostos citados aqui.

[0110]Em certas formas de realização, os compostos descritos aqui são preparados como pró-fármacos. Um “pró-fármaco” é um agente convertido no fármaco precursor *in vivo*. Em certas formas de realização, após a administração *in vivo*, um pró-fármaco é quimicamente convertido na forma biológica, farmacêutica ou terapeuticamente ativa do composto. Em outras formas de realização, um pró-fármaco é metabolizado enzimaticamente por uma ou mais etapas ou processos para a forma biológica, farmacêutica ou terapeuticamente ativa do composto.

[0111]Em certas formas de realização, os locais, por exemplo, na porção de anel aromático dos compostos da invenção são susceptíveis a várias reações metabólicas. A incorporação de substituintes apropriados nas estruturas do anel aromático pode reduzir, minimizar ou eliminar esta via metabólica. Em certas formas de realização, o substituinte apropriado para diminuir ou eliminar a susceptibilidade do anel aromático a reações metabólicas é, apenas a título de exemplo, um deutério, um halogênio ou um grupo alquila.

[0112]Os compostos descritos aqui também incluem compostos marcados isotopicamente, em que um ou mais átomos são substituídos por um átomo com o mesmo número atômico, mas uma massa atômica ou um número de massa diferente

da massa atômica ou número de massa geralmente encontrado na natureza. Exemplos de isótopos adequados para inclusão nos compostos descritos na presente invenção incluem e não estão limitados a ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{36}Cl, ^{18}F, ^{123}I, ^{125}I, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P e ^{35}S. em certas formas de realização, os compostos marcados isotopicamente são úteis em estudos de distribuição tecidual de fármacos e/ou substrato. Em outras formas de realização, a substituição com isótopos mais pesados, como o deutério, proporciona uma maior estabilidade metabólica (por exemplo, aumento da meia-vida *in vivo* ou necessidade de dosagem reduzida). Ainda em outras formas de realização, a substituição por isótopos emissores de pósitrons, tais como ^{11}C, ^{18}F, ^{15o} e ^{13}N, é útil nos estudos de Tomografia por Emissão de Pósitron (PET) para examinar a ocupação do receptor do substrato. Os compostos marcados isotopicamente são preparados por qualquer método adequado ou por processos utilizando um reagente marcado isotopicamente apropriado, em vez do reagente não marcado então utilizado.

[0113]Em certas formas de realização, os compostos descritos aqui são marcados por outros meios, incluindo, mas não se limitando a, o uso de cromóforos ou unidades fluorescentes, marcadores bioluminescentes ou marcadores quimioluminescentes.

Métodos de Produção

[0114]Os compostos descritos aqui e outros compostos relacionados que têm substituintes diferentes são sintetizados utilizando técnicas e materiais descritos aqui, bem como os descritos, por exemplo, nos *Fieser & Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Vol. 1-5 e Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); *Organic Reactions*, Vol. 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), de *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989), março, Química Orgânica Avançada 4ª Ed, (Wiley, 1992).; Carey e Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª

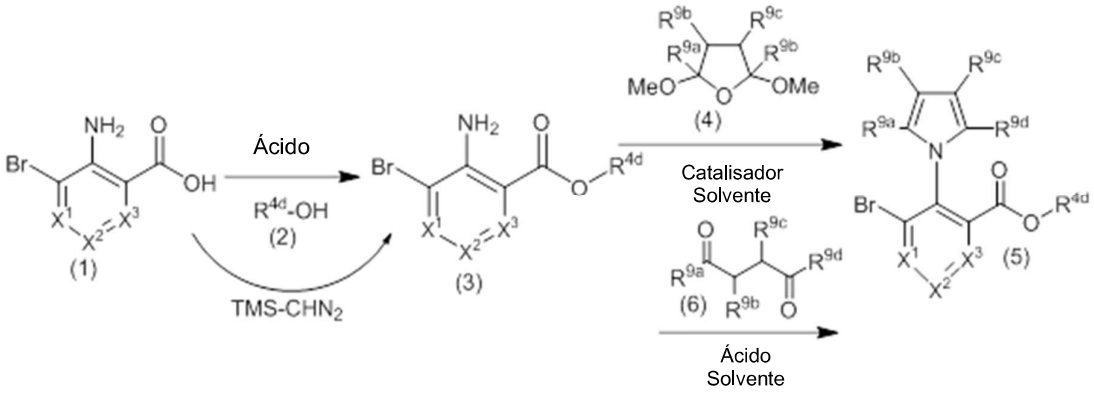
Ed., Vols. A e B (Pleem um 2000,2001) e Green & Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., (Wiley, 1999) (todos os quais são incorporados por referência para tal descrição). Os métodos gerais para a preparação do composto, como descrito aqui, são modificados pela utilização de reagentes e condições adequados para a introdução das várias porções encontradas na fórmula, conforme proporcionadas aqui.

[0115]Os processos descritos aqui podem ser monitorados de acordo com qualquer método adequado conhecido no estado da arte. Por exemplo, a formação do produto pode ser monitorada por meios espectroscópicos, tais como espectroscopia por ressonância magnética nuclear (por exemplo, ^{1}H ou ^{13}C), espectroscopia por infravermelho, espectrofotometria (por exemplo, UV visível), espectrometria de massa, ou por cromatografia, tal como cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), cromatografia gasosa (GC), cromatografia de permeação em gel (GPC) ou cromatografia em camada fina (TLC).

[0116]As reações ou os processos descritos aqui podem ser realizados em solventes adequados que podem ser facilmente selecionados por um técnico no assunto de síntese orgânica. Normalmente. os solventes adequados são substancialmente não reativos com os reagentes, intermediários e/ou produtos às temperaturas nas quais as reações são realizadas, isto é, temperaturas que podem variar desde a temperatura de congelamento do solvente até a temperatura de ebulição do solvente. Uma determinada reação pode ser realizada em um solvente ou em uma mistura com mais de um solvente. Dependendo da etapa específica de reação, solventes adequados podem ser selecionados para uma etapa específica de reação.

[0117]Os reagentes utilizados na preparação dos compostos desta invenção podem ser obtidos comercialmente ou podem ser preparados por procedimentos padrão descritos na literatura. Em um exemplo não limitante, os compostos da invenção podem ser produzidos por um dos seguintes esquemas de reação.

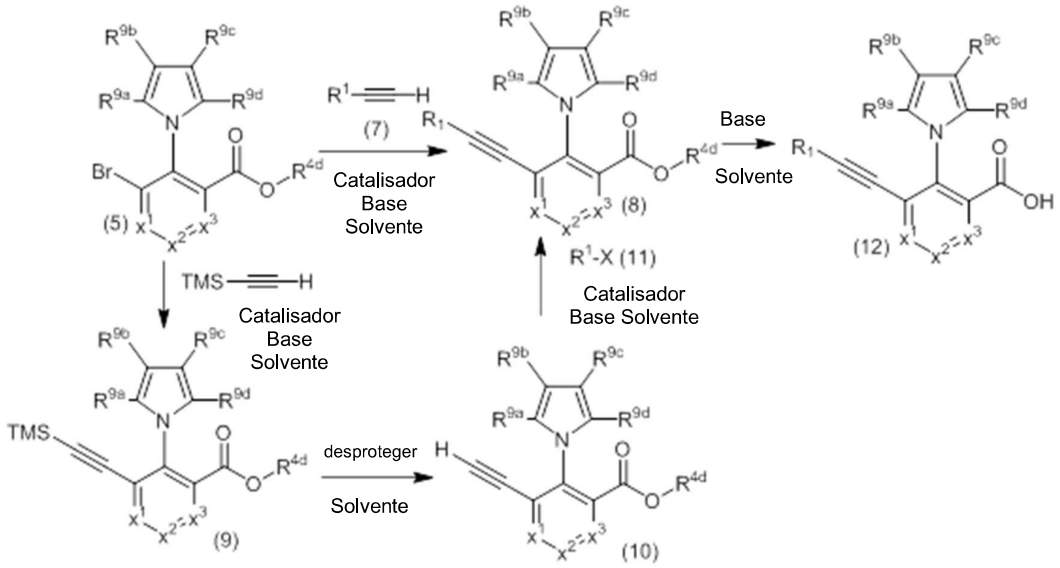
Esquema 1



[0118]Composto adequadamente substituído (1) reage com o composto adequadamente substituído (2) na presença de um ácido, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoracético, e outros similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas, para se obter o composto (3). Em alternativa, o composto (1) pode reagir com trimetilsilildiazometano em um solvente orgânico, tal como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, e similares, para se obter o composto (3). O composto (3) reage, em seguida, com o composto (4) na presença de um catalisador, tal como cloridrato de 4-cloropiridina, em um solvente orgânico, tal como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas, para se obter o composto (5). Em alternativa, o composto (3) reage com o composto (6) na presença de um ácido, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoracético, ácido acético, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-

dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas, para se obter o composto (5).

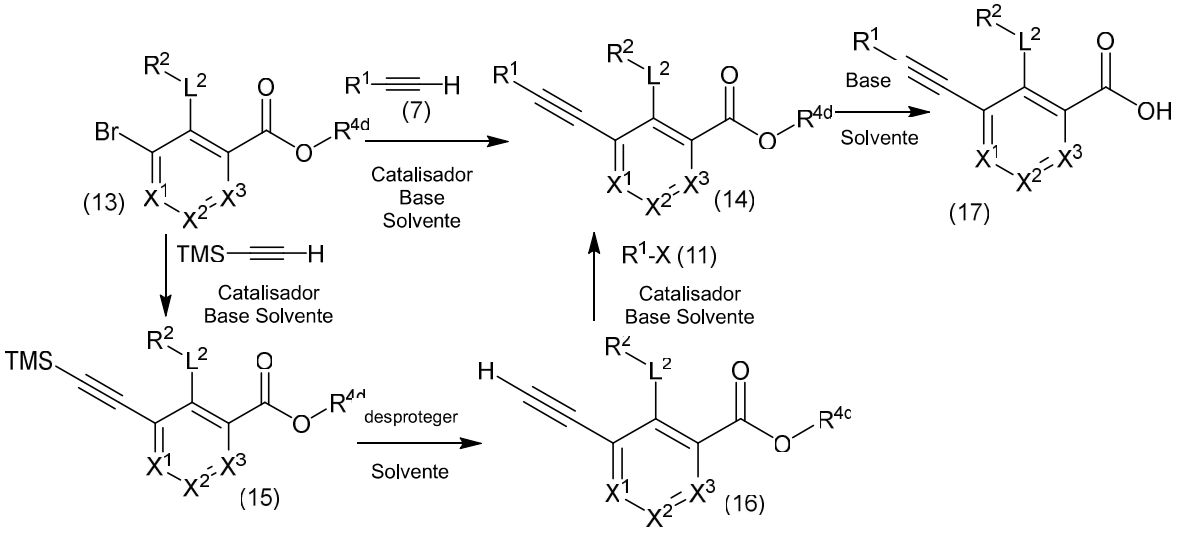
Esquema 2



[0119]O composto (5) reage com o composto (7), na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II) de etila, tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas, para se obter o composto (8). Em alternativa, o composto (5) reage com trimetilsilil acetileno na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido,

opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas, para se obter o composto (9). O composto (9) é então desprotegido pela remoção da porção trimetilsilil ao reagir o composto (9) com uma fonte de fluoreto, tal como fluoreto de tetrabutilamônio, e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e similares, para se obter o composto (10). O composto (10) reage com o composto (11), em que X é um cloreto, brometo, iodeto, metanossulfonato, trifluormetanossulfonato, tosilato, e outros similares na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e outros similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II), e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas, para se obter o composto (8). O composto (8) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (12).

Esquema 3

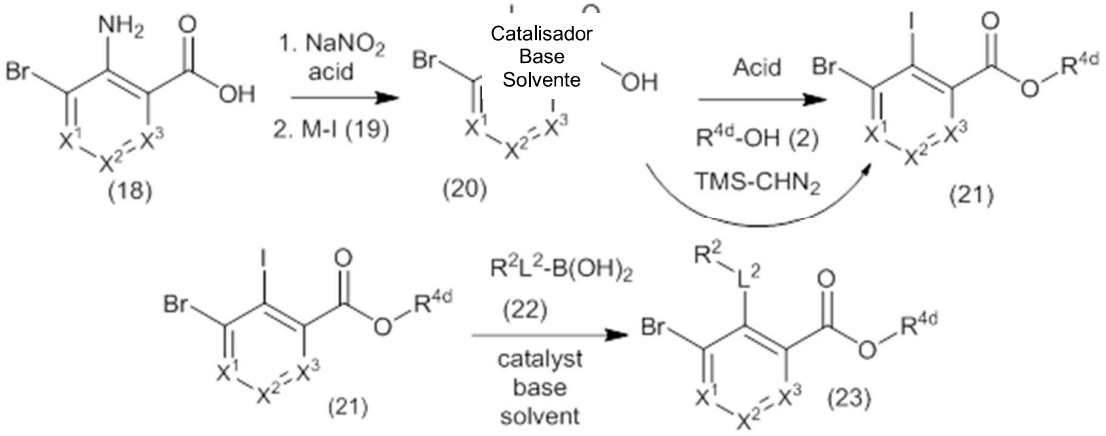


[0120]O composto (13) reage com o composto (7) na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (14). Em alternativa, o composto (13) reage com trimetilsilil acetileno na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (15). O composto (15) é então desprotegido pela remoção da porção trimetilsilil usando uma fonte de fluoreto, tal como fluoreto de tetrabutilamônio, e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e similares para se obter o composto (16). O composto (16) reage com o composto (11), em que X é um cloreto, brometo,

iodeto, metanossulfonato, trifluormetanossulfonato, tosilato, e outros similares na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina e similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (14). O composto (14) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (17).

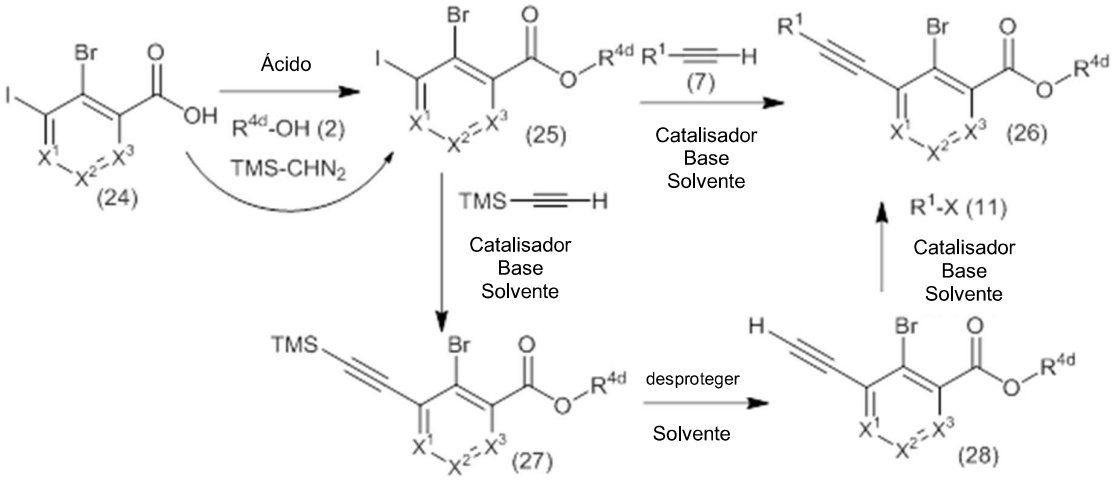
Esquema 4

[0121]O comp ($\underset{\text{Ácido}}{NaNO_2}$) reage com nitrito de sódio na presença de um ácido, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, $\underset{\text{Ácido}}{}$ ácido trifluoracético, e outros similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano e similares, opcionalmente aquecidos, opcionalmente aquecidos por irradiação de micro-ondas. A reação adicional com composto (19), em



que M é um metal, tal como sódio, potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas, para se obter o composto (20). O composto (20) reage com o composto adequadamente substituído (2) na presença de um ácido, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoracético, e outros similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetil formamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (21). Em alternativa, o composto (20) pode reagir com trimetilsilildiazometano em um solvente orgânico, tal como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, e similares, para se obter o composto (21). O composto (21) reage com o composto (22) na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (23).

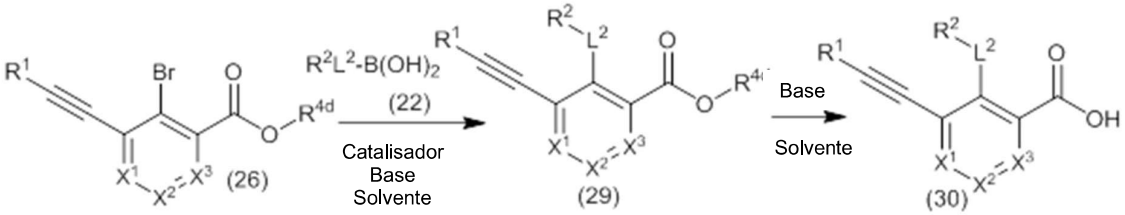
Esquema 5



[0122]O composto (24) reage com o composto adequadamente substituído (2) na presença de um ácido, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoracético, e outros similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (25). Em alternativa, o composto (24) pode reagir com trimetilsilildiazometano em um solvente orgânico, tal como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, e similares, para se obter o composto (25). O composto (25) reage com o composto (7) na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (26). Em alternativa, o composto (25) reage com trimetilsilil acetileno na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio

(0), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (27). O composto (27) é então desprotegido pela remoção da porção trimetilsilil usando uma fonte de fluoreto, tal como fluoreto de tetrabutilamônio, e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, para se obter o composto (28). O composto (28) reage com o composto (11), em que X é um cloreto, brometo, iodeto, metanossulfonato, trifluormetanossulfonato, tosilato, e outros similares na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (26).

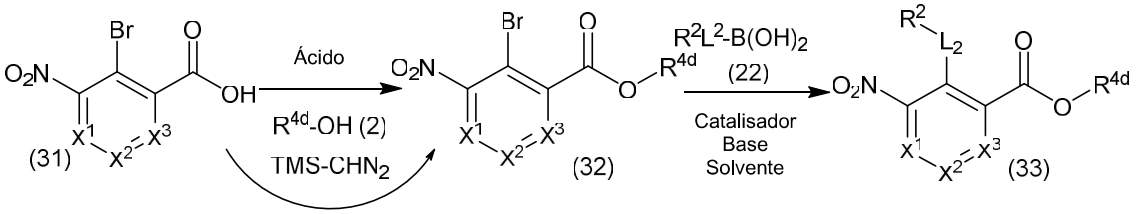
Esquema 6



[0123]O composto (26) reage com o composto (22) na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio,

carbonato de potássio e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (29). O composto (29) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (30).

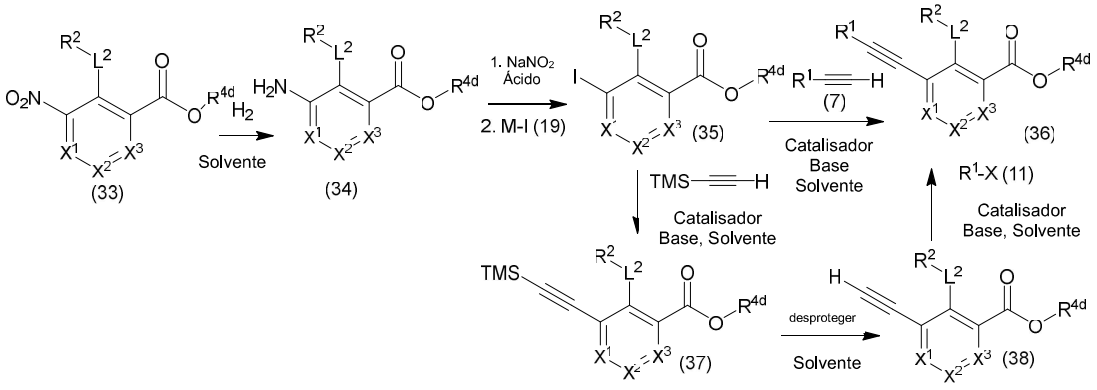
Esquema 7



[0124]O composto (31) reage com o composto adequadamente substituído (2) na presença de um ácido, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoracético, e outros similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (32). Em alternativa, o composto (31) pode reagir com trimetilsilildiazometano em um solvente orgânico, tal como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, e similares, para se obter o composto (32). O composto (32) reage com o composto (22) na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio,

carbonato de potássio e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (33).

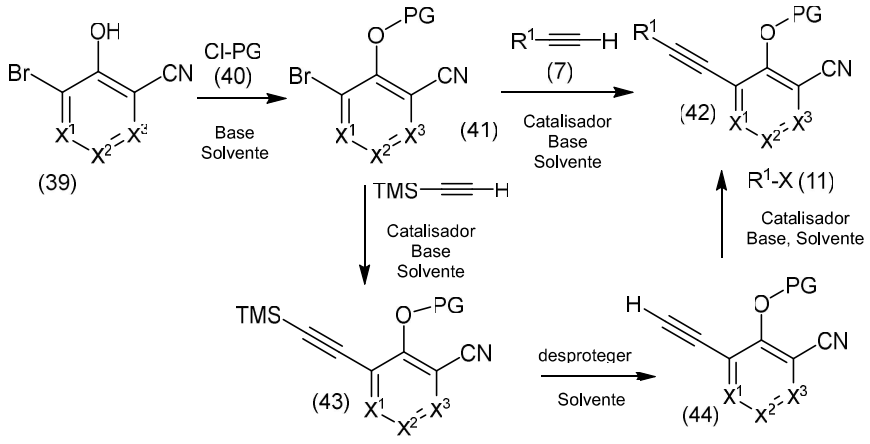
Esquema 8



[0125]O composto (33) reage com hidrogênio na presença de um catalisador, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II), e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, para se obter o composto (34). O composto (34) reage com nitrito de sódio na presença de um ácido, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoracético, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano e similares, opcionalmente aquecidos, opcionalmente aquecidos por irradiação de micro-ondas. A reação adicional com composto (19), em que M é um metal, tal como sódio, potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (35). O composto (35) reage com o composto (7) na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II),

tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (36). Em alternativa, o composto (35) reage com trimetilsilil acetileno na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (37). O composto (37) é então desprotegido pela remoção da porção trimetilsilil usando uma fonte de fluoreto, tal como fluoreto de tetrabutilamônio, e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, para se obter o composto (38). O composto (38) reage com o composto (11), em que X é um cloreto, brometo, iodeto, metanossulfonato, trifluormetanossulfonato, tosilato, e outros similares na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (36).

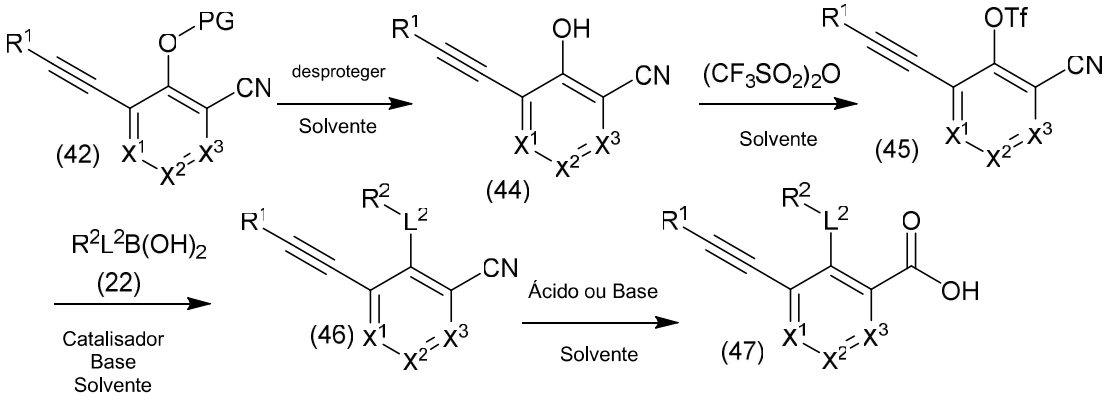
Esquema 9



[0126]O composto (39) reage com o composto (40), em que PG é terc-butildimetilsilil, terc-butildifenilsilil, acetila, benzoíla e similares, na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, para se obter o composto (41). O composto (41) reage com o composto (7) na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (42). Em alternativa, o composto (41) reage com trimetilsilil acetileno na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (43). O composto (43) é então desprotegido

pela remoção da porção trimetilsilil usando uma fonte de fluoreto, tal como fluoreto de tetrabutilamônio, e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, para se obter o composto (44). O composto (44) reage com o composto (11), em que X é um cloreto, brometo, iodeto, metanossulfonato, trifluormetanossulfonato, tosilato, e outros similares na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e outros similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II), e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (42).

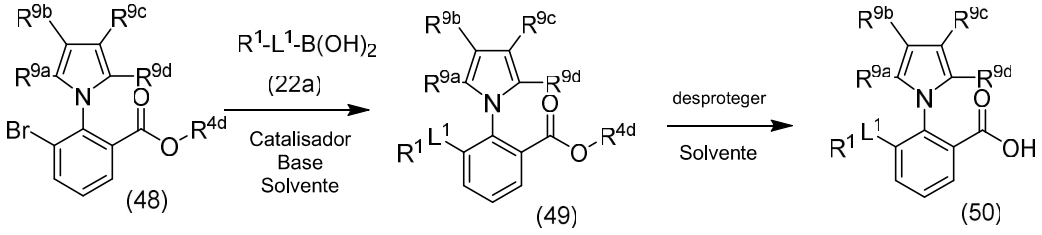
Esquema 10



[0127]O composto (42) é desprotegido por uma fonte de fluoreto, tal como fluoreto de tetrabutilamônio e similares, ou uma base, tal como carbonato de sódio aquoso, carbonato de potássio, carbonato de césio e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, para se obter o composto (44). O composto (44) reage com anidrido trifluormetanossulfônico, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, N,N-

dimetilformamida, e outros similares, opcionalmente na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, para se obter o composto (45). O composto (45) reage com o composto (22) na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (46). O composto (46) então reage com um ácido, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, e similares, em um solvente, tal como água, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (47). Em alternativa, o composto (46) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, e similares, em um solvente, tal como água, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (47).

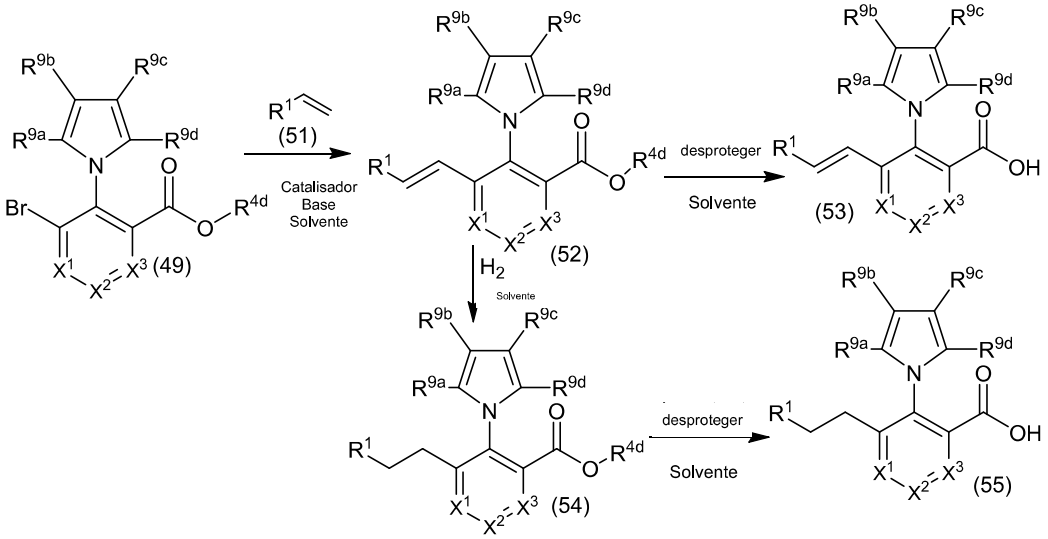
Esquema 11



[0128]O composto (48) reage com o composto (22a), na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis

(acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (49). O composto (49) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (50).

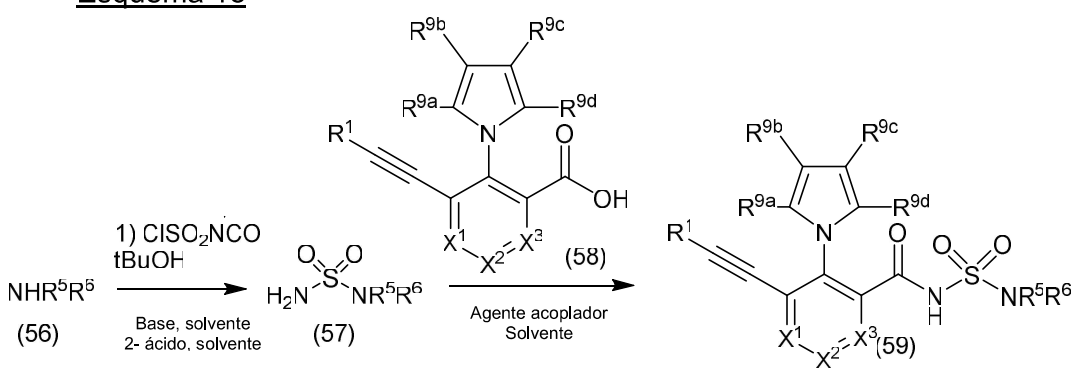
Esquema 12



[0129]O composto (49) reage com o composto (51) na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, hidróxido de sódio,

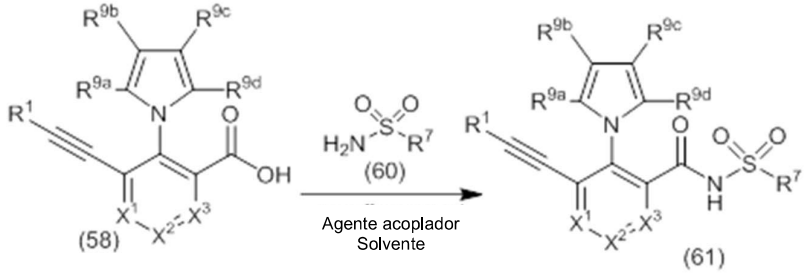
hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (52). O composto (52) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetil formamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (53). Em alternativa, o composto (52) reage com hidrogênio na presença de um catalisador, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II), e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, para se obter o composto (54). O composto (54) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (55).

Esquema 13



[0130]O composto (56) reage com isocianato de clorossulfonila e t-butanol na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, em um solvente, tal como cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano e similares, e depois desprotegidos pelo tratamento com um ácido, tal como cloreto de hidrogênio, ácido trifluoracético e similares em um solvente orgânico, tal como acetato de etila, cloreto de metileno e similares para se obter o composto (57). O composto (57) reage com o composto (58) na presença de agente acoplador, tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, hexafluorfosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametilurônio, hexafluorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino) fosfônio, hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinfosfônio e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, cloreto de metileno, dicloroetano, metanol, etanol e similares, opcionalmente no presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-lutidina, e similares, opcionalmente na presença de 4-N,N-dimetilaminopiridina, para se obter o composto (59).

Esquema 14

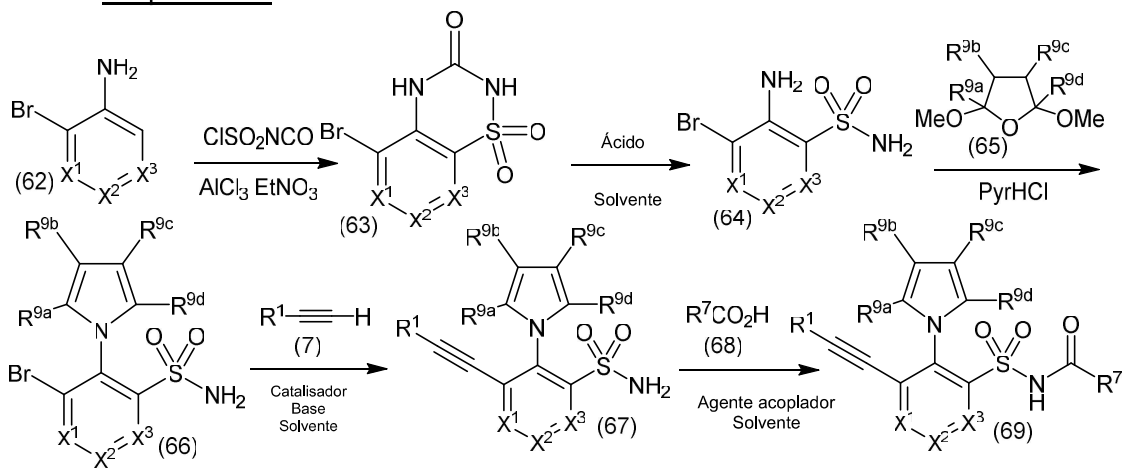


(58) (60) (61)

[0131]Em alternativa, o composto (58) reage com o composto (60) na presença de agente acoplador, tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, hexafluorfosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametilurônio, hexafluorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino) fosfônio,

hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinfosfônio, e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, cloreto de metileno, dicloroetano, metanol, etanol, e similares, opcionalmente em na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-lutidina, e similares, opcionalmente na presença de 4-N,N-dimetilaminopiridina, para se obter o composto (61).

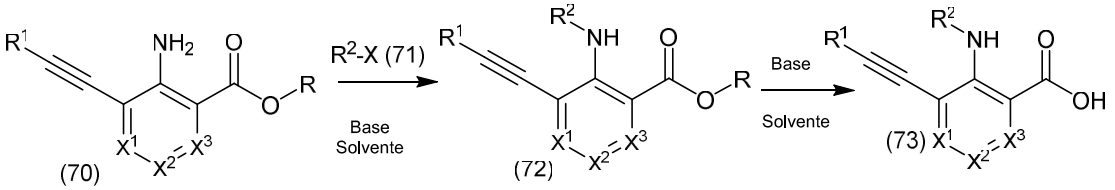
Esquema 15



[0132]O composto (62) reage com isocianato de clorossulfonila na presença de tricloreto de alumínio em nitroetano para se obter o composto (63). O composto (63) reage com um ácido, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoracético, ácido acético, e similares, opcionalmente em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, cloreto de metileno, dicloroetano, metanol, etanol, e similares, para se obter o composto (64). O composto (64) reage com o composto (65) na presença de cloridrato de piridina, opcionalmente em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, metanol, etanol, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (66). O composto (66) reage com o composto (7), na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina)

paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1, 4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (67). O composto (67) reage com o composto (68) na presença de agente acoplador, tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, hexafluorfosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametilurônio, hexafluorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino) fosfônio, hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinfosfônio e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, cloreto de metileno, dicloroetano, metanol, etanol e similares, opcionalmente na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-lutidina, e similares, opcionalmente na presença de 4-N,N-dimetilaminopiridina, para se obter o composto (69).

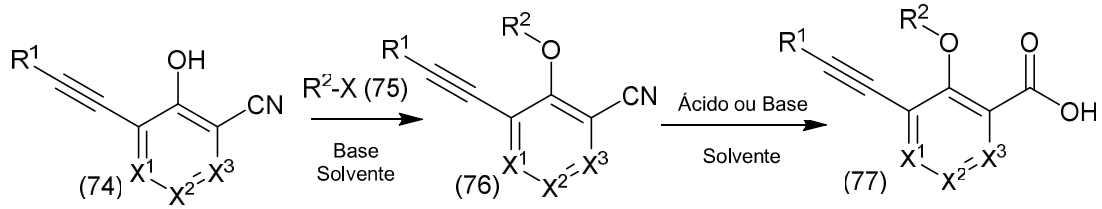
Esquema 16



[0133]O composto (70) reage com o composto (71), em que X é um cloreto, brometo, iodeto, metanossulfonato, trifluormetanossulfonato, tosilato, e outros similares na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, para se obter o composto (72). O composto (72) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal

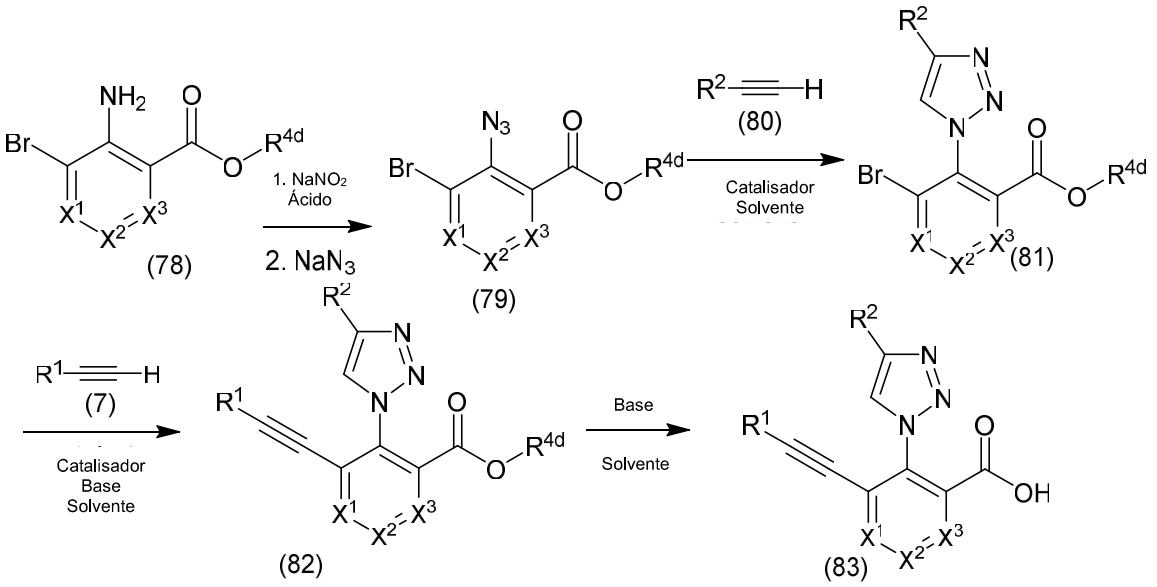
como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (73).

Esquema 17



[0134]O composto (74) reage com o composto (75), em que X é um cloreto, brometo, iodeto, metanossulfonato, trifluormetanossulfonato, tosilato, e outros similares na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, para se obter o composto (76). O composto (76) reage, em seguida, com um ácido, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, e similares, em um solvente, tal como água, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (77). Em alternativa, o composto (76) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, e similares, em um solvente, tal como água, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (77).

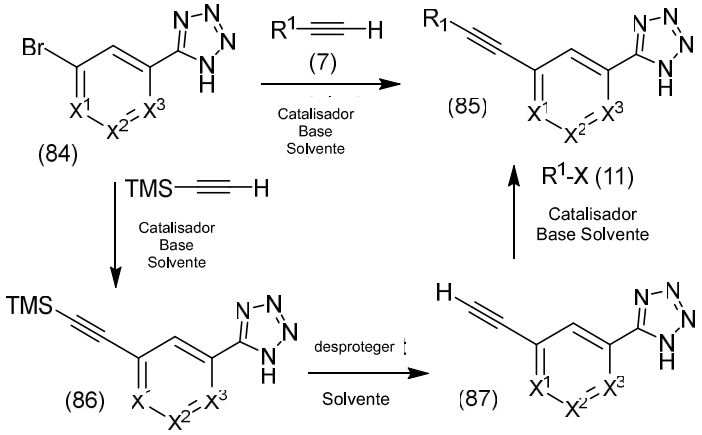
Esquema 18



[0135]O composto (78) reage com nitrito de sódio na presença de um ácido, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido tetrafluorbórico, e similares, opcionalmente em um solvente, tal como água, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e outros similares, seguida pela reação com azida sódica em um solvente, tal como água, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, para se obter o composto (79). reage o composto (79) com o composto (80) na presença de um catalisador, tal como ascorbato de sódio e sulfato de cobre e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (81). O composto (81) reage com o composto (7) na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina e similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II), e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (82). O composto (82) reage

com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (83).

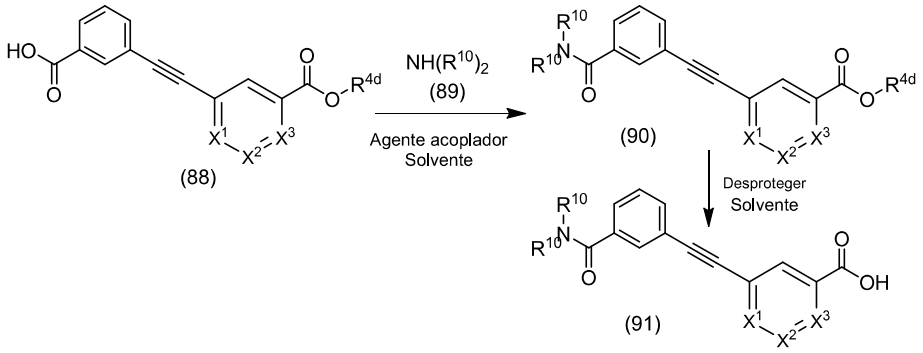
Esquema 19



[0136]O composto (84) reage com o composto (7), na presença de uma base, tal como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II) tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (85). Em alternativa, o composto (84) reage com trimetilsilil acetileno na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, e similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1, 4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano,

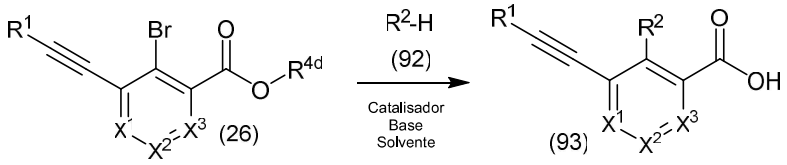
e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (86). O composto (86) é então desprotegido pela remoção da porção trimetilsilil usando uma fonte de fluoreto, tal como fluoreto de tetrabutilamônio, e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, e similares, para se obter o composto (87). Em alternativa, o composto (86) reage com fluoreto de hidrogênio na presença de uma base, tal como piridina, 2,6-dimetilpiridina, trietilamina, e similares, opcionalmente em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, e similares, para se obter o composto (87). Em alternativa, o composto (86) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio aquoso, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio e similares, em um solvente, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (87). O composto (87) reage com o composto (11), em que X é um grupo de saída, tal como cloreto, brometo, iodeto, metanossulfonato, trifluormetanossulfonato, tosilato, e outros similares, na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina e similares na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano e similares, opcionalmente aquecidos, opcionalmente aquecidos por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (85).

Esquema 20



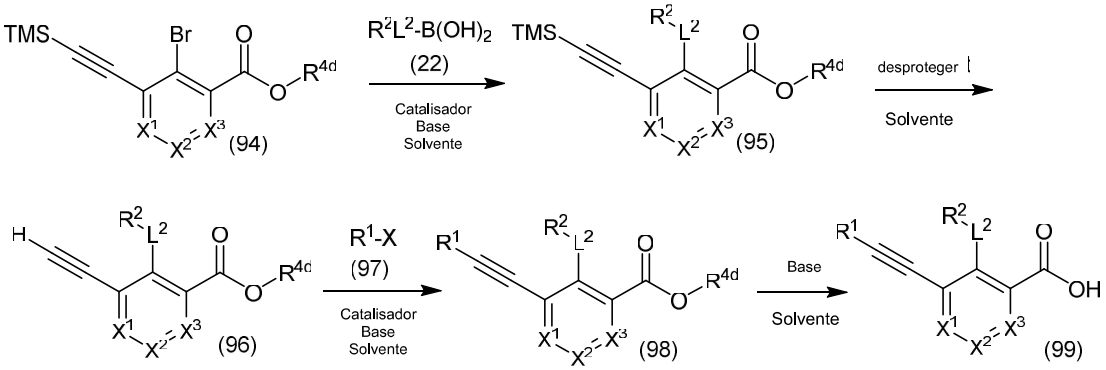
[0137]O composto (88) reage com o composto (89), na presença de agente acoplador, tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, hexafluorfosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametilurônio, hexafluorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino) fosfônio, hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinfosfônio e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, cloreto de metileno, dicloroetano, metanol, etanol e similares, opcionalmente na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-lutidina, e similares, opcionalmente na presença de 4-N,N-dimetilaminopiridina, para se obter o composto (90). O composto (90) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (91). Em alternativa, o composto (90) reage com um ácido, tal como ácido trifluoracético, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, e outros similares, opcionalmente na presença de um solvente, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (91).

Esquema 21



[0138]O composto (26) reage com o composto (92), na presença de uma base, tal como fosfato de potássio, carbonato de césio, carbonato de carbonato de sódio e potássio, terc-butóxido de sódio e similares, na presença de um catalisador de cobre (I), tal como iodeto de cobre e similares, ou um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (93).

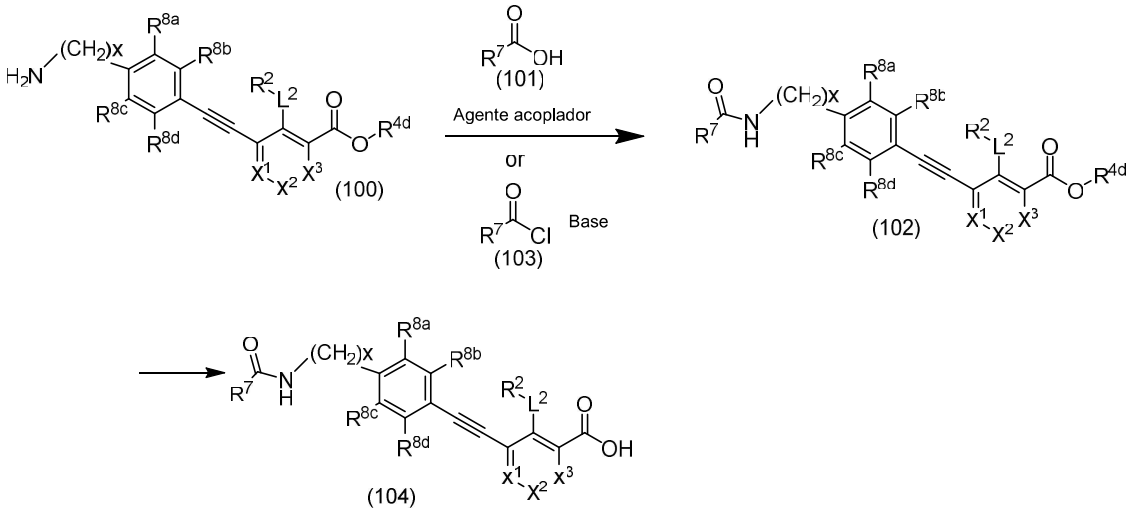
Esquema 22



[0139]O composto (94) reage com o composto (22) na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e similares,

opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (95). O composto (95) é então desprotegido pela remoção da porção trimetilsilil usando uma fonte de fluoreto, tal como fluoreto de tetrabutilamônio, e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, para se obter o composto (96). O composto (96) reage com o composto (97), em que X é um cloreto, brometo, iodeto, metanossulfonato, trifluormetanossulfonato, tosilato, e outros similares na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina e similares na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, em um solvente orgânico, tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, 1,2-dicloroetano, e outros similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (98). O composto (98) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (99).

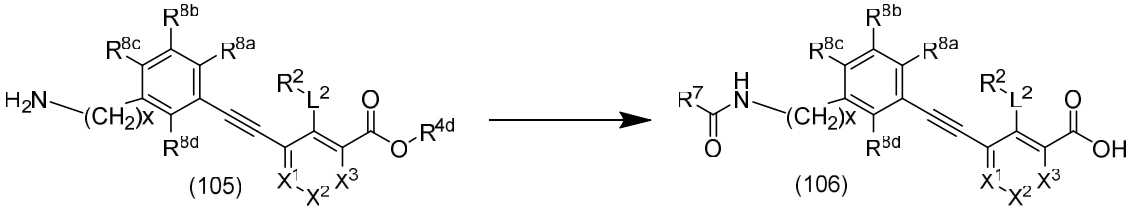
Esquema 23



[0140]O composto (100) reage com o composto (101), na presença de agente acoplador, tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, hexafluorfosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametilurônio, hexafluorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino) fosfônio, hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinfosfônio e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, cloreto de metileno, dicloroetano, metanol, etanol e similares, opcionalmente na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-lutidina, e similares, opcionalmente na presença de 4-N,N-dimetilaminopiridina, para se obter o composto (102). Em alternativa, um composto de fórmula (100) reage com cloreto de acila (103) na presença de uma base, tal como trimetilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina e similares, em um solvente, tal como diclorometano, tetrahidrofurano e similares, para se obter composto (102). O composto (102) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (104). Em alternativa, o composto

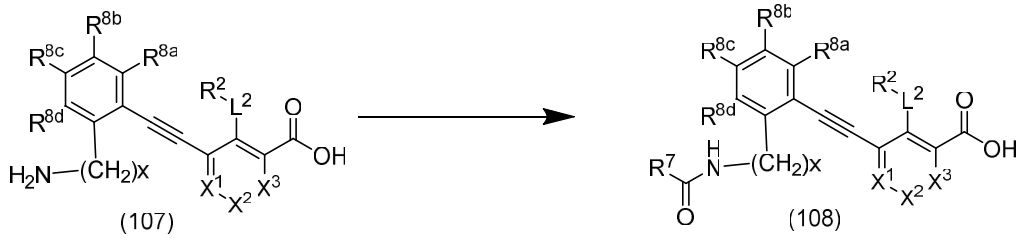
(102) reage com um ácido, tal como ácido trifluoracético, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, e outros similares, opcionalmente na presença de um solvente, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4 -dioxano, cloreto de metileno e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (104).

Esquema 24



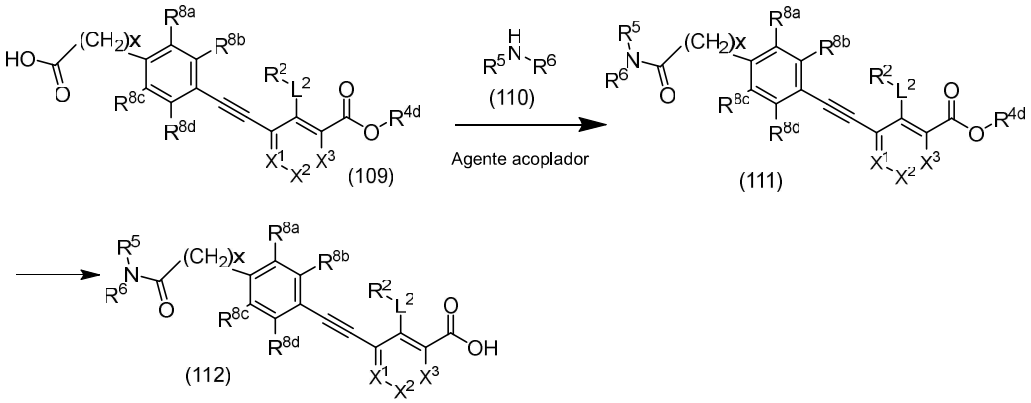
[0141]O composto (105) é convertido no composto (106) de acordo com o Esquema 24, utilizando os reagentes, os materiais de partida apropriados e métodos de purificação conhecidos pelos técnicos no assunto.

Esquema 25



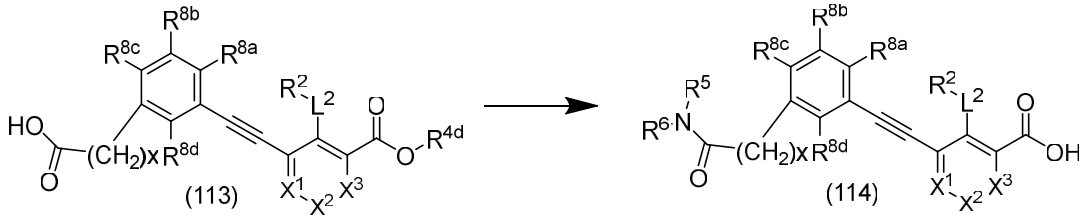
[0142]O composto (107) é convertido no composto (108) de acordo com o Esquema 25, utilizando os reagentes, os materiais de partida apropriados e métodos de purificação conhecidos pelos técnicos no assunto.

Esquema 26



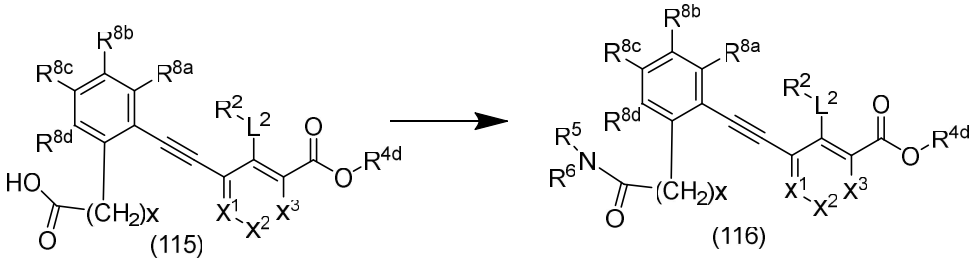
[0143]O composto (109) reage com o composto (110), na presença de agente acoplador, tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, hexafluorfosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametilurônio, hexafluorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino) fosfônio, hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinfosfônio e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, cloreto de metileno, dicloroetano, metanol, etanol e similares, opcionalmente na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-lutidina, e similares, opcionalmente na presença de 4-N,N-dimetilaminopiridina, para se obter o composto (111). O composto (111) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (112). Em alternativa, o composto (111) reage com um ácido, tal como ácido trifluoracético, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, e outros similares, opcionalmente na presença de um solvente, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4 -dioxano, cloreto de metileno e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (112).

Esquema 27



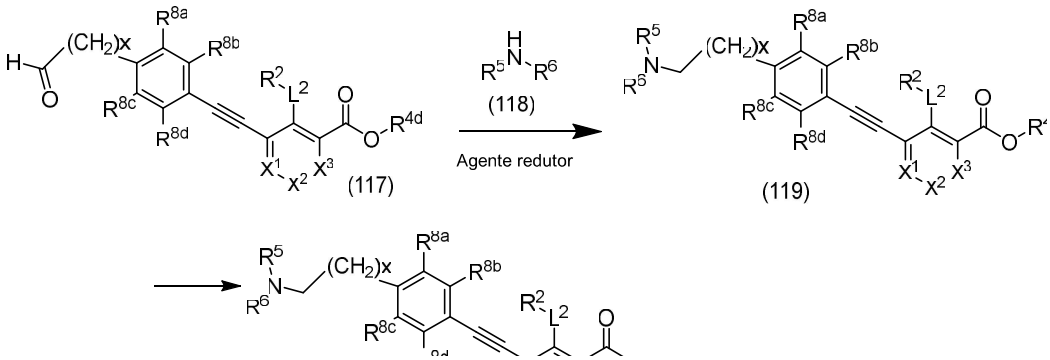
[0144]O composto (113) é convertido no composto (114) de acordo com o Esquema 27, utilizando os reagentes, os materiais de partida apropriados e métodos de purificação conhecidos pelos técnicos no assunto.

Esquema 28



[0145]O composto (115) é convertido no composto (116) de acordo com o Esquema 28, utilizando os reagentes, os materiais de partida apropriados e métodos de purificação conhecidos pelos técnicos no assunto.

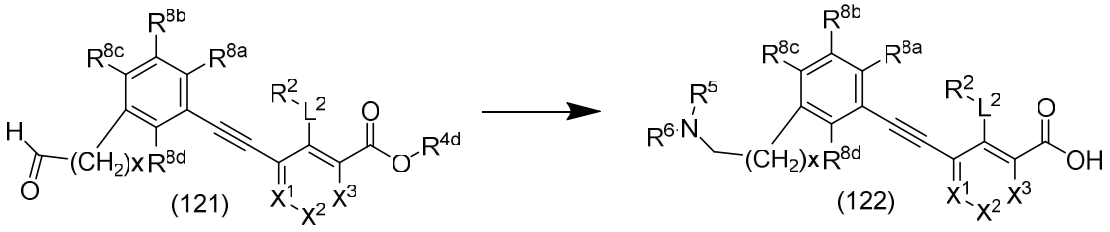
Esquema 29



[0146]O composto (117) reage com o composto (118), na presença de um agente redutor, tal como cianoborohidreto de sódio, triacetoxiborohidreto de sódio, e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metanol,

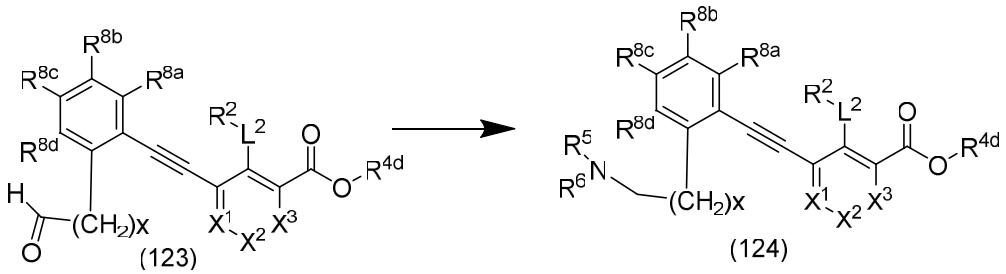
etanol, e similares, para se obter o composto (119). O composto (119) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (120). Em alternativa, o composto (119) reage com um ácido, tal como ácido trifluoracético, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, e outros similares, opcionalmente na presença de um solvente, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4 -dioxano, cloreto de metileno e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (120).

Esquema 30



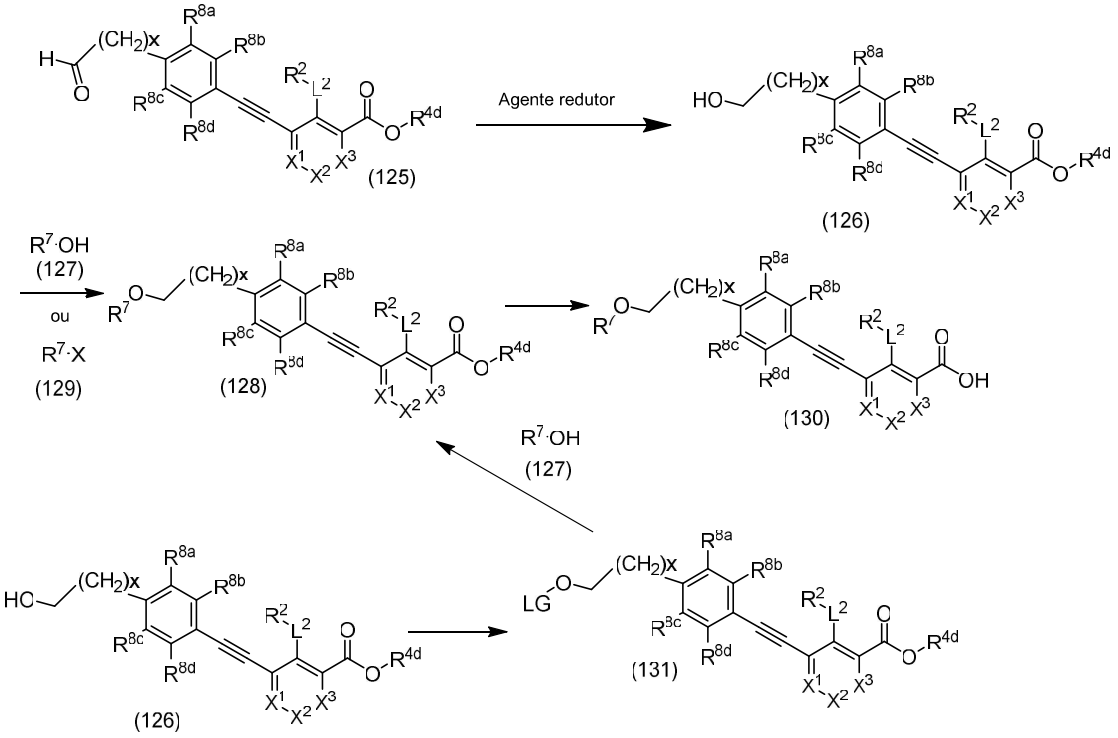
[0147]O composto (121) é convertido no composto (122) de acordo com o Esquema 30, utilizando os reagentes, os materiais de partida apropriados e métodos de purificação conhecidos pelos técnicos no assunto.

Esquema 31



[0148]O composto (123) é convertido no composto (124) de acordo com o Esquema 31, utilizando os reagentes, os materiais de partida apropriados e métodos de purificação conhecidos pelos técnicos no assunto.

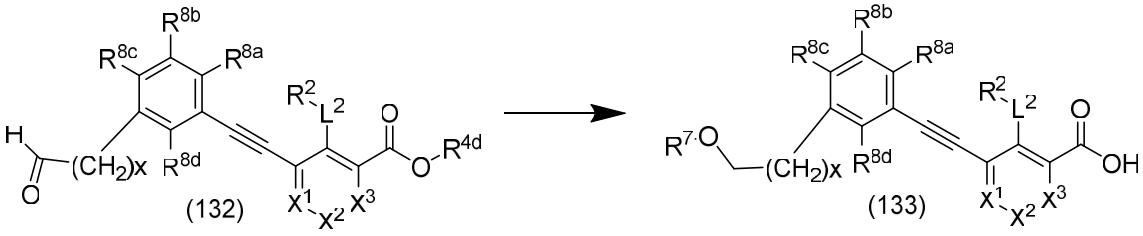
Esquema 32



[0149]O composto (125) reage com um agente redutor, tal como borohidreto de sódio e hidreto de alumínio e lítio, e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metanol, etanol, e similares, para se obter o composto (126). O composto (126) reage sob condições de Mitsunobu com o composto (127), na presença de um agente, tal como azodicarboxilato de dietila, azodicarboxilato de diisopropila e similares, e uma fosfina, tal como trifenilfosfina, e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, e outros similares, para se obter o composto (128). Em alternativa, o composto (126) reage com o composto (129), em que X é um grupo de saída, tal como um halogênio, mesilato, tosilato e similares, na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidreto de sódio, e similares, em um solvente, tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, e similares, para se obter o composto (128). Em alternativa, o composto (126) reage com um grupo ativador, o qual converte a hidroxila em um grupo de saída, tal como

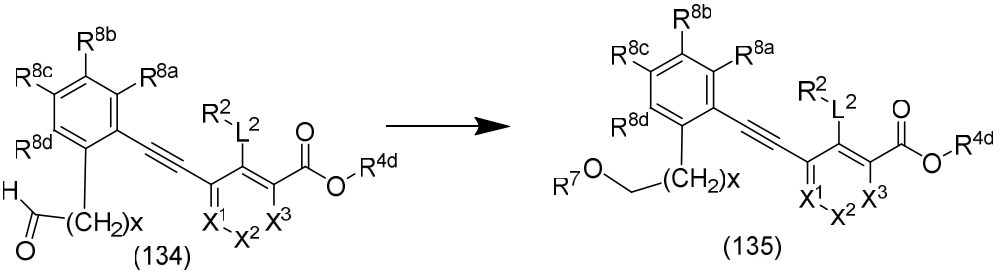
cloreto de metanossulfonila, cloreto de tosila, e similares, na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidreto de sódio, e similares, em um solvente, tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, e similares, para se obter o composto (131), que depois é tratado com o composto (127), na presença de base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidreto de sódio, e similares, em um solvente, tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, e similares, para se obter o composto (128). Um composto de fórmula (128) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (130). Em alternativa, o composto (128) reage com um ácido, tal como ácido trifluoracético, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, e outros similares, opcionalmente na presença de um solvente, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (130).

Esquema 33



[0150]O composto (132) é convertido no composto (133) de acordo com o Esquema 33, utilizando os reagentes, os materiais de partida apropriados e métodos de purificação conhecidos pelos técnicos no assunto.

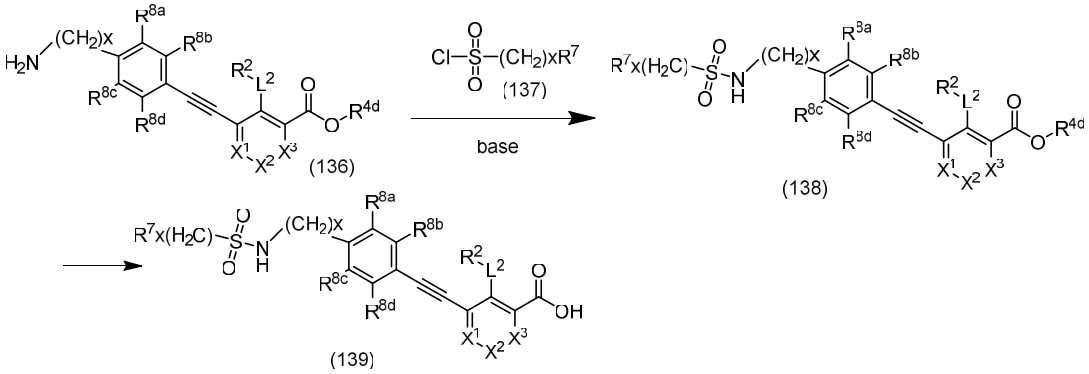
Esquema 34



(134) (135)

[0151]O composto (134) é convertido no composto (135) de acordo com o Esquema 34, utilizando os reagentes, os materiais de partida apropriados e métodos de purificação conhecidos pelos técnicos no assunto.

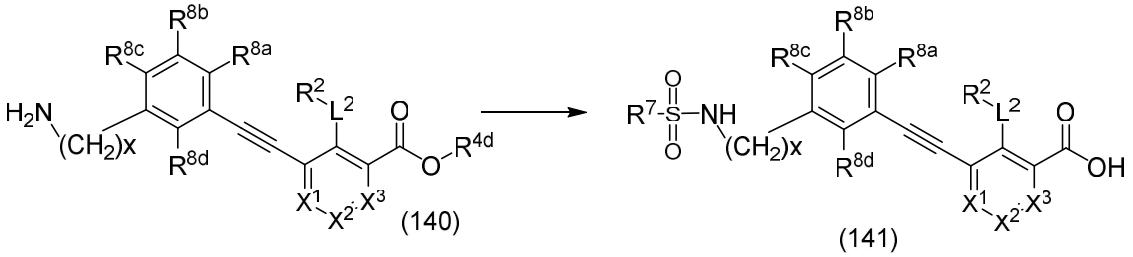
Esquema 35



(136) (137) (138) (139)

[0152]O composto (136) reage com um cloreto de sulfonila de fórmula (137), na presença de base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidreto de sódio, e similares, em um solvente, tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, e similares, para se obter o composto (128). Um composto de fórmula (138) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (139).

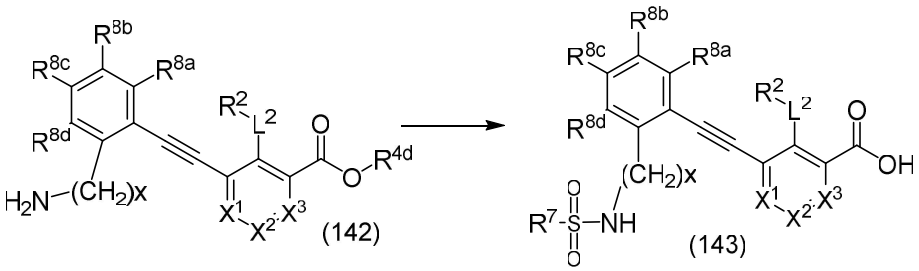
Esquema 36



(140) (141)

[0153]O composto (140) é convertido no composto (141) de acordo com o Esquema 36, utilizando os reagentes, os materiais de partida apropriados e métodos de purificação conhecidos pelos técnicos no assunto.

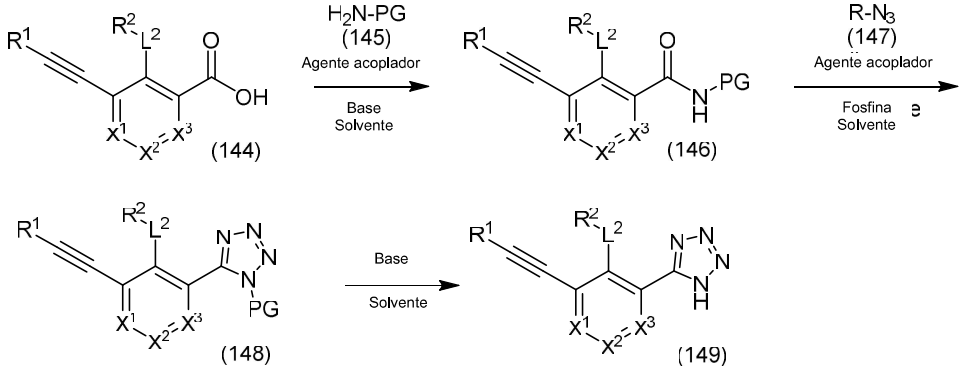
Esquema 37



(142) (143)

[0154]O composto (142) é convertido no composto (143) de acordo com o Esquema 36, utilizando os reagentes, os materiais de partida apropriados e métodos de purificação conhecidos pelos técnicos no assunto.

Esquema 38



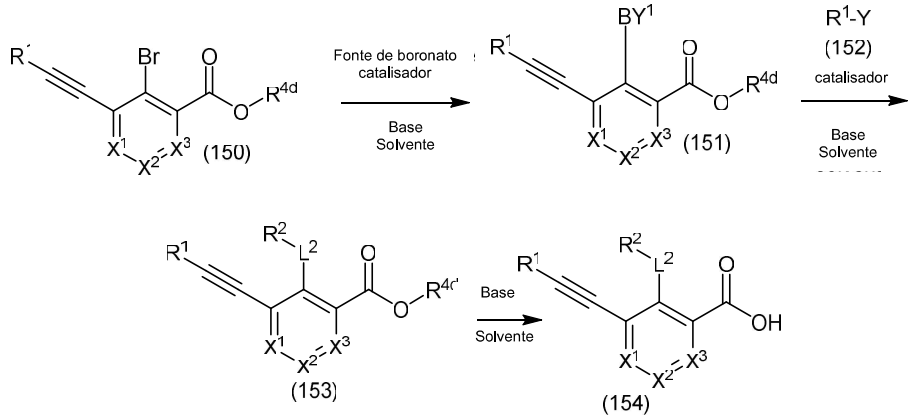
(144) (145) (146) (147) (148) (149)

[0155]O composto (144) reage com o composto (145), em que PG é um grupo protetor, tal como um carboxilbenzi (Cbz), terc-butiloxicarbonila (Boc), fluorenilmetiloxicarbonila (Fmoc), e similares, na presença de agente acoplador, tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida,

hexafluorfosfato de O-benzotriazol-N,N,N’,N’-tetrametilurônio, hexafluorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N’,N'-tetrametilurônio, hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino) fosfônio, hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinfosfônio e similares, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, cloreto de metileno, dicloroetano, metanol, etanol e similares, opcionalmente na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-lutidina, e similares, opcionalmente com aquecimento, opcionalmente, com irradiação de micro-ondas, para se obter o composto (146). O composto (146) reage com um agente acoplador, tal como azodicarboxilato de dietila, azodicarboxilato de diisopropila, di-terc-butildicarboxilato e similares e uma fosfina, tal como trifenilfosfina, tri-n-butilfosfina e similares, na presença de composto (147), uma silil azida adequadamente protegida, tal como trimetilsilil azida, em um solvente orgânico, tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, cloreto de metileno, dicloroetano, e outros similares, opcionalmente com aquecimento, opcionalmente com irradiação de micro-ondas, para se obter o composto (148). O composto (148) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilpirrolidina (NMP), 2,6-lutidina, piridina, e o similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (149). Em alternativa, o composto (148) reage com um ácido, tal como ácido trifluoracético, ácido acético, ácido fórmico, ácido clorídrico, ácido bromídrico, e similares, em um solvente, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloreto de metileno, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (149). Em alternativa, o composto (148) reage com hidrogênio na presença

de um catalisador de paládio, tal como paládio sobre carbono, acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), bis (acetonitril)dicloropaládio (II), e similares, em um solvente, tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, para se obter o composto (149).

Esquema 39



[0156]O composto (150) reage com uma fonte de boronato, tal como bis (pinacolato) diboro, 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, e similares, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II), e similares, e um catalisador de cobre, tal como iodeto de cobre (I), e similares, na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (151), em que Y1 é selecionado a partir do grupo constituído por pinacolato e $(OH)_2$. O composto (151) reage com o composto (152), em que Y é selecionado a partir do grupo constituído por cloro, bromo, iodo, e trifluormetanossulfonato na presença de um catalisador de paládio, tal como complexo de aduto de dicloreto de [1,1'-bis

(difenilfosfino) ferroceno]de paládio (II) diclorometano, acetato de paládio (II), tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0), diclorobis (trifenilfosfina) paládio (II), paládio sobre carbono, bis (acetonitril)dicloropaládio (II) e similares, na presença de uma base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, acetato de sódio, acetato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (153). O composto (153) reage com uma base, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, carbonato de lítio, carbonato de potássio, e similares, em um solvente orgânico, tal como metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, e similares, opcionalmente aquecido, opcionalmente aquecido por irradiação de micro-ondas para se obter o composto (154).

Terapias combinadas

[0157]Os compostos identificados utilizando os métodos descritos aqui são úteis nos métodos da invenção em combinação com um ou mais agentes adicionais úteis no tratamento da infecção com EBV e/ou câncer associado a EBV. Estes agentes adicionais podem compreender os compostos ou agentes identificados aqui, por exemplo, disponíveis comercialmente, agentes conhecidos para tratar, prevenir ou reduzir os sintomas de infecção por EBV e/ou câncer associado a EBV.

[0158]Um ou mais compostos da invenção descritos aqui podem ser administrados um ou mais destes agentes a um paciente que precise dos mesmos. Em certas formas de realização, o composto da invenção é combinado com um ou mais dos agentes, isto é, administrado ao doente concorrentemente. Em outra forma de realização, o composto da invenção é entregue ao paciente em simultâneo com um ou mais destes agentes. Ainda em outras formas de realização, o composto da

invenção é administrado antes de um ou mais destes agentes. Ainda em outras formas de realização, o composto da invenção é administrado subsequentemente a um ou mais destes agentes.

[0159]Conforme utilizado aqui, a combinação de dois ou mais compostos/agentes pode referir-se a uma composição onde os compostos/agentes individuais são fisicamente misturadas ou onde os compostos/agentes individuais estão fisicamente separados. Uma terapia de combinação abrange a administração dos componentes/agentes separadamente para produzir os efeitos aditivos, complementares ou sinérgicos desejados. Em certas formas de realização, o composto e o agente são misturados fisicamente na composição. Em outras formas de realização, o composto e o agente estão fisicamente separados na composição.

[0160]Em certas formas de realização, um agente é administrado antes, simultânea ou subsequentemente ao composto.

[0161]Em certas formas de realização, o agente é um agente quimioterápico. Um técnico no assunto seria capaz de selecionar facilmente um quimioterápico para administração com um ou mais compostos da invenção, com base no tipo de câncer, condição física do paciente, dentre outros fatores a serem tratados. Em uma determinada forma de realização, o quimioterápico é selecionado do grupo constituído por cisplatina, doxorrubicina, 5-fluoruracila, ciclofosfamida, vincristina e prednisona.

[0162]Em certas formas de realização, o agente é um agente antiviral. Em certas formas de realização, o agente antiviral é selecionado do grupo constituído por ganciclovir, aciclovir, valganciclovir, vidarabina, brivudina, citarabina, idoxuridina, penciclovir e famciclovir. Em outras formas de realização, o agente antiviral é o ganciclovir.

[0163]Em certas formas de realização, o agente é um inibidor da histona desacetilase. Em certas formas de realização, o inibidor da histona desacetilase é

selecionado do grupo constituído por butirato de arginina, butirato de sódio, ácido hidroxâmico suberoilanilida (SAHA) e ácido valproico.

[0164]Em certas formas de realização, o agente é um inibidor de metilação do DNA. Em certas formas de realização, o inibidor de metilação do DNA é a 5'-azacitidina.

[0165]Em certas formas de realização, o agente é um inibidor de proteossoma. Em certas formas de realização, o inibidor do proteossoma é o bortezamib.

[0166]Em certas formas de realização, o agente é uma imunoterapia e/ou vacina. Desejavelmente, a imunoterapia e/ou as vacinas são adaptadas ao paciente e às doenças/condições específicas a serem tratadas. Em certas formas de realização, a imunoterapia e/ou a vacina são adaptadas ao paciente e ao câncer específico a ser tratado. Em certas formas de realização, a imunoterapia é uma célula T específica para EBV derivada do paciente (autóloga) ou uma célula T específica para EBV derivada de um não-paciente (células CART). Em certas formas de realização, o agente é um imunomodulador. Em certas formas de realização, o imunomodulador é pelo menos um selecionado de Rituximab, PD1, PD-L1, CTLA4, anticorpos para células B e moduladores de células T regulatórias e células NK.

[0167]Em certas formas de realização, a quimioterapia e/ou a radioterapia reforçam os efeitos da terapia ativadora de EBV descrita aqui. Em outras formas de realização, as terapias baseadas na imunidade eliminam a doença residual e ativam a resposta imune endógena. Ainda em outras formas de realização, abordagens combinadas (cirurgia mais quimioterapia/radiação mais imunoterapia) são bem-sucedidas no tratamento de muitos tipos de câncer, juntamente com os métodos descritos aqui.

[0168]Os compostos identificados utilizando os métodos descritos aqui são úteis nos métodos da invenção em combinação com um ou mais protocolos de tratamento adicionais úteis para o tratamento da infecção por EBV e/ou câncer

associado a EBV. Estes protocolos de tratamento adicionais podem compreender o protocolo de tratamento conhecidos para tratar, prevenir ou reduzir os sintomas da infecção por EBV e/ou câncer associado a EBV.

[0169]Em certas formas de realização, as terapias adjuvantes para utilização com os métodos e composições descritos aqui incluem a acupuntura. Em outras formas de realização, o protocolo de tratamento não químico é a cirurgia. Ainda em outras formas de realização, o protocolo de tratamento não químico é o tratamento quiroprático. Ainda em outras formas de realização, o protocolo de tratamento não químico é imunoterapia passiva ou ativa. Ainda em outras formas de realização, o protocolo de tratamento não químico inclui raios-X. Ainda em outras formas de realização, o protocolo de tratamento não químico inclui ultrassom, entre outros. Em outras formas de realização, os protocolos de tratamento adjuvante incluem avaliações de diagnóstico, por exemplo, testes sanguíneos para determinar ou monitorizar o progresso da infecção, o curso ou o estado da doença, a recidiva ou qualquer necessidade de administrações de reforço das composições.

[0170]Estes protocolos de tratamento adicionais podem ser administrados antes, simultânea ou subsequentemente à administração do composto da invenção. Em certas formas de realização, a radiação é administrada antes, simultânea ou subsequentemente ao composto.

[0171]As doses do composto da invenção dentro das faixas descritas neste documento podem ser utilizadas quando o composto da invenção é administrado em combinação com um reagente farmacologicamente ativo adicional ou em um protocolo de tratamento adicional. Em outras formas de realização, doses mais baixas do composto da invenção são úteis quando administradas em combinação com um reagente farmacologicamente ativo adicional. Ainda em outras formas de realização, a combinação do composto da invenção com outro agente farmacológico ou protocolo de tratamento permite dosagens mais baixas do que o habitual do agente

farmacológico adicional ou ajustamento do regime de protocolo adicional e/ou doses mais baixas do composto da invenção para atingir o efeito terapêutico desejado.

[0172]Um efeito sinérgico pode ser calculado, por exemplo, usando métodos adequados, tais como, por exemplo, a equação sigmoide E_{max} (Holford & Scheiner, 19981, Clin Pharmacokinet 6: 429-453), a equação de aditividade de Loewe (Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326) e a equação de efeito médio (Chou & Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55). Cada equação referida acima pode ser aplicada aos dados experimentais para gerar um gráfico correspondente para auxiliar na avaliação dos efeitos da combinação dos fármacos. Os gráficos correspondentes associados às equações referidas acima são a curva concentração-efeito, a curva de isobolograma e a curva de índice de combinação, respectivamente.

Kits

[0173]Kits ou embalagens de formulações farmacêuticas contendo (i) pelo menos um composto da invenção; e (ii) um agente antiviral e/ou anticancerígeno também são proporcionados. Em certas formas de realização, o composto da invenção e o agente antiviral e/ou anticancerígeno são formulados para o veículo de entrega e via desejados. Em certas formas de realização, o kit também inclui um agente quimioterápico descrito aqui. Em outras formas de realização, o composto e o agente antiviral e/ou anticancerígeno são formulados para qualquer via adequada, tal como por via oral ou parentérica, por exemplo, transdérmica, transmucosa (por exemplo, sublingual, lingual, (trans) bucal, (trans) uretral, vaginal (por exemplo, trans- e perivaginal), (intra) nasal e (trans) retal), intravesical, intrapulmonar, intraduodenal, por via gástrica, intratecal, subcutânea, intramuscular, intradérmica, intra-arterial, intravenosa, intrabronquial, inalação, e administração tópica . Em outras formas de realização, o kit foi projetado para entrega em casa. O kit pode, portanto, incluir tubos

ou outros recipientes, aplicadores, agulhas, seringas e outras embalagens apropriadas e instruções de uso.

Métodos

[0174]A invenção proporciona um método para tratar e/ou prevenir uma doença ou distúrbio causado pela atividade de EBNA-1 em um indivíduo. A invenção proporciona ainda um método para tratar e/ou prevenir a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), e/ou uma doença ou distúrbio associado à infecção por EBV em um indivíduo. A invenção proporciona ainda um método para tratar e/ou prevenir a infecção lítica e/ou infecção latente pelo vírus EBV em um indivíduo.

[0175]Em certas formas de realização, a doença ou distúrbio é pelo menos um selecionado a partir do grupo constituído por câncer, mononucleose infecciosa, síndrome da fadiga crônica, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. Em certas formas de realização, o câncer é pelo menos um selecionado a partir do grupo constituído por carcinoma nasofaríngeo, carcinomas gástricos, linfoma não-Hodgkin, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma angioimunoblástico de células T, linfoma hepatoesplênico de células T, linfoma de células B, linfoma de Burkitt, reticuloendoteliose, reticulose, microglioma, linfoma difuso de grandes células B, linfoma extranodal de células T/NK, linfoma angiocêntrico, linfoma folicular, linfoma imunoblástico, linfoma do tecido linfático associado à mucosa, leucemia linfocítica crônica de linfócitos B, linfoma de células do manto, linfoma mediastinal de grandes células B, linfoma linfoplasmocítico, linfoma de células B da zona marginal nodal, linfoma esplênico de zona marginal, linfoma intravascular de grandes células B, linfoma primário de efusão, granulomatose linfomatoide, linfadenopatia angioimunoblástica, leiomiossarcomas, doença linfoproliferativa ligada ao X, distúrbios linfoproliferativos pós-transplante, linfoma de Hodgkin e câncer de mama.

[0176]Em certas formas de realização, os métodos da invenção compreendem administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto e/ou composição da invenção ao indivíduo que precise do mesmo. Em outras formas de realização, o composto da invenção é parte de uma composição farmacêutica compreendendo ainda pelo menos um carreador farmaceuticamente aceitável. Ainda em outras formas de realização, o composto e/ou composição é administrado ao indivíduo por pelo menos uma via selecionada do grupo constituído por via oral, nasal, inalatória, tópica, bucal, retal, pleural, peritoneal, vaginal, intramuscular, subcutânea, transdérmica, peridural, intratraqueal, ótica, intraocular, intratecal e intravenosa. Ainda em outras formas de realização, o composto é administrado como parte de uma composição farmacêutica. Ainda em outras formas de realização, o indivíduo é um mamífero. Ainda em outras formas de realização, o mamífero é humano.

Administração/Dosagem/Formulações

[0177]O regime de administração pode afetar o que constitui uma quantidade efetiva. As formulações terapêuticas podem ser administradas ao indivíduo antes ou após o início de uma doença ou distúrbio contemplado na invenção. Além disso, várias dosagens divididas, bem como dosagens escalonadas podem ser administradas diariamente ou sequencialmente, ou a dose pode ser infundida continuamente, ou pode ser uma injeção em bolus. Além disso, as dosagens das formulações terapêuticas podem ser aumentadas ou diminuídas proporcionalmente conforme indicação das necessidades da situação terapêutica ou profilática.

[0178]A administração das composições da presente invenção a um paciente, de preferência, um mamífero, mais preferencialmente um humano, pode ser realizada utilizando procedimentos conhecidos, nas dosagens e durante períodos de tempo eficazes para tratar uma doença ou distúrbio contemplado na invenção. Uma quantidade eficaz do composto terapêutico necessário para conseguir um efeito terapêutico pode variar de acordo com fatores, tais como o estado da doença ou

distúrbio no paciente; a idade, sexo e peso do paciente; e a capacidade do composto terapêutico de tratar uma doença ou distúrbio contemplado na invenção. Os regimes de dosagem podem ser ajustados para fornecer a melhor resposta terapêutica. Por exemplo, várias doses divididas podem ser administradas diariamente ou a dose pode ser reduzida proporcionalmente conforme indicação das necessidades da situação terapêutica. Um exemplo não limitante de uma faixa de dose eficaz para um composto terapêutico da invenção é de cerca de 1 e 5000 mg/kg de peso corporal/por dia. As composições farmacêuticas úteis para a prática da invenção podem ser administradas para administrar uma dose de 1 ng/kg/dia e 100 mg/kg/dia. Um técnico no assunto poderia estudar os fatores relevantes e fazer a determinação quanto à quantidade efetiva do composto terapêutico sem experimentação indevida.

[0179]Os níveis de dosagem reais dos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas desta invenção podem variar de modo a obter uma quantidade do ingrediente ativo que seja eficaz para alcançar a resposta terapêutica desejada para um determinado paciente, composição e modo de administração, sem ser tóxico para o paciente.

[0180]Em particular, o nível de dosagem selecionado depende de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico utilizado, o tempo de administração, a taxa de excreção do composto, a duração do tratamento, outros fármacos, compostos ou materiais utilizados em combinação com o composto, a idade, sexo, peso, condição, saúde geral e histórico médico prévio do paciente a ser tratado e fatores similares conhecidos nas artes médicas.

[0181]Um médico, por exemplo, médico ou veterinário, com conhecimentos atuais da técnica, pode determinar e prescrever prontamente a quantidade eficaz da composição farmacêutica necessária. Por exemplo, o médico ou veterinário poderia iniciar as doses dos compostos da invenção utilizados na composição farmacêutica

em níveis inferiores aos necessários para se obter o efeito terapêutico desejado e aumentar gradualmente a dosagem até se conseguir o efeito desejado.

[0182]Em determinadas formas de realização, é vantajoso formular o composto na forma de unidade de dosagem para facilitar a administração e uniformidade da dosagem. A forma de unidade de dosagem, tal como aqui utilizada, refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens únicas para os pacientes a serem tratados; cada unidade contendo uma quantidade predeterminada do composto terapêutico calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. As formas de unidade de dosagem da invenção são ditadas e diretamente dependentes (a) das características únicas do composto terapêutico e do efeito terapêutico particular a ser alcançado, e (b) das limitações inerentes à técnica de composição/formulação de tal composto terapêutico para o tratamento de uma doença ou distúrbio contemplado na invenção.

[0183]Em certas formas de realização, as composições da invenção são formuladas usando excipientes ou um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis. Em outras formas de realização, as composições farmacêuticas da invenção compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção e um carreador farmaceuticamente aceitável. Em ainda outras formas de realização, o composto da invenção é o único agente biologicamente ativo na composição. Em ainda outras formas de realização, o composto da invenção é o único agente biologicamente ativo em quantidades terapeuticamente eficazes da composição.

[0184]O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propilenoglicol e polietilenoglicol líquido, e similares), suas misturas adequadas, e óleos vegetais. A fluidez adequada pode ser mantida, por exemplo, com a utilização de um revestimento, tal como lecitina, a manutenção do tamanho de partícula necessário, no caso de dispersão, e o uso de tensoativos. A prevenção da ação de micro-organismos pode ser conseguida com

vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal e similares. Em muitos casos, é preferível incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, cloreto de sódio ou poliálcoois, tais como manitol e sorbitol, na composição. A absorção prolongada das composições injetáveis pode ser provocada pela inclusão na composição de um agente que atrasa a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio ou gelatina.

[0185]Em certas formas de realização, as composições da invenção são administradas ao paciente em dosagens que variam de uma a cinco vezes por dia ou mais. Em outras formas de realização, as composições da invenção são administradas ao paciente nas faixas de dosagem que incluem, mas não estão limitadas a, uma vez por dia, a cada dois dias, a cada três dias a uma vez por semana, e uma vez a cada duas semanas. É bem óbvio para um técnico no assunto que a frequência de administração das várias composições de combinação da invenção varia de indivíduo a indivíduo dependendo de muitos fatores, incluindo, mas não limitado a, idade, doença ou distúrbio a ser tratado, gênero, saúde geral e outros fatores. Assim, a invenção não deve ser interpretada como estando limitada a qualquer regime de dosagem particular e a dosagem precisa e a composição a ser administrada a qualquer paciente são determinadas pelo exame físico levando em consideração todos os outros fatores sobre o paciente.

[0186]Os compostos da invenção para administração podem estar na faixa de cerca de 1 μg a cerca de 10.000 mg, cerca de 20 μg a cerca de 9500 mg, cerca de 40 μg a cerca de 9000 mg, cerca de 75 μg a cerca de 8500 mg, cerca de 150 μg a cerca de 7500 mg, cerca de 200 μg a cerca de 7000 mg, cerca de 3.050 μg a cerca de 6000 mg, cerca de 500 μg a cerca de 5000 mg, cerca de 750 μg a cerca de 4000 mg, cerca de 1 mg a cerca de 3000 mg, cerca de 10 mg a cerca de 2500 mg, cerca de 20 mg a cerca de 2000 mg, cerca de 25 mg a cerca de 1.500 mg, cerca de 30 mg a cerca de 1000 mg, cerca de 40 mg a cerca de 900 mg, cerca de 50 mg a cerca de 800 mg,

cerca de 60 mg a cerca de 750 mg, cerca de 70 mg a cerca de 600 mg, cerca de 80 mg a cerca de 500 mg e quaisquer incrementos inteiros ou parciais entre eles.

[0187]Em certas formas de realização, a dose de um composto da invenção é de cerca de 1 mg e cerca de 2500 mg. Em certas formas de realização, uma dose de um composto da invenção usado nas composições descritas aqui é inferior a cerca de 10.000 mg, ou inferior a cerca de 8000 mg, ou inferior a cerca de 6000 mg, ou inferior a cerca de 5000 mg, ou inferior a cerca de 3000 mg ou inferior a cerca de 2000 mg, ou inferior a cerca de 1000 mg, ou inferior a cerca de 500 mg, ou inferior a cerca de 200 mg, ou inferior a cerca de 50 mg. Do mesmo modo, em certas formas de realização, uma dose de um segundo composto, conforme descrito aqui, é inferior a cerca de 1000 mg, ou inferior a cerca de 800 mg, ou inferior a cerca de 600 mg, ou inferior a cerca de 500 mg, ou inferior a cerca de 400 mg, ou inferior a cerca de 300 mg, ou inferior a cerca de 200 mg, ou inferior a cerca de 100 mg, ou inferior a cerca de 50 mg, ou inferior a cerca de 40 mg, ou inferior a cerca de 30 mg, ou inferior a cerca de 25 mg, ou inferior a cerca de 20 mg, ou inferior a cerca de 15 mg, ou inferior a cerca de 10 mg, ou inferior a cerca de 5 mg, ou inferior a cerca de 2 mg, ou inferior a cerca de 1 mg, ou inferior a cerca de 0,5 mg, e quaisquer incrementos inteiros ou parciais entre eles.

[0188]Em certas formas de realização, a presente invenção é dirigida a uma composição farmacêutica embalada compreendendo um recipiente que contém uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, isoladamente ou em combinação com um segundo agente farmacêutico; e instruções de uso do composto para tratar, prevenir ou reduzir um ou mais sintomas de uma doença ou distúrbio contemplado na invenção.

[0189]As formulações podem ser utilizadas em misturas com excipientes convencionais, isto é, substâncias transportadoras orgânicas ou inorgânicas farmaceuticamente aceitáveis adequadas para administração oral, parentérica, nasal,

intravenosa, subcutânea, entérica ou qualquer outro modo adequado de administração conhecido no estado da arte. As preparações farmacêuticas podem ser esterilizadas e, se desejado, misturadas com agentes auxiliares, por exemplo, lubrificantes, conservantes, estabilizantes, agentes molhantes, emulsionantes, sais para influenciar tampões de pressão osmótica, corantes, aromatizantes e/ou substâncias aromáticas e similares. Eles também podem ser combinados, quando desejado, com outros agentes ativos.

[0190]As vias de administração de qualquer uma das composições da invenção incluem a oral, nasal, retal, intravaginal, parentérica, bucal, sublingual ou tópica. Os compostos para utilização na invenção podem ser formulados para administração por qualquer via adequada, tal como para administração oral ou parentérica, por exemplo, transdérmica, transmucosa (por exemplo, sublingual, lingual, (trans bucal), (trans) uretral, vaginal (por exemplo, trans-e perivaginal), intravesical, intrapulmonar, intraduodenal, intragástrico, intratecal, subcutâneo, intramuscular, intradérmico, intra-arterial, intravenoso, intrabronquial, inalação e tópica.

[0191]As composições e formas de dosagem adequadas incluem, por exemplo, comprimidos, cápsulas, comprimidos (*caplets*), pílulas, cápsulas de gel, pastilhas, dispersões, suspensões, soluções, xaropes, grânulos, esferas, emplastros transdérmicos, géis, pós, partículas, magmas, drágeas, cremes adequado, pastas, emplastros, loções, discos, supositórios, pulverizações líquidas para administração nasal ou oral, pó seco ou formulações em aerossol para inalação, composições e formulações para administração intravesical e semelhantes. Deve-se entender que as formulações e composições que seriam úteis na presente invenção não estão limitadas às formulações e composições particulares que estão descritas aqui.

Administração Oral

[0192]Para aplicação oral, comprimidos, drágeas, líquidos, gotas, supositórios ou cápsulas, comprimidos (*caplets*) e cápsulas de gel são particularmente adequados.

As composições destinadas para utilização oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido no estado da arte e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados a partir do grupo constituído por excipientes farmaceuticamente inertes e não tóxicos que são adequados para a produção de comprimidos. Tais excipientes incluem, por exemplo, um diluente inerte tal como lactose; agentes de granulação e desagregantes, tais como amido de milho; agentes ligantes, tais como amido; e agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas para questão estética ou para atrasar a liberação dos ingredientes ativos. As formulações para uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura, em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente inerte.

[0193]Para administração oral, os compostos da invenção podem estar na forma de comprimidos ou cápsulas preparada por meios convencionais com excipientes farmaceuticamente aceitáveis, tais como agentes ligantes (por exemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulose ou hidroxipropilmetilcelulose); agentes de enchimento (por exemplo, amido de milho, lactose, celulose microcristalina ou fosfato de cálcio); lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco ou sílica); desagregantes (por exemplo, amidoglicolato de sódio); ou agentes molhantes (por exemplo, lauril sulfato de sódio). Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos utilizando métodos adequados e materiais de revestimento, tais como Sistemas de revestimento de película OPADRY™ disponível por Colorcon, West Point, Pa. (Por exemplo, OPADRY™ Tipo OY, Tipo OYC, orgânico entérico Tipo OY-P, aquoso entérico Tipo OY-A, Tipo OY-PM e OPADRY™ White, 32K18400). A preparação líquida para administração oral pode ser na forma de soluções, xaropes ou suspensões. As preparações líquidas podem ser preparadas por meios convencionais com aditivos farmaceuticamente aceitáveis, tais como agentes de suspensão (por exemplo, xarope de sorbitol, metilcelulose ou gorduras comestíveis hidrogenadas);

agente emulsionante (por exemplo, lecitina ou acácia); veículos não-aquosos (por exemplo, óleo de amêndoa, ésteres oleosos ou álcool etílico); e conservantes (por exemplo, benzoatos de metila ou propil p-hidroxi, ou ácido sórbico).

[0194]Técnicas de granulação são bem conhecidos na técnica farmacêutica para a modificação pós de partida ou outros materiais em partículas de um ingrediente ativo. Os pós são normalmente misturados com um material ligante em grânulos ou aglomerados de fluxo livre permanentes maiores referidos como uma “granulação”. Por exemplo, os processos de granulação "úmidos" que utilizam solventes são geralmente caracterizados pelo fato de os pós serem combinados com um material aglutinante e umedecidos com água ou um solvente orgânico sob condições que resultam na formação de uma massa granulada úmida a partir da qual o solvente deve então ser evaporado.

[0195]A granulação por fusão geralmente consiste na utilização de materiais que são sólidos ou semissólidos à temperatura ambiente (isto é, tendo uma faixa de ponto de fusão ou ponto de amolecimento relativamente baixa), para promover a granulação de materiais em pó ou outros materiais, essencialmente na ausência de água ou outros solventes líquidos adicionados. Os sólidos de baixo ponto de fusão, quando aquecidos a uma temperatura na faixa do ponto de fusão, liquefazem para atuar como aglutinante ou meio de granulação. O sólido liquefeito se espalha sobre a superfície dos materiais em pó com os quais entra em contato, e sob resfriamento, forma uma massa granulada sólida em que os materiais de partida estão ligados entre si. O resultado da granulação por fusão pode então ser direcionado a uma prensa de comprimidos ou ser encapsulado para preparar a forma de dosagem oral. A granulação por fusão melhora a velocidade de dissolução e biodisponibilidade de um ativo (ou seja, fármaco) por meio da formação de uma dispersão sólida ou solução sólida.

[0196]A Patente US No. 5,169,645 revela grânulos com cera compressíveis diretamente com propriedades de fluxo melhores. Os grânulos são obtidos quando a cera é misturada na massa fundida com certos aditivos que melhoram o fluxo, seguido de resfriamento e granulação da mistura. Em certas formas de realização, apenas a própria cera derrete na combinação de fusão da(s) cera(s) e aditivos(s) e, em outros casos, a(s) cera e aditivo(s) se fundem.

[0197]A presente invenção também inclui um comprimido de várias camadas compreendendo uma camada que proporciona a liberação retardada de um ou mais compostos da invenção, e uma camada adicional que proporciona a liberação imediata de um fármaco para o tratamento de uma doença ou distúrbio contemplado na invenção. Usando uma mistura de polímero sensível ao pH/cera, uma composição gástrica insolúvel pode ser obtida, em que o ingrediente ativo é encapsulado, garantindo a sua liberação retardada.

Administração Parenteral

[0198]Conforme utilizado aqui, a "administração parentérica" de uma composição farmacêutica inclui qualquer via de administração caracterizada pela ruptura física de um tecido de um indivíduo e administração da composição farmacêutica através da abertura no tecido. A administração parentérica inclui, mas não está limitada a, administração de uma composição farmacêutica por injeção da composição, por aplicação da composição através de uma incisão cirúrgica, por aplicação da composição através de uma ferida tecidual não cirúrgica penetrante e similares. Em particular, considera-se que a administração parentérica inclua, mas não esteja limitada a, a subcutânea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraesternal, técnicas de infusão dialítica renal.

[0199]As formulações de uma composição farmacêutica adequada para administração parentérica compreendem o ingrediente ativo combinado com um carreador farmaceuticamente aceitável, tal como água estéril ou solução salina

isotônica estéril. Tais formulações podem ser preparadas, embaladas ou vendidas sob uma forma adequada para administração em bolus ou para administração contínua. As formulações injetáveis podem ser preparadas, embaladas ou vendidas na forma de dosagem única, tal como em ampolas ou em recipientes de múltiplas doses contendo um conservante. As formulações para administração parentérica incluem, mas não estão limitadas a, suspensões, soluções, emulsões em veículos oleosos ou aquosos, pastas e formulações implantáveis de liberação prolongada ou biodegradáveis. Tais formulações podem ainda compreender um ou mais ingredientes adicionais, incluindo, mas não limitado a, agentes de suspensão, estabilização ou dispersão. Em uma forma de realização de uma formulação para administração parentérica, o ingrediente ativo é proporcionado na forma seca (isto é, em pó ou grânulo) para reconstituição com um veículo adequado (por exemplo, pirógeno estéril - isento de água) antes da administração parentérica da composição reconstituída.

[0200]As composições farmacêuticas podem ser preparadas, embaladas ou vendidas sob a forma de uma suspensão ou solução aquosa ou oleosa injetável estéril. Esta suspensão ou solução pode ser formulada, de acordo com técnicas conhecidas no estado da arte, e pode compreender, além do ingrediente ativo, ingredientes adicionais, tais como agentes dispersantes, agentes molhantes ou agentes de suspensão descritos aqui. Tais formulações injetáveis estéreis podem ser preparadas utilizando um diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, tal como água ou 1,3-butanodiol, por exemplo. Outros diluentes e solventes aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, solução de Ringer, solução isotônica de cloreto de sódio e óleos fixos, tais como mono- ou di-glicerídeos sintéticos. Outras formulações de administração parental que são úteis incluem as que compreendem o ingrediente ativo na forma microcristalina, em uma preparação lipossomal ou como um componente de um sistema de polímero biodegradável. As composições para liberação ou implantação prolongada podem compreender materiais poliméricos ou hidrofóbicos

farmaceuticamente aceitáveis, tais como uma emulsão, uma resina de troca iônica, um polímero discretamente solúvel ou um sal discretamente solúvel.

Formulações de Liberação Controlada e Sistemas de Entrega de Fármacos

[0201]Em certas formas de realização, as formulações da presente invenção podem ser, mas não estão limitadas a, formulações de liberação temporária, de ação curta e controlada, por exemplo, formulações de liberação prolongada, liberação retardada e liberação pulsátil.

[0202]O termo liberação prolongada é utilizado no seu sentido convencional para se referir a uma formulação farmacológica que proporciona a liberação gradual de um fármaco durante um período prolongado de tempo, e que pode, embora não necessariamente, resultar em níveis sanguíneos substancialmente constantes de um fármaco ao longo de um período de tempo prolongado. O período de tempo pode ser de até um mês ou mais e deve ser uma liberação que é mais longa que a mesma quantidade de agente administrado em bolus.

[0203]Para liberação prolongada, os compostos podem ser formulados com um polímero adequado ou material hidrofóbico que proporciona propriedades de liberação prolongada aos compostos. Como tal, os compostos úteis nos métodos da invenção podem ser administrados na forma de micropartículas, por exemplo, por injeção ou na forma de *wafers* ou discos através de implantação.

[0204]Em uma forma de realização da invenção, os compostos da invenção são administrados a um paciente, isoladamente ou em combinação com outro agente farmacêutico, utilizando uma formulação de liberação prolongada.

[0205]O termo liberação prolongada é utilizado aqui no seu sentido convencional para se referir a uma formulação farmacológica que proporciona uma liberação inicial do fármaco após um atraso depois da administração do fármaco e que inclui, embora não necessariamente, um atraso de cerca de 10 minutos até cerca de 12 horas.

[0206]O termo liberação pulsátil é utilizado aqui no seu sentido convencional para se referir a uma formulação farmacológica que proporciona a liberação do fármaco de modo a produzir perfis de plasma pulsado do fármaco após administração do mesmo.

[0207]O termo liberação imediata é utilizado no seu sentido convencional para se referir a uma formulação de fármaco que proporciona a liberação do fármaco imediatamente após a administração do mesmo.

[0208]Conforme utilizado aqui, temporário refere-se a qualquer período de tempo até e incluindo cerca de 8 horas, cerca de 7 horas, cerca de 6 horas, cerca de 5 horas, cerca de 4 horas, cerca de 3 horas, cerca de 2 horas, cerca de 1 hora, cerca de 40 minutos, cerca de 20 minutos, cerca de 10 minutos, ou cerca de 1 minuto e qualquer ou todos os seus incrementos inteiros ou parciais após administração de fármaco depois da administração do mesmo.

[0209]Conforme utilizado aqui, ação curta refere-se a qualquer período de tempo até e incluindo cerca de 8 horas, cerca de 7 horas, cerca de 6 horas, cerca de 5 horas, cerca de 4 horas, cerca de 3 horas, cerca de 2 horas, cerca de 1 hora, cerca de 40 minutos, cerca de 20 minutos, cerca de 10 minutos, ou cerca de 1 minuto e todos os seus incrementos inteiros ou parciais após a administração do fármaco.

Dosagem

[0210]A quantidade terapeuticamente eficaz ou dose de um composto da presente invenção depende da idade, sexo e peso do paciente, o estado de saúde atual do paciente e da progressão de uma doença ou distúrbio contemplado na presente invenção. O técnico no assunto é capaz de determinar a dosagens adequadas de acordo com estes e outros fatores.

[0211]Uma dose adequada de um composto da presente invenção pode estar na faixa de cerca de 0,01 mg a cerca de 5000 mg por dia, tal como cerca de 0,1 mg a cerca de 1000 mg, por exemplo, de cerca de 1 mg a cerca de 500 mg, tal como cerca

de 5 mg a cerca de 250 mg por dia. A dose pode ser administrada em uma única dosagem ou em múltiplas dosagens, por exemplo, de 1 a 5 ou mais vezes por dia. Quando dosagens múltiplas são utilizadas, a quantidade de cada dosagem pode ser igual ou diferente. Por exemplo, uma dose de 1 mg por dia pode ser administrada como duas doses de 0,5 mg, com cerca de uma faixa de 12 horas entre a doses.

[0212]Entende-se que a quantidade de composto dosada por dia pode ser administrada, em exemplos não limitantes, todos os dias, em dias alternados, a cada 2 dias, a cada 3 dias, a cada 4 dias, ou a cada 5 dias. Por exemplo, com todos os outros dias de administração, uma dose de 5 mg por dia pode ser iniciada na segunda-feira com uma primeira dose subsequente de 5 mg por dia administrada na quarta-feira, uma segunda dose subsequente de 5 mg por dia administrada na sexta-feira, e assim por diante.

[0213]No caso em que o estado da paciente melhora, a critério do médico, a administração do inibidor da invenção é opcionalmente dada de forma contínua; como alternativa, a dose do fármaco a ser administrada é temporariamente reduzida ou temporariamente suspensa durante um determinado período de tempo (isto é, o "*drug holiday*"). A duração do *drug holiday* varia opcionalmente entre 2 dias e 1 ano, inclusive, apenas a título de exemplo, de 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 10 dias, 12 dias, 15 dias, 20 dias 28 dias 35 dias 50 dias 70 dias 100 dias 120 dias 150 dias 180 dias 200 dias 250 dias 280 dias 300 dias 320 dias 350 dias ou 365 dias. A redução da dose durante um *drug holiday* inclui de 10% -100%, incluindo, apenas a título de exemplo, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou 100%.

[0214]Uma vez que a melhora das condições do paciente tenha ocorrido, uma dose de manutenção é administrada, se necessário. Subsequentemente, a dosagem ou a frequência de administração, ou ambas, é reduzida, em função da doença ou distúrbio, a um nível em que a melhora da doença é mantida. Em certas formas de

realização, os pacientes necessitam de tratamento intermitente a longo prazo após qualquer reaparecimento de sintomas e/ou infecções.

[0215]Os compostos para uso no método da invenção podem ser formulados em forma de dosagem única. O termo “forma de dosagem única” refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagem única para pacientes em tratamento, com cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, opcionalmente em associação com um veículo farmacêutico adequado. A forma de dosagem única pode ser, uma dose única diária ou uma de doses múltiplas diárias (por exemplo, cerca de 1 a 5 ou mais vezes por dia). Quando doses múltiplas diárias são utilizadas, a forma de dosagem única pode ser igual ou diferente para cada dose.

[0216]A toxicidade e eficácia terapêutica de tais regimes terapêuticos são opcionalmente determinadas em culturas de células ou animais experimentais, incluindo, mas não limitado a, a determinação da LD_{50} (a dose letal para 50% da população) e a ED_{50} (a dose terapeuticamente eficaz em 50% da população). A razão de dose entre os efeitos tóxicos e terapêuticos é o índice terapêutico que se expressa como a razão entre LD_{50} e ED_{50}. Os dados obtidos a partir de ensaios de cultura celular e animais experimentais são opcionalmente utilizados na formulação de uma faixa de dosagem para uso em humanos. A dosagem de tais compostos situa-se preferencialmente dentro de uma faixa de concentrações circulantes que incluem a ED_{50} com toxicidade mínima. A dosagem varia opcionalmente dentro desta faixa dependendo da forma de dosagem utilizada e da via de administração empregada.

[0217]Os técnicos no assunto reconhecerão, ou serão capazes de verificar usando apenas uma experimentação de rotina, vários equivalentes aos procedimentos, formas de realização, reivindicações e exemplos específicos descritos aqui. Tais equivalentes foram considerados como estando contemplados pelo escopo desta invenção e compreendidos pelas reivindicações anexas. Por exemplo, deve-se

entender que as modificações nas condições reacionais, incluindo, mas não se limitando a, os tempos de reação, tamanho/volume de reação e reagentes experimentais, tais como solventes, catalisadores, pressões, condições atmosféricas, por exemplo, atmosfera de nitrogênio e agentes redutores/oxidantes, com alternativas reconhecidas no estado da arte e usando apenas uma experimentação de rotina, estão dentro do escopo do presente pedido.

[0218]Deve-se entender que, sempre que os valores e faixas são proporcionados aqui, todos os valores e faixas compreendidos por estes valores e faixas devem estar contemplados no escopo da presente invenção. Além disso, todos os valores que se enquadram nesses faixas, bem como os limites superior ou inferior de uma faixa de valores, também estão contemplados pelo presente pedido.

[0219]Os exemplos seguintes ilustram aspectos adicionais da presente invenção. No entanto, eles não são, de forma alguma, uma limitação dos ensinamentos ou divulgação da presente invenção, conforme aqui estabelecido.

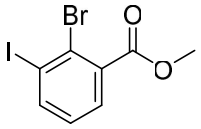
EXEMPLOS

[0220]A invenção é descrita agora com referência aos seguintes Exemplos. Estes Exemplos são fornecidos apenas para fins ilustrativos, e a invenção não está limitada a estes Exemplos, mas abrange todas as variações que são evidentes como resultado dos ensinamentos proporcionados aqui.

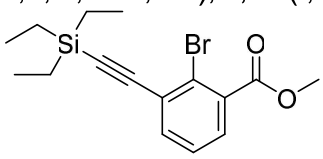
Materiais e métodos

[0221]Espectros de ^{1}H-RMN foram obtidos em um Varian Mercury 300 MHz RMN ou um RMN Bruker de 400 MHz. Os dados de espectro de massa e pureza (%) foram determinados com um Waters Alliance 2695 HPLC/MS (coluna Waters Symmetry C18, 4,6 x 75 mm, 3,5 µm) com um detector de matriz de diodo 2996 de 210-400 nm ou com um espectrômetro de massa de captura de íons Agilent TECHNOLOGIES LC-MSD TRAPXCT PLUS.

[0222]Exemplo 1: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-6-iletinil]-benzoico

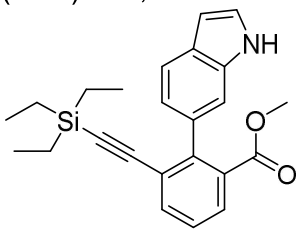


Éster metílico do ácido 2-bromo-3-iodobenzoico: A uma solução em agitação de ácido 2-bromo-3-iodobenzoico (50,0 g, 0,15 mol) em metanol (125 mL) foi adicionado cloreto de tionila (12,2 mL, 0,168 mol) durante um período de 10 minutos à temperatura de banho de gelo. A mistura reacional foi deixada em agitação a 60 ° C durante um período de 12 horas. A mistura reacional resultante foi deixada atingir a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (500 mL), lavada com bicarbonato de sódio (250 mL), água (2 x 250 mL), salmoura (250 mL), seca sobre sulfato de sódio e filtrada. Adicionou-se gel de sílica (100 g, malha 60-120) ao filtrado, e o mesmo foi agitado durante 30 minutos a 25-30 °C, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para se obter 2-bromo-3-iodobenzoato de metila como um líquido amarelo pálido (50,0 g, 96%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H). MS *m/z* (M+) 340,9, (M+2) 342,9.

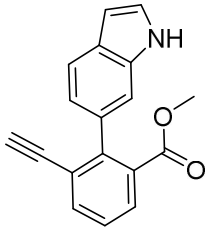


Éster metílico do ácido 2-bromo-3-trietilsilaniletinil-benzoico: Uma solução de 2-bromo-3-iodobenzoato de metila (400 g, 1,176 mol) em tetrahidrofurano e trietilamina (1,0 L: 1,0 L) foi purgada com um gás argônio ao longo de um período de 15 minutos. A esta solução foram adicionados dicloreto de bis (trifenilfosfina) paládio (II) (8,24 g, 0,0117 mol), iodeto de cobre (I) (11,23 g, 0,058 mol) e trietil-etinil-silano (253,6 mL, 1,412 mol) à temperatura ambiente durante um período de 30 minutos. A mistura reacional foi deixada em agitação à temperatura ambiente durante um período de 4 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, foi adicionado éter dietílico (1,5 L) ao produto bruto, agitada durante 30 minutos e filtrada através de uma almofada de celite. O filtrado foi, em seguida, concentrado sob pressão reduzida para se obter éster metílico do ácido 2-bromo-3-

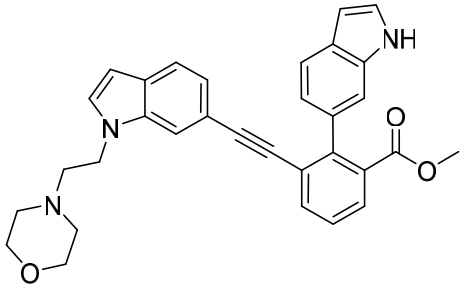
trietilsilaniletinil-benzoico como um líquido castanho claro (372 g, 90%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (ddd, J = 16,6, 7,7, 1,7 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1.01-1,05 (t, J = 7,9 Hz, 9H), 0,65-0,71 (q, J = 7,7 Hz, 6H). MS *m/z* (M+) 353,3, (M+2) 355,2.



Éster metílico do ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-trietilsilaniletinil-benzoico: Uma solução de éster metílico do ácido 2-bromo-3-trietilsilaniletinil-benzoico (300 g, 0,85 mol) em 1,4-dioxano: água (750 mL: 750 mL) foi deaerada usando gás argônio ao longo de um período de 15 minutos. A esta solução foram adicionados 6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (227,1 g, 0,93 mol), [1,1'-Bis (difenilfosfino) ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (6,94 g, 0,0085 mol) e carbonato de potássio (235 g, 1,7 mol) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida a 90 °C durante um período de 3 horas. A mistura reacional resultante foi então deixada atingir a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (2 L) e filtrada através de celite. A camada aquosa foi separada e a camada orgânica foi lavada com água (500 mL), salmoura (500 mL), seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi suspenso com 10% de acetato de etila em hexano, agitado durante 30 minutos, filtrado e seco para se obter éster metílico do ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-trietilsilaniletinil-benzoico como um sólido castanho (248 g, 75%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 7,68 (ddd, J = 10,9, 7,7, 1,4 Hz, 2H), 7,55-7,39 (m, 2H), 7,36 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,43 (ddd, J = 3,1, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 0,69 (t, J = 7,9 Hz, 9H), 0,36 (q, J = 7,7 Hz, 6H). MS *m/z* (M+H) 390,2.

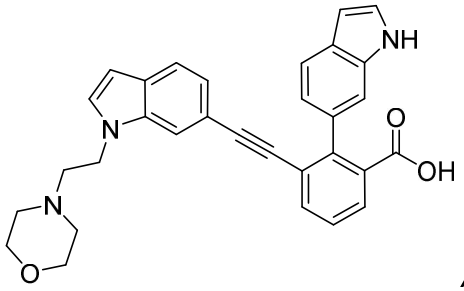


Éster metílico do ácido 3-etinil-2-(1H-indol-6-il)-benzoico: A uma solução em agitação de éster metílico do ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-trietilsilaniletinil-benzoico (250 g, 0,645 mol) em tetrahidrofurano (1,25 L) foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio 1,0 8 (838 mL, 0,838 mol) a 0-5 °C durante um período de 30 minutos. A mistura reacional foi deixada em agitação à temperatura ambiente ao longo de um período de 60 minutos. A conclusão da reação foi monitorada por TLC e LC-MS. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi então diluído com acetato de etila (2000 mL) e lavado com água (2 x 500 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (600 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi purificado através de gel de sílica, eluindo com acetato de etila/hexanos para se obter o éster metílico do ácido 3-etinil-2-(1H-indol-6-il)-benzoico como sólido amarelo pálido (124 g, 70%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7.57-7,35 (m, 3H), 7,31 (dt, J = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,45 (ddd, J = 3,0, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,44 (s, 1H). MS *m/z* (M+H) 276,3.



Éster metílico do ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-6-iletinil]-benzoico: A uma solução em agitação de 6-bromo-1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol (560 mg, 1,82 mmol) em tolueno: trietilamina (5:5 mL) foi adicionado carbonato de césio (1,54 g, 4,73 mmol) e a mistura reacional foi deaerada utilizando um balão de gás argônio durante 15 minutos. A esta suspensão

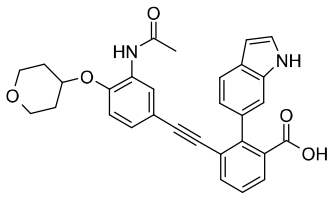
adicionou-se (II) complexo de acetonitrila dicloropaládio (II) (5,0 mg, 0,0182 mmol) e 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropilbifenil (26 mg, 0,055 mmol) à temperatura ambiente. A mistura reacional resultante foi agitada sob atmosfera inerte durante 30 minutos. À mistura reacional acima, éster metílico do ácido 3-etinil-2-(1H-indol-6-il)-benzoico (500 mg, 1,82 mmol) foi adicionado e a massa reacional foi aquecida a 90 °C durante um período de 4 horas. A mistura reacional resultante foi então deixada em resfriamento até a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (50 mL) e filtrada através de celite. A camada orgânica foi lavada com água (2 x 20 mL), salmoura (20 mL), seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi purificado através de gel de sílica, eluindo-se com diclorometano/metanol para se obter o produto de éster metílico do ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-6-iletinil]-benzoico como um sólido amarelo pálido com um rendimento de 49%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,49-3,47 (m, 7H), 2,55 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,35 (bs, 4H). MS *m/z* (M+H) 504,2.



Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-6-iletinil]benzoico: A uma solução de éster metílico do ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-6-iletinil]-benzoico (120 mg, 0,24 mmol) em tetrahidrofurano: metanol (1: 1 mL) foi adicionado hidróxido de sódio 2N (aq) (48 mg, 1,2 mmol) e a solução resultante foi agitada durante cerca de 24 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi então concentrada e o pH ajustado para 4, utilizando-se uma solução de ácido clorídrico 1N. A camada aquosa foi então extraída utilizando

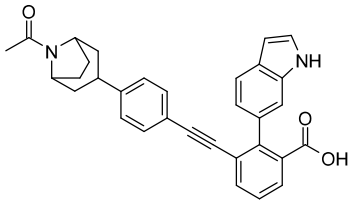
acetato de etila (2 x 25 mL), lavada com água (20 mL) e salmoura (10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (sulfato de sódio), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi então purificado usando HPLC de fase reversa para se obter o ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-6 -etilenil]-benzoico como um sólido amarelo pálido com um rendimento de 70%. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (br s, 1H), 11,22 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 3H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,39 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 4,0 Hz, 4H), 2,55 (bs, 2H), 2,35 (bs, 4H). MS *m/z* (M+H) 490,3.

[0223]Exemplo 2: Ácido 3-[3-acetilamino-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



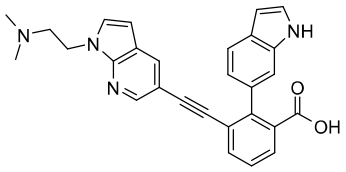
O ácido 3-[3-acetilamino-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (s, 1H), 11,15 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,48-7,34 (m, 3H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,74 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 4,59 (tt, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 3,85 (dt, J = 11,6, 4,4 Hz, 2H), 3,49-3,33 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,90 (dt, J = 13,5, 3,9 Hz, 2H), 1,64 (dtd, J = 13,0, 9,0, 4,0 Hz, 2H). MS *m/z* (M+H) 495,4.

[0224]Exemplo 3: Ácido 3-[4-(8-acetil-8-aza-biciclo [3.2.1]oct-3-il)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



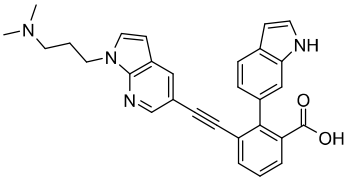
O ácido 3-[4-(8-acetil-8-aza-biciclo [3.2.1]oct-3-il)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 16,2, 7,7 Hz, 3H), 7.38-7,29 (m, 2H), 7,25-7,11 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 4,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,14 (tt, J = 11,4, 6,1Hz, 1H), 1,99 (s, 4H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,70 -1,50 (m, 2H). MS *m/z* (M+H) 489,4.

[0225]Exemplo 4: Ácido 3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 7,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 2H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,50-7,37 (m, 3H), 7,06 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,14 (s, 6H). MS *m/z* (M+H) 449,2

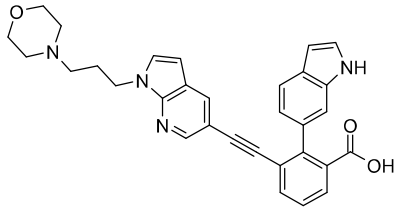
[0226]Exemplo 5: Ácido 3-[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMF-d_6) δ 11,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,14 (q, J = 2,9 Hz, 2H), 8,07-7,96 (m, 3H), 7,90-7,78 (m, 3H), 7,47 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,82 (d, J = 3,5

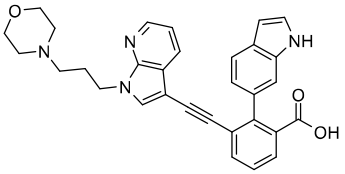
Hz, 1H), 4,63 (t, J = 7,1Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 6H), 2,28 (p, J = 7,1Hz, 2H). MS *m/z* (M+H) 463,2.

[0227]Exemplo 6: Ácido 2-(*1H-indol-6-il)-3*-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-benzoico



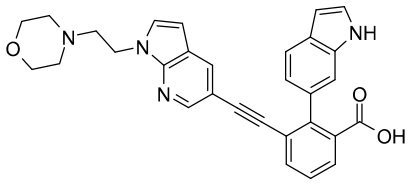
O ácido 2-(*1H-indol-6-il)-3*-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 11,22 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,79-7,56 (m, 4H), 7,51-7,38 (m, 3H), 7,05 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,40 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,52 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,27 (s, 4H), 2,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,90 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H). MS *m/z* (M+H) 505,2.

[0228]Exemplo 7: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-iletinil]-benzoico



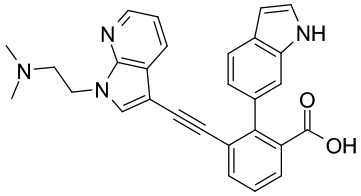
O ácido 2-(1H-indol-*6-il)-3*-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,20 (dd, *J* = 4,6, 1,7 Hz, 1H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,65-7,54 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 3H), 6,99 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,90-6,77 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,50 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,25 (s, 4H), 2,19 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,90 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H). MS *m/z* (M+H) 505,2.

[0229]Exemplo 8: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-benzoico



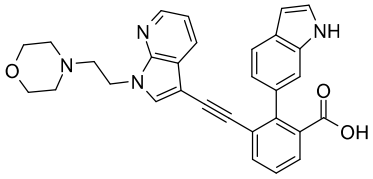
O ácido 2-(1H-indol-*6-il)-3*-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 11,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,80-7,69 (m, 2H), 7,70-7,56 (m, 3H), 7,52-7,38 (m, 3H), 7,05 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,40 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,49 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,65 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,40 (d, *J* = 4,7 Hz, 4H). MS *m/z* (M+H) 491,3.

[0230]Exemplo 9: Ácido 3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-iletinil]-2-(1H-indol-*6-il)*-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,68 (bs, 1H), 11,18 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 4,3, 2,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,50-7,39 (m, 3H), 6,99 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,87-6,76 (m, 2H), 6,52 (ddd, *J* = 3,0, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,63 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,15 (s, 6H). MS *m/z* (M+H) 449,4.

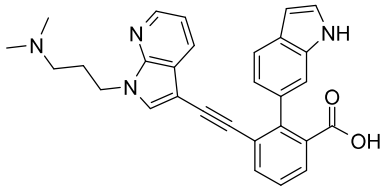
[0231]Exemplo 10: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-iletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-*6*-il)-*3*-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-iletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz,

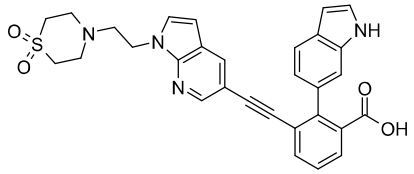
DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6.86-6,79 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,30 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,48 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,64 (d, *J* = 6,1Hz, 2H), 2,39 (s, 4H). MS *m/z* (M+H) 491,4.

[0232]Exemplo 11: Ácido 3-[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



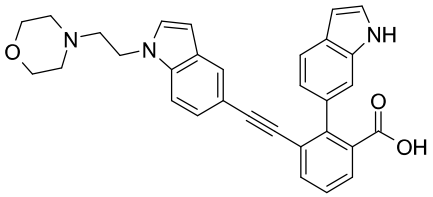
3-[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 4,5, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,78-7,66 (m, 1H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,50-7,39 (m, 3H), 6,99 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,90-6,78 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,20 (t, *J* = 7,1Hz, 2H), 2,19 (t, *J* = 7,1Hz, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,87 (p, *J* = 7,1Hz, 2H). MS *m/z* (M+H) 463,5.

[0233]Exemplo 12: Ácido 3-{1-[2-(1,1-dioxo-1λ6 -tiomorfolin-4-il)-etil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il-etinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



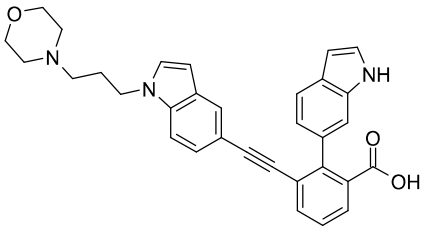
O ácido 3-{1-[2-(1,1-dioxo-1λ6 -tiomorfolin-4-il)-etil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il-etinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,80-7,69 (m, 2H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,52-7,38 (m, 3H), 7,05 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,41 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,98 (q, *J* = 3,9 Hz, 4H), 2,95-2,82 (m, 6H). MS *m/z* (M+H) 539,3.

[0234]Exemplo 13: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-5-iletinil]-benzoico



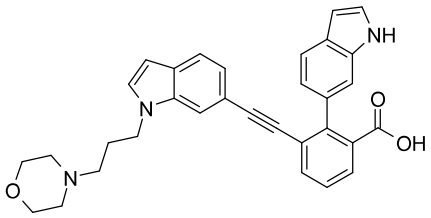
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-5-iletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,68 (s, 1H), 11,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7.66-7,55 (m, 2H), 7,49-7,36 (m, 4H), 7,33 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,34 (d, *J* = 3,1Hz, 1H), 4,24 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,50 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,60 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,38 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H). MS *m/z* (M+H) 490,3.

[0235]Exemplo 14: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-5-iletinil]-benzoico



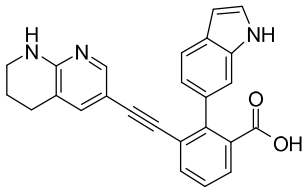
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-5-iletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,66-7,55 (m, 2H), 7,49-7,36 (m, 6H), 7,33 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,35 (d, *J* = 3,1Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,55 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,26 (d, *J* = 5,7 Hz, 4H), 2,11 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,86 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H). MS *m/z* (M+H) 504,3.

[0236]Exemplo 15: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-6-iletinil]-benzoico



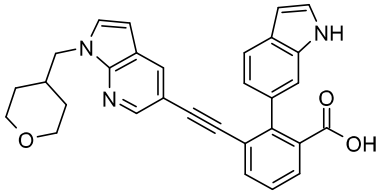
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-6-iletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,68-7,57 (m, 2H), 7,51-7,38 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,41 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,10 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,58 (s, 4H), 2,28 (s, 4H), 2,09 (s, 2H), 1,84 (s, 2H). MS *m/z* (M+H) 504,3.

[0237]Exemplo 16: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-iletinil)-benzoico



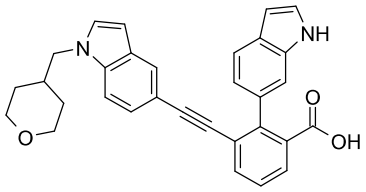
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-iletinil)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,69 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 13,5, 7,7 Hz, 2H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,42 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91-6,90 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,47 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3.30-3.29 (m, 2H), 3,22 (t, *J* = 4,3 Hz, 2H), 1,69-1,67 (m, 2H). MS *m/z* (M+H) 394,0.

[0238]Exemplo 17: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-benzoico



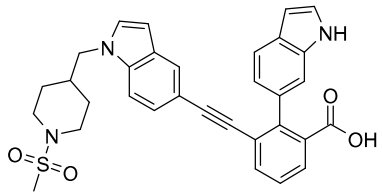
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,80-7,71 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,41 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,49 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,85-3,71 (m, 2H), 3,17 (td, *J* = 11,5, 2,5 Hz, 2H), 2,06 (ddd, *J* = 11,4, 7,2, 4,0 Hz, 1H), 1,36-1,18 (m, 4H). MS *m/z* (M+H) 476,2.

[0239]Exemplo 18: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-indol-5-iletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-indol-5-iletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,68 (s, 1H), 11,21 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 3,1Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 6,49 (ddd, *J* = 3,0, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 6,35 (dd, *J* = 3,1, 0,8 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,16 (td, *J* = 11,4, 2,7 Hz, 2H), 2,06-1,89 (m, 1H), 1,38-1,18 (m, 4H). MS *m/z* (M+H) 475,2.

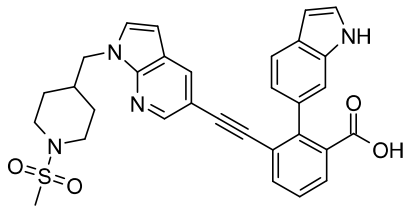
[0240]Exemplo 19: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-1H-indol-5-iletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-1H-indol-5-iletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz,

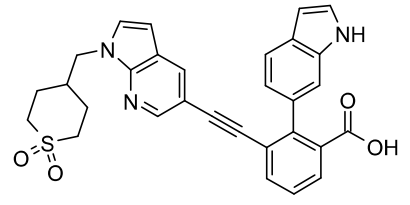
DMSO-d_6) δ 12,68 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,50-7,33 (m, 6H), 7,04 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 6,52-6,47 (m, 1H), 6,36 (d, *J* = 3,1Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,50 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,57 (td, *J* = 12,0, 2,5 Hz, 2H), 1,86 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 1,56-1,43 (m, 2H), 1,26 (dd, *J* = 13,4, 9,5 Hz, 2H). MS *m/z* (M+H) 552,3.

[0241]Exemplo 20: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (s, 1H), 11,21 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,85-7,73 (m, 2H), 7,66 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,55-7,24 (m, 3H), 7,05 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,49 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,49 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 2,73-2,52 (m, 5H), 1,97 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,24 (m, 2H). MS *m/z* (M+H) 553,2.

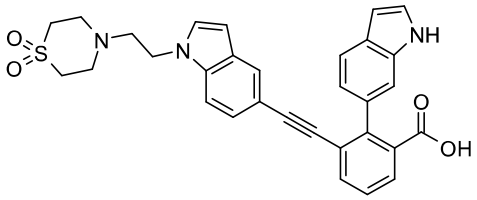
[0242]Exemplo 21: Ácido 3-[1-(1,1-dioxo-hexa-hidro-1λ^6-tiopiran-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-[1-(1,1-dioxo-hexa-hidro-1λ^6-tiopiran-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (s, 1H), 11,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (dt, *J* = 3,9, 2,2 Hz, 2H), 7,65 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,63-7,55

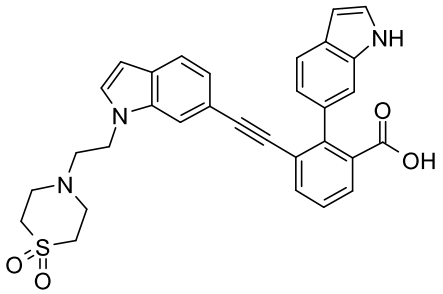
(m, 2H), 7,53 -7,37 (m, 3H), 7,05 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,49 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,02 (qd, *J* = 12,7, 9,4 Hz, 4H), 2,17 (ddt, *J* = 12,1, 8,2, 4,1Hz, 1H), 1,76 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H), 1,72-1,51 (m, 2H). MS *m/z* (M+H) 524,5.

[0243]Exemplo 22: 3-{1-[2-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-etil]-1H-indol-5-il-etinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-{1-[2-(1,1-dioxo-λ^6-tiomorfolin-4-il)-etil]-1H-indol-5-il-etinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7.64-7,57 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 5H), 7,33 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,23 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,99 (d, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,91 (d, *J* = 5,6 Hz, 4H), 2,81 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H). MS *m/z* (MH) 536,3.

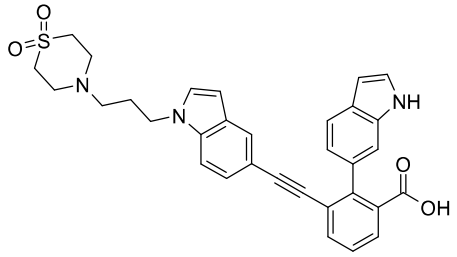
[0244]Exemplo 23: Ácido 3-{1-[2-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-etil]-1H-indol-6-il-etinil}-2-(1H-indol -6-il)-benzoico



O ácido 3-{1-[2-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-etil]-1H-indol-6-il-etinil}-2-(1H-indol -6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,68 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,16

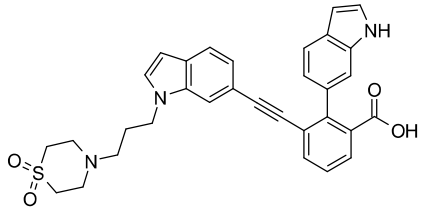
(s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,40 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,96 (d, *J* = 4,0 Hz, 4H), 2,87 (d, *J* = 5,6 Hz, 4H), 2,76 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H). MS *m/z* (M+H) 538,2.

[0245]Exemplo 24: Ácido 3-{1-[3-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il-etinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



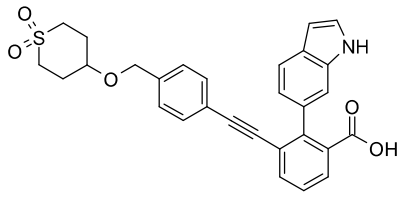
O ácido 3-{1-[3-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-propil]-*1H-indol-5-il-etinil}-2-*(*1H*-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,64 (br s, 1H), 11,19 (s, 1H), 7,68-7,56 (m, 3H), 7,45-7,33 (m, 6H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,25 (t, 2H), 1,84 (t, 2H), MS *m/z* (MH) 550,3.

[0246]Exemplo 25: Ácido 3-{1-[3-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-propil]-1H-indol-6-il-etinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



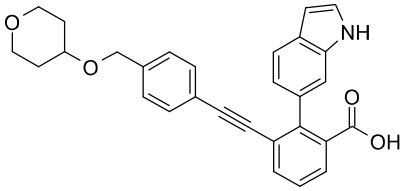
O ácido 3-{1-[3-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-propil]-1H-indol-6-il-etinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (br s, 1H), 11,21 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,64-5,59 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,40 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,03 3,01 (m, 4H), 2,73-2,71 (m, 4H), 2,21 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,80 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H). MS *m/z* (MH) 550,2.

[0247]Exemplo 26: Ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-iloximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



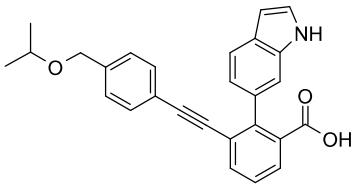
O ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-iloximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12,70 (br s, 1H), 11,20 (s, 1H, NH), 7,74 (dd, *J* = 6,8, 0,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,13-2,99 (m, 4H), 2,13-2,04 (m, 4H). MS *m/z* (M+H) 500,1.

[0248]Exemplo 27: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-feniletinil]-benzoico



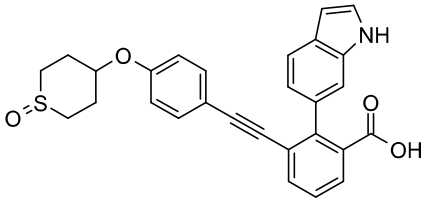
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12,76 (br s, 1H), 11,18 (s, 1H, NH), 7,73 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,39 (t, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,51 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,32-3,28 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 2H). MS *m/z* (MH) 450,2.

[0249]Exemplo 28: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-isopropoximetil-feniletinil)-benzoico



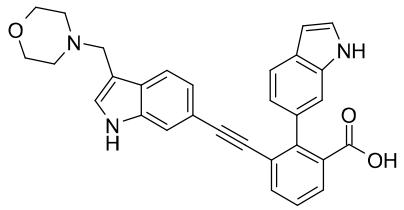
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-*3*-(4-isopropoximetil-feniletinil)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. Éster metílico do ácido 2-(1H-indol-*6-il)-3*-(4-isopropoximetil-feniletinil)-benzoico. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,49-7,36 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,02 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,59 (p, *J* = 6,1Hz, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,1Hz, 6H). MS *m/z* (MH) 408,3.

[0250]Exemplo 29: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(1-oxo-hexa-hidro-1λ^4-tiopiran-4-iloxi)-feniletinil]-benzoico



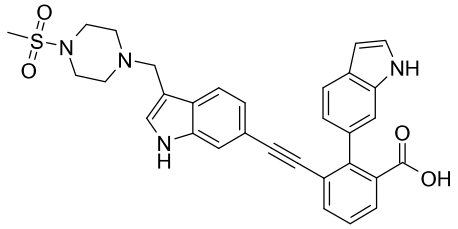
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(1-oxo-hexa-hidro-1λ^4-tiopiran-4-iloxi)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,12-7,04 (m, 2H), 7,02 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,97-6,89 (m, 2H), 6,47 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 4,69 (dt, *J* = 5,6, 2,8 Hz, 1H), 2,90 (td, *J* = 12,9, 11,9, 3,1Hz, 2H), 2,68 (ddd, *J* = 12,9, 5,1, 2,5 Hz, 2H), 2,31 (ddt, *J* = 14,7, 12,0, 2,9 Hz, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H). MS *m/z* (M+H) 470,1.

[0251]Exemplo 30: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-6-iletinil)-benzoico



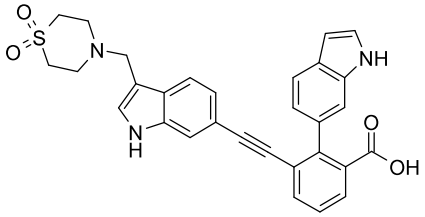
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-6-iletinil)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,64 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 11,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,66 -7,56 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,50-7,37 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,60-3,48 (m, 6H), 2,34 (s, 4H). MS *m/z* (M+H) 476,2.

[0252]Exemplo 31: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[3-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-6-iletinil]-benzoico



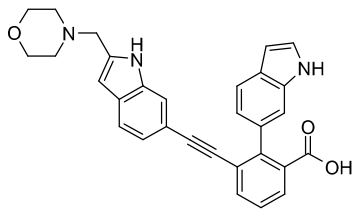
O ácido 2-(1H-indol-*6-il)-3*-[3-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-6-iletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,69 (bs, 1H), 11,20 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 13,6, 7,9 Hz, 1H), 7,55-7,41 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,44 (s, 4H).MS *m/z* (MH) 552,0.

[0253]Exemplo 32: Ácido 3-[3-(1,1-dioxo-1λ^6- tiomorfolin-4-ilmetil)-1H-indol-6-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



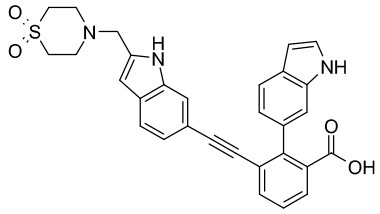
O ácido 3-[3-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilmetil)-1H-indol-6-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12,61 (s, 1H), 11,19 (t, *J* = 2,1Hz, 1H), 11,12 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,67-7,52 (m, 3H), 7,50-7,33 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,05 (s, 2H), 3,05 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 2,85 (d, *J* = 4,6 Hz, 4H). MS *m/z* (MH) 522,6.

[0254]Exemplo 33: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(2-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-6-iletinil)-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-*6-il)*-3-(2-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-6-iletinil)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, CD$_3$OD) δ 7,70 (ddd, *J* = 17,5, 7,7, 1,4 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,49-7,34 (m, 3H), 7,28 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,17-7,07 (m, 2H), 6,77 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,51 (dd, *J* = 3,2, 1,0 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,06 (s, 4H). MS *m/z* (MH) 474,8.

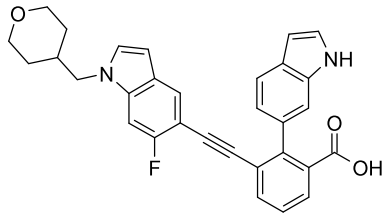
[0255]Exemplo 34: Ácido 3-[2-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilmetil)-1H-indol-6-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-[2-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilmetil)-1H-indol-6-iletinil]-*2*-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12,69 (s, 1H), 11,22-11,13 (m, 2H), 7,74 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,1, 1,6

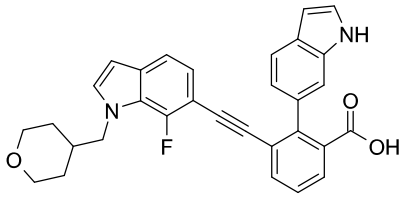
Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,11 (t, *J* = 5,1Hz, 4H), 2,90 (dd, *J* = 7,0, 3,6 Hz, 4H). MS *m/z* (MH) 522,4.

[0256]Exemplo 35: Ácido 3-[1-(4-etoxi-2-metil-butil)-6-fluor-1H-indol-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



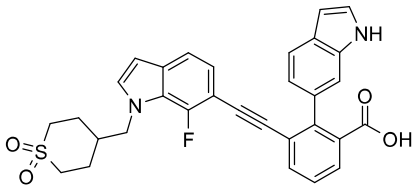
O ácido 3-[6-fluor-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-indol-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,50-7,34 (m, 5H), 7,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,33 (d, *J* = 3,1Hz, 1H), 4,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,17 (td, *J* = 11,4, 2,7 Hz, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,33-1,16 (m, 4H). MS *m/z* (MH) 491,4.

[0257]Exemplo 36: Ácido 3-[7-fluor-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-indol-6-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



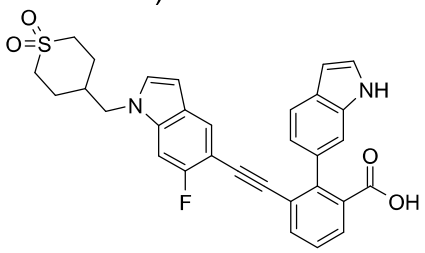
O ácido 3-[7-fluor-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-indol-6-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), δ 7,53 (s, 1H), 7,51-7,39 (m, 3H), 7,41-7,24 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J* = 8,2, 5,9 Hz, 1H), 6,43 (dt, *J* = 18,8, 2,5 Hz, 2H). 4,11 (d, *J* = 7,1Hz, 2H), 3,81 (dd, *J* = 10,9, 3,6 Hz, 2H), 3,20 (m, 2H), 1,93 (bs, 1H), 1,26 (dt, *J* = 13,7, 6,5 Hz, 4H). MS *m/z* (M+H) 493,3.

[0258]Exemplo 37: Ácido 3-[1-(1,1-dioxo-hexa-hidro-1λ^6-tiopiran-4-ilmetil)-7-fluor-1H-indol-6-iletinil]-2-(1H-indol-l)benzoico



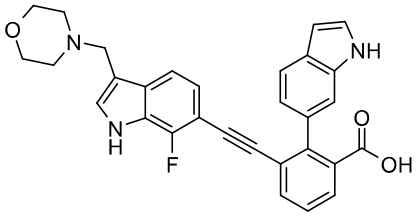
O ácido 3-[1-(1,1-dioxo-hexa-hidro-1λ^6-tiopiran-4-ilmetil)-7-fluor-1H-indol-6-iletinil]-2-(1H-indol-*l)-benzoico* foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11,12 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52-7,37 (m, 3H), 7,30 (dd, *J* = 5,4, 2,5 Hz, 2H), 7,27-7,12 (m, 3H), 6,68 (dd, *J* = 8,2, 5,8 Hz, 1H), 6,46 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,41 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,28-2,87 (m, 4H), 2,05 (s, 1H), 1,71 (q, *J* = 13,9, 11,9 Hz, 4H). MS *m/z* (M+H) 541,3.

[0259]Exemplo 38: Ácido 3-[1-(1,1-dioxo-hexa-hidro-1λ^6-tiopiran-4-ilmetil)-6-fluor-1H-indol-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



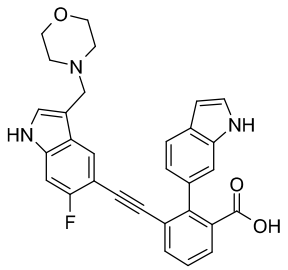
O ácido 3-[1-(1,1-dioxo-hexa-hidro-1λ^6-tiopiran-4-ilmetil)-6-fluor-1H-indol-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12,70 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60-7,34 (m, 6H), 7,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,05-2,99 (m, 4H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,75 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 1,65 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H). MS *m/z* (M+H) 541,3.

[0260]Exemplo 39: Ácido 3-(7-fluor-3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-6-iletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



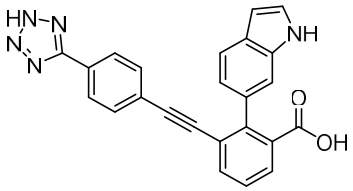
O ácido 3-(7-fluor-3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-6-iletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,65 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 11,17 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,07 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,2, 6,1Hz, 1H), 6,46 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,52 (d, *J* = 4,5 Hz, 4H), 2,40 -2,23 (m, 4H). MS *m/z* (M+H) 494,2.

[0261]Exemplo 40: Ácido 3-(6-fluor-3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-5-iletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



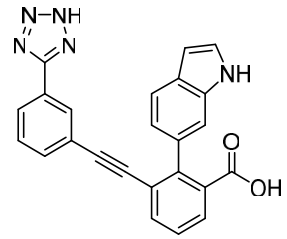
O ácido 3-(6-fluor-3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-5-iletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,67 (s, 1H), 11,18 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), δ 7,73 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 7,50-7,34 (m, 3H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,18-7,03 (m, 2H), 6,46 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,56-3,46 (m, 4H), 3,39 (bs, 2H), 2,30 (s, 4H). MS *m/z* (M+H) 494,3.

[0262]Exemplo 41: Ácido 3-((4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico



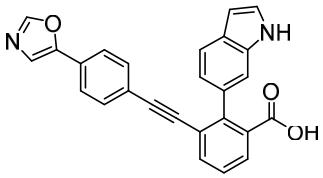
O ácido 3-((4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,84 (d, *J* = 8,21Hz, 2 H) 7,76 (d, *J* = 7,62 Hz, 2 H) 7,59-7,64 (m, 1H) 7,42-7,50 (m, 2 H) 7,30 (d, *J* = 2,93 Hz, 1H) 7,19 (d, *J* = 8,21Hz, 2 H) 7,06 (dd, *J* = 8,06, 1,32 Hz, 1H) 6,52 (d, *J* = 3,22 Hz, 1H). MS *m/z* (M+H) 406,2.

[0263]Exemplo 42: Ácido 3-((3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico



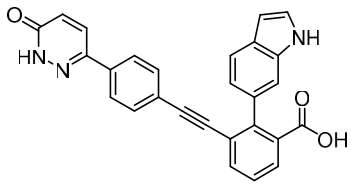
O ácido 3-((3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,87 (d, *J* = 7,04 Hz, 1H) 7,73-7,82 (m, 3 H) 7,56-7,67 (m, 2 H) 7,36-7,49 (m, 3 H) 7,25 (br s, 1H) 7,16 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H) 7,07 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H) 6,47 (br s, 1H). MS *m/z* (M+H) 406,1.

[0264]Exemplo 43: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-(oxazol-5-il)fenil)etinil)benzoico



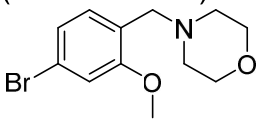
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-(oxazol-5-il)-fenil)-etinil)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,21 (s, 1H) 7,73 (d, *J* = 7,92 Hz, 2 H) 7,60 (d, *J* = 8,21Hz, 1H) 7,53 (d, *J* = 8,21Hz, 2 H) 7,38-7,50 (m, 3 H) 7,29 (s, 1H) 7,00-7,15 (m, 3 H) 6,51 (d, *J* = 2,64 Hz, 1H). MS *m/z* (M+H) 405,1.

[0265]Exemplo 44: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-(6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-il)fenil)etinil)benzoico

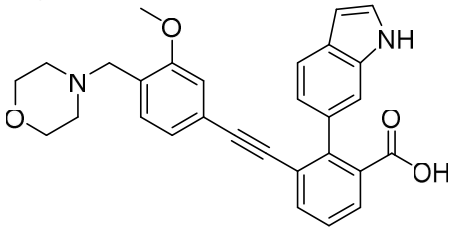


O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-(6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-il)-fenil)-etinil)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,95 (d, *J* = 9,97 Hz, 1H) 7,72 (dd, *J* = 11,87, 8,06 Hz, 4 H) 7,60 (d, *J* = 8,21Hz, 1H) 7.40-7,49 (m, 2 H) 7,29 (d, *J* = 2,93 Hz, 1H) 6,97-7,16 (m, 4 H) 6,51 (d, *J* = 2,93 Hz, 1H). MS *m/z* (M+H) 432,1.

[0266]Exemplo 45: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((3-metoxi-4-(morfolinometil)fenil)etinil)benzoico



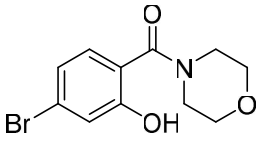
4-(4-bromo-2-metoxibenzil)morfolina: 4-bromo-2-metoxibenzaldeído (214 mg, 1 mmol) e morfolina (87 mg, 1 mmol) foram dissolvidos em tetrahidrofurano à temperatura ambiente. Adicionou-se triacetoxiborohidreto de sódio (254 mg, 1,2 mmol) à mistura. A reação foi aquecida a 50 °C durante 18 horas. Em seguida, adicionou-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio para cessar a reação. Adicionou-se acetato de etila à mistura reacional e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi combinada e concentrada para se obter o produto bruto 4 (4-bromo-2-metoxibenzil)morfolina como óleo, o qual foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.



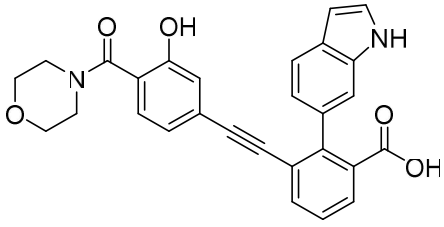
Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((3-metoxi-4-(morfolinometil)fenil)etinil)benzoico: 4-(4-bromo-2-metoxibenzil)morfolina e éster metílico do ácido 3-etinil-2-(*1H-indol-6-il)-benzoico* reagiram seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 10,61 (br s, 1H) 7,74

(dd, *J* = 11,73, 7,62 Hz, 2 H) 7,60 (d, *J* = 8,21Hz, 1H) 7,38-7,52 (m, 2 H) 7,19-7,31 (m, 2 H) 7,03 (dd, *J* = 8,21, 1,17 Hz, 1H) 6,81 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H) 6,36-6,57 (m, 2 H) 4,25 (s, 2 H) 3,83 (br s, 1H) 3,63 (s, 3H) 3,20 (br s, 4 H). MS *m/z* (M+H) 467,2.

[0267]Exemplo 46: Ácido 3-((3-hidroxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico

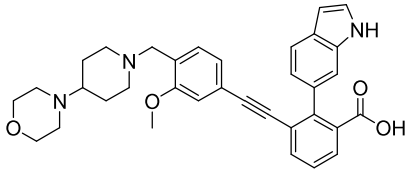


(4-Bromo-2-hidroxifenil)(morfolina) metanona: Ácido 4-bromo-2-hidroxibenzoico (215,9 mg, 1 mmol), morfolina (87 mg, 1 mmol) e diisopropiletilamina (260 mg, 2 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida. Adicionou-se o 3-bis (dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridínio 3-óxido hexafluorfosfato (HATU) (456 mg, 1,2 mmol) e as reações foram agitadas à temperatura ambiente por 18 horas. Em seguida, o solvente foi removido a vácuo. O óleo resultante foi purificado com cromatografia em coluna (cloreto de metileno/metanol) para se obter o produto (4-bromo-2-hidroxifenil)(morfolina) metanona como um sólido amarelo pálido.



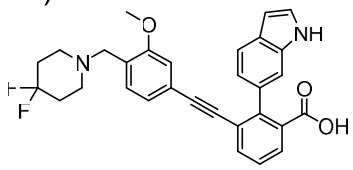
Ácido 3-((3-hidroxi-4-(4-morfolino-carbonil)-fenil)-etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico: (4-bromo-2-hidroxifenil)(morfolino) metanona e éster metílico do ácido 3-etinil-2-(1H-indol-*6-il)benzoico* reagiram seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,65-7,74 (m, 3 H), 7,58 (d, *J* = 8,21Hz, 1H) 7,42 (d, *J* = 5,57 Hz, 3 H) 7,25 (d, *J* = 2,93 Hz, 1H) 7,08 (d, *J* = 9,38 Hz, 1H) 7,01 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H) 6,64 (s, 1H) 6,57 (d, *J* = 9,09 Hz, 1H) 6,47 (s, 1H) 3,64 (br s, 3 H). MS *m/z* (M+H) 467,2.

[0268]Exemplo 47: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[3-metoxi-4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



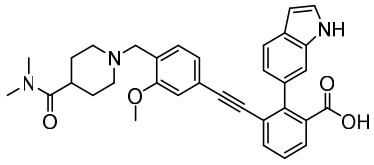
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[3-metoxi-4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 45. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,75 (dd, J = 13,49, 7,62 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,36 -7,49 (m, 2 H) 7,27 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 7,22 (d, J = 7,62 Hz, 1H) 6,97 (d, J = 8,21Hz, 1H) 6,76 (d, J = 7,62 Hz, 1H) 6,48 (d, J = 3,22 Hz, 1H) 6,41 (s, 1H) 4,21 (s, 2 H) 3,88 (br s, 4 H) 3,44-3,65 (m, 1H) 3,59 (s, 3 H) 3,48-3,52 (m, 2 H) 3,22 (br s, 3 H) 3,01 (t, J = 12,31Hz, 2 H) 2,26 (d, J = 12,61Hz, 2 H) 1,95 (d, J = 11,43 Hz, 2 H). MS *m/z* (M+H) 550,4.

[0269]Exemplo 48: Ácido 3-((4-((4,4-difluorpiperidin-1-il)metil)-3-metoxifenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico



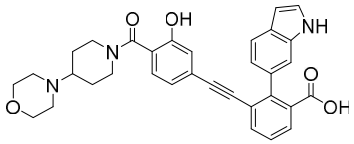
O ácido 3-((4-((4,4-difluorpiperidin-1-il)metil)-3-metoxifenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 45. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,74 (dd, J = 12,31, 7,62 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 7,92 Hz, 1H) 7,38-7,50 (m, 2 H) 7,25 (d, J = 7,62 Hz, 2 H) 7,04-7,11 (m, 1H) 7,02 (dd, J = 8,21, 1,17 Hz, 1H) 6,81 (d, J = 7,04 Hz, 1H) 6,48 (d, J = 2,64 Hz, 1H) 6,43 (s, 1H) 4,29 (s, 2 H) 3,61 (s, 3 H) 3,36 (br s, 4 H) 2,28 (br s, 4 H). MS *m/z* (M+H) 501,3.

[0270]Exemplo 49: Ácido 3-((4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)metil)-3-metoxi fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico



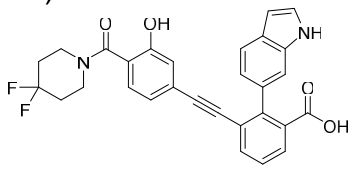
O ácido 3-((4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)metil)-3-metoxifenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 45. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,75 (dd, J = 13,05, 7,77 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,38-7,51 (m, 2 H) 7,20-7,33 (m, 2 H) 7,03 (d, J = 8,21Hz, 1H) 6,82 (d, J = 7,62 Hz, 1H) 6,48 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 6,44 (s, 1H) 4,20 (s, 2 H) 3,62 (s, 3 H) 3,45 (d, J = 12,90 Hz, 1H) 3,09 (s, 4 H) 2,99 (d, J = 14,07 Hz, 2 H) 2,91 (s, 4 H) 1,79-1,96 (m, 3 H). MS *m/z* (M+H) 536,3.

[0271]Exemplo 50: Ácido 3-((3-hidroxi-4-(4-morfolinopiperidina-1-carbonil)-fenil)-etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico



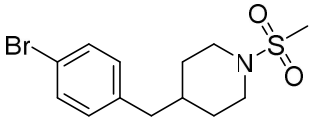
O ácido 3-((3-hidroxi-4-(4-morfolinopiperidina-1-carbonil)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 46. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,71 (d, J = 7,62 Hz, 3 H) 7,57 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,32-7,46 (m, 2 H) 7,25 (br s, 1H) 7,06 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,00 (d, J = 7,92 Hz, 1H) 6,66 (s, 1H) 6,57 (d, J = 7,62 Hz, 1H) 6,47 (br s, 1H) 3,41 (d, J = 11,43 Hz, 4 H) 1,64 (d, J = 8,80 Hz, 4 H). MS *m/z* (M+H) 550,2.

[0272]Exemplo 51: Ácido 3-((4-(4,4-difluorpiperidina-1-carbonil)-3-hidroxifenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico

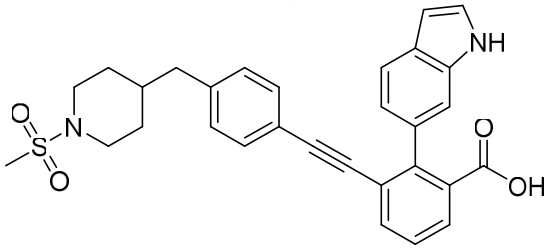


O ácido 3-((4-(4,4-difluorpiperidina-1-carbonil)-3-hidroxifenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 46. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,72 (d, J = 7,62 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,37-7,49 (m, 2 H) 7,26 (d, J = 2,64 Hz, 1H) 7,04 (dd, J = 11,87, 8,06 Hz, 2 H) 6,65 (s, 1H) 6,57 (d, J = 7,92 Hz, 1H) 6,48 (d, J = 3,22 Hz, 1H)$_2$,00 (s., 4 H). MS *m/z* (M+H) 501,2.

[0273]Exemplo 52: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenil)etinil)benzoico

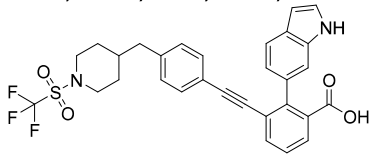


4-(4-Bromo-benzil)-1-metanossulfonil-piperidina: a uma solução de diclorometano (2 mL) de 4-(4-bromobenzil)piperidina (253 mg, 1 mmol) e trietilamina (80 mg, 1,2 mmol) a 0°C, adicionou-se lentamente cloreto de metanossulfonila (171 mg, 1,5 mmol). A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. Adicionou-se água (2 mL) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com 2 x 3 mL de diclorometano. O solvente combinado foi seco com sulfato de sódio, filtrado e removido a vácuo. O material bruto usado na próxima etapa sem purificação adicional.



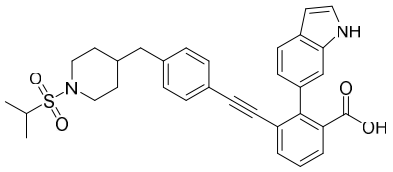
Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenil)etinil)-benzoico: 4-(4-Bromo-benzil)-1-metanossulfonil-piperidina e éster metílico do ácido 3-etinil-2-(1H-indol-6-il)-benzoico reagiram seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,27 (br s, 1H) 7,68-7,85 (m, 3 H) 7,64 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,31-7,43 (m, 2 H) 7,09-7,20 (m, 2 H) 6,55 (br s, 1H) 6,11 (br s, 2 H) 3,71 (d, J = 12,02 Hz, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 2,37-2,61 (m, 5 H) 1,64 (d, J = 12,90 Hz, 2 H) 1,44-1,57 (m, 1H) 1,17-1,39 (m, 2 H). MS *m/z* (M+H) 513,1.

[0274]Exemplo 53: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-((1-((trifluormetil)sulfonil)piperidin-4-il)metil)fenil)etinil)benzoico



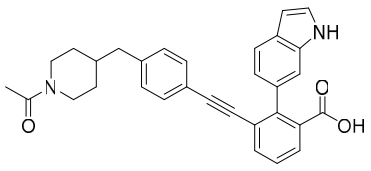
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-((1-((trifluormetil)sulfonil)piperidin-4-il)metil)fenil)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 52. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,21 (br s, 1H) 7,83 (d, J = 7,62 Hz, 1H) 7,74 (d, J = 7,62 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,31-7,45 (m, 2 H) 7,10-7,21 (m, 2 H) 6,56 (br s, 1H) 6,27 (br s, 3 H) 3,89 (d, J = 12,90 Hz, 2 H) 2,92 (t, J = 12,31Hz, 2 H) 2,49 (d, J = 6,74 Hz, 2 H) 1,53-1,72 (m, 3H) 1,12-1,34 (m, 2 H). MS *m/z* (M+H) 557,1.

[0275]Exemplo 54: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-((1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenil)etinil)benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-((1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenil)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 52. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,25 (br s, 1H) 7,83 (d, J = 7,62 Hz, 1H) 7,74 (d, J = 7,62 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 7,92 Hz, 1H) 7,33-7,42 (m, 2 H) 7,09-7,22 (m, 2 H) 6,56 (br s, 1H) 5,90 (br s, 2 H) 3,74 (d, J = 12,61Hz, 2 H) 3,13 (quin, J = 6,82 Hz, 1H) 2,74 (t, J = 11,87 Hz, 2 H) 2,46 (d, J = 6,74 Hz, 2 H) 1,49-1,63 (m, 3H) 1,12-1,36 (m, 8 H). MS *m/z* (M+H) 541.

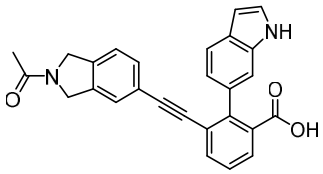
[0276]Exemplo 55: Ácido 3-((4-((1-acetilpiperidin-4-il)metil)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico



O ácido 3-((4-((1-acetilpiperidin-4-il)metil)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 52. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,24 (br s, 1H) 7,83 (d, J = 7,62 Hz, 1H) 7,74 (d, J = 7,62 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 7,92 Hz, 1H) 7,33-7,41 (m, 2 H) 7,16-7,19 (m, 2 H) 6,96-6,93 (m, 4 H) 6,55 (s, 1H) 4,49-

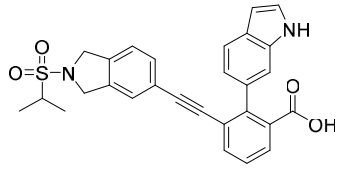
4,52 (m, 1H) 3,71-3,75 (m, 1H) 2,90-2,98 (m, 2 H) 2,44-2,46 (m, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 1,61-1,64 (m, 3 H) 1,08-1,12 (m, 2 H). MS *m/z* (M+H) 477,2.

[0277]Exemplo 56: Ácido 3-((2-acetilisoindolin-5-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico



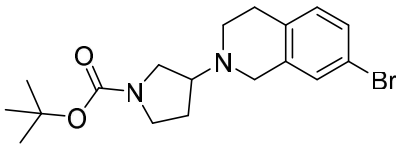
O ácido 3-((2-acetilisoindolin-5-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 52. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,77 (d, J = 7,92 Hz, 2 H) 7,64 (d, J = 7,92 Hz, 1H) 7,44-7,54 (m, 2 H) 7,37 (br s, 1H) 7,22 (d, J = 4,69 Hz, 1H) 7,02-7,12 (m, 2 H) 6,98 (br s, 1H) 6,55 (br s, 1H) 2,63 (d, J = 1,47 Hz, 4 H) 2,15 (s, 3 H). MS *m/z* (M+H) 421,1.

[0278]Exemplo 57: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(isopropilsulfonil)isoindolin-5-il)etinil)benzoico

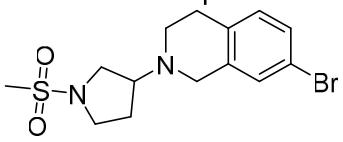


O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(isopropilsulfonil)isoindolin-5-il)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 52. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,21 (br s, 1H) 7,89 (d, J = 7,92 Hz, 1H) 7,75 (d, J = 7,62 Hz, 1H) 7,68 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7.37-7,48 (m, 3 H) 7,15 (d, J = 8,21Hz, 1H) 6,99-7,07 (m, 1H) 6,89-6,98 (m, 1H) 6,71 (s, 1H) 6,61 (br s, 1H) 4,68 (s, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 3,31 (dt, J = 13,71, 6,78 Hz, 1H) 1,38 (d, J = 7,04 Hz, 6 H). MS *m/z* (M+H) 485,2.

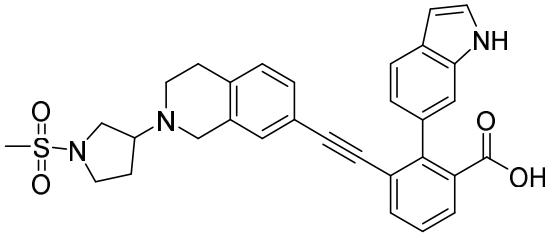
[0279]Exemplo 58: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico



7-Bromo-2-(pirrolidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: 7-Bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (211 mg, 1 mmol) e 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (185 mg, 1 mmol) foram dissolvidos em 1,2-dicloroetano à temperatura ambiente. $NaBH(OAc)_3$ (254 mg, 1,2 mmol) e 1 gota de ácido acético foi adicionado à mistura. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. Em seguida, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio para cessar a reação. Adicionou-se acetato de etila à mistura reacional e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi combinada e concentrada para se obter o material bruto. O material bruto foi agitado com HC_1 4N em dioxano (2 mL) durante 18 horas. A reação foi basificada com solução de hidróxido de sódio 2N até pH = 10. Em seguida, a reação foi extraída com 3 x 10 mL de cloreto de metileno. O cloreto de metileno combinado foi seco com sulfato de sódio e removido a vácuo. O produto bruto foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional.

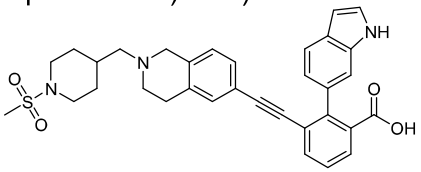


7-Bromo-2-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: À solução de diclorometano (2 mL) de 7-bromo-2-(pirrolidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (280 mg, 1 mmol) e trietilamina (80 mg, 1,2 mmol) a 0 °C, foi adicionado lentamente cloreto de metanossulfonila (171 mg, 1,5 mmol). A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. Foi adicionada água (2 mL) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com 2 x 3 mL de diclorometano. O solvente combinado foi seco com sulfato de sódio e removido a vácuo, o material bruto utilizado na próxima etapa sem purificações adicionais.



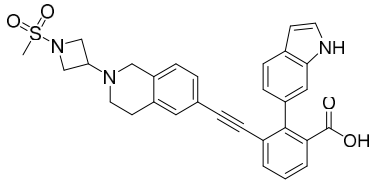
Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico: 7-Bromo-2-(1-metanossulfonil-pirrolidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina e éster metílico do ácido 3-etinil-2-(1H-indol-6-il)-benzoico reagiram seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,72 (dd, J = 15,83, 7,62 Hz, 2 H) 7,59 (d, J = 7,92 Hz, 1H) 7,27-7,49 (m, 3 H) 6.96-7,19 (m, 3 H) 6,63 (s, 1H) 6,53 (d, J = 3,22 Hz, 1H) 4,26 (d, J = 2,35 Hz, 2 H) 4,01-4,15 (m, 1H) 3,85 (dd, J = 10,85, 7,62 Hz, 1H) 3,49-3,68 (m, 4 H) 3,33-3,47 (m, 1H) 3,13 (t, J = 6,16 Hz, 2 H) 2,98 (s, 3 H) 2,47-2,63 (m, 1H) 2,17-2,36 (m, 1H). MS *m/z* (M+H) 540,2.

[0280]Exemplo 59: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico



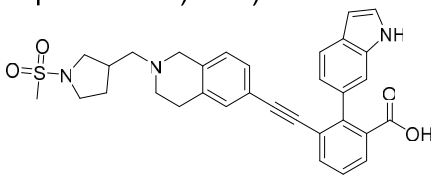
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,72 (dd, J = 9,97, 7,92 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,36-7,49 (m, 2 H) 7,29 (d, J = 3,23 Hz, 1H) 6,90-7,11 (m, 3 H) 6,76 (s, 1H) 6,51 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 4,35 (br s, 1H) 3,72 (d, J = 12,02 Hz, 2 H) 3,49 (br s, 1H) 3,12 (d, J = 6,74 Hz, 2 H) 2,97 (br s, 2 H) 2,59-2,88 (m, 5 H) 2,05 (dd, J = 10,85, 7,33 Hz, 1H) 1,86 (d, J = 12,61Hz, 2 H) 1,34 (qd, J = 12,22, 3,81Hz, 2 H). MS *m/z* (M+H) 568,2.

[0281]Exemplo 60: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)etinil)benzoico



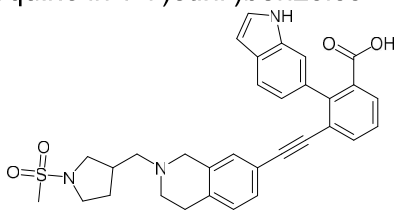
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,73 (dd, J = 12,17, 7,77 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,38-7,50 (m, 2 H) 7,28 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 6,92-7,07 (m, 3 H) 6,77 (s, 1H) 6,50 (d, J = 3,22 Hz, 1H) 4,29 (s, 2 H) 4,11-4,26 (m, 5 H) 3,41 (t, J = 6,16 Hz, 2 H) 2,92-3,03 (m, 5 H). MS *m/z* (M+H) 526,1.

[0282]Exemplo 61: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico



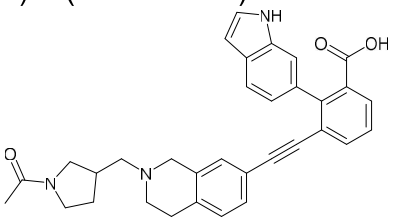
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,72 (dd, J = 10,85, 7,92 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,39-7,48 (m, 2 H) 7,29 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 6,90-7,10 (m, 3 H) 6,76 (s, 1H) 6,50 (d, J = 2,64 Hz, 1H) 4,38 (br s, 2H) 3,40-3,69 (m, 5 H) 2,95-3,14 (m, 4 H) 2,89 (s, 3H) 2,71-2,84 (m, 1H) 2,14-2,35 (m, 1H) 1,67-1,83 (m, 1H). MS *m/z* (M+H) 554,2.

[0283]Exemplo 62: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico



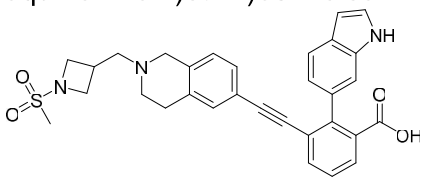
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,71 (dd, J = 12,31, 7,62 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 7,92 Hz, 1H) 7,37-7,49 (m, 2 H) 7,25-7,36 (m, 1H) 6,95-7,12 (m, 3 H) 6,69 (s, 1H) 6,52 (d, J = 3,22 Hz, 1H) 4,22 (br s, 2 H) 3,62 (dd, J = 9,97, 7,33 Hz, 1H) 3,47 (td, J = 9,16, 3,37 Hz, 3 H) 2,98-3,14 (m, 3 H) 2,90 (s, 3H) 2,71-2,87 (m, 1H) 2,15-2,28 (m, 1H) 1,64-1,85 (m, 1H). MS *m/z* (M+H) 554,2.

[0284]Exemplo 63: Ácido 3-((2-((1-acetilpirrolidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico



O ácido 3-((2-((1-acetilpirrolidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,71 (dd, J = 11,58, 7,77 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7.34-7,47 (m, 2 H) 7,24-7,33 (m, 1H) 6,94-7,15 (m, 3 H) 6,72 (d, J = 15,83 Hz, 1H) 6,39-6,55 (m, 1H) 4,23 (br s, 2 H) 3,73-3,87 (m, 1H) 3,43-3,69 (m, 4H) 3,15-3,25 (m, 1H) 2,95-3,15 (m, 3H) 2,57-2,88 (m, 1H)$_2$,11-2,32 (m, 1H) 2,04 (m, 3H) 1,60-1,90 (m, 1H). MS *m/z* (M+H) 518,2.

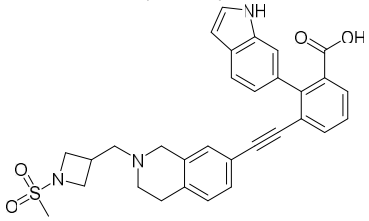
[0285]Exemplo 64: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,68-7,79 (m, 2 H) 7,58 (d, J = 8,21Hz,

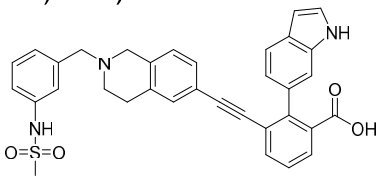
1H) 7,35-7,49 (m, 2 H) 7,28 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 6,99-7,08 (m, 2 H) 6,88-6,99 (m, 1H) 6,76 (s, 1H) 6,50 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 4,34 (s, 2 H) 4,10 (t, J = 8,21Hz, 2 H) 3,78 (dd, J = 7,92, 6,45 Hz, 2 H) 3,38-3,61 (m, 4 H) 3,09-3,25 (m, 1H) 2,99 (t, J = 6,16 Hz, 2 H) 2,94 (s, 3 H). MS *m/z* (M+H) 540,2.

[0286]Exemplo 65: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico



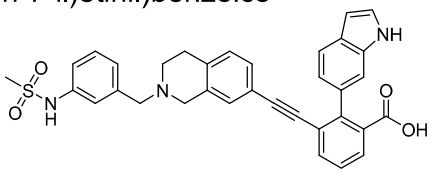
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,67-7,78 (m, 2 H) 7,59 (d, J = 7,92 Hz, 1H) 7,36-7,47 (m, 2 H) 7,31 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 6,89-7,13 (m, 3 H) 6,71 (s, 1H) 6,52 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 4,05-4,24 (m, 4 H) 3,79 (dd, J = 8,06, 6,60 Hz, 2 H) 3,43-3,59 (m, 4 H) 3,05-3,24 (m, 3 H) 2,96 (s, 3 H). MS *m/z* (M+H) 540,2.

[0287]Exemplo 66: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(3-(metilsulfonamido) benzil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico



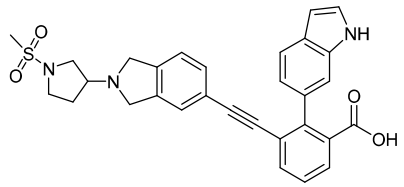
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(3-(metilsulfonamido) benzil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,768-7,75 (m, 2 H) 7,57 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,38-7,50 (m, 4 H), 7.23-7,35 (m, 3 H) 6,90-7,03 (m, 3 H) 6,75 (s, 1H) 6,49 (d, J = 2,64 Hz, 1H) 4,39 (s, 2 H) 4,29 (s, 2 H) 3,50 (br s, 2 H) 2,91-3,06 (m, 5 H). MS *m/z* (M+H) 576,2.

[0288]Exemplo 67: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(3-(metilsulfonamido) benzil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico



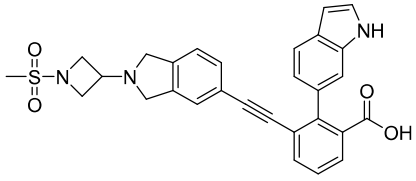
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(3-(metilsulfonamido) benzil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,74 (dd, J = 7,77, 1,03 Hz, 1H) 7,67 (dd, J = 7,77, 1,03 Hz, 1H) 7,50-7,57 (m, 2 H) 7,48 (s, 1H) 7,34-7,46 (m, 3 H) 7,30 (d, J = 7,62 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 7,04-7,12 (m, 1H) 6,91-7,04 (m, 2H) 6,33-6,45 (m, 2 H) 4,40 (s, 2 H) 4,08 (s, 2H) 3,53 (br s, 2H) 3,09 (t, J = 6,16 Hz, 2 H) 2,99-3,05 (m, 3 H). MS *m/z* (M+H) 576,2.

[0289]Exemplo 68: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)isoindolin-5-il)etinil)benzoico



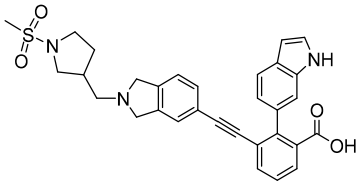
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)isoindolin-5-il)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,73 (t, J = 7,92 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,37-7,50 (m, 2 H) 7,27-7,31 (m, 1H) 7,23 (d, J = 7,92 Hz, 1H) 7,00-7,12 (m, 2 H) 6,97 (s, 1H) 6,50 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 4,54-4,72 (m, 4 H) 4,12-4,31 (m, 1H) 3,76 (dd, J = 11,29, 6,89 Hz, 1H) 3,51-3,67 (m, 2 H) 3,34-3,47 (m, 1H) 2,96 (s, 3 H) 2,43-2,65 (m, 1H) 2,14-2,36 (m, 1H). MS *m/z* (M+H) 556,3.

[0290]Exemplo 69: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)isoindolin-5-il)etinil)benzoico



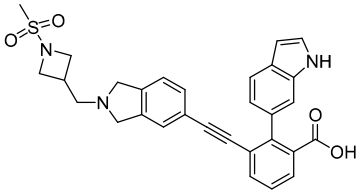
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)isoindolin-5-il)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,73 (t, J = 7,77 Hz, 2 H) 7,57 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,35-7,48 (m, 2 H) 7,17-7,31 (m, 2 H) 6,90-7,12 (m, 3 H) 6,49 (d, J = 3,22 Hz, 1H) 4,62 (s, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 4,19-4,33 (m, 3 H) 4,05 -4,19 (m, 2 H) 2,91-3,05 (m, 3H). MS *m/z* (M+H) 512.

[0291]Exemplo 70: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metil)isoindolin-5-il)etinil)benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metil)isoindolin-5-il)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,73 (t, J = 7,92 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 7,92 Hz, 1H) 7,39-7,49 (m, 2 H) 7,21 -7,34 (m, 2 H) 6,86-7,15 (m, 3 H) 6,50 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 4,51-4,73 (m, 3 H) 3,63 (dd, J = 9,82, 7,48 Hz, 1H) 3,44-3,57 (m, 3 H) 3,34-3,42 (m, 1H) 3,05-3,16 (m, 1H) 2,91 (s, 3 H) 2,64-2,83 (m, 1H) 2,15-2,36 (m, 1H) 1,70-1,94 (m, 1H). MS *m/z* (M+H) 540,2.

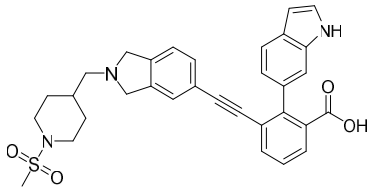
[0292]Exemplo 71: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)metil)isoindolin-5-il)etinil)benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)metil)isoindolin-5-il)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN

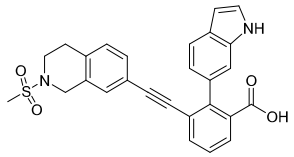
(300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,73 (t, J = 8,21Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,37-7,48 (m, 2 H) 7,18 -7,32 (m, 2 H) 7,01-7,12 (m, 2 H) 6,95 (s, 1H) 6,50 (d, J = 2,93 Hz, H 0) 4,64 (br s, 2 H) 4,57 (br s, 2 H) 4,09 (t, J = 8,21Hz, 2 H) 3,79 (dd, J = 8,06, 6,30 Hz, 2 H) 3,70 (d, J = 7,04 Hz, 2 H) 3,03-3,16 (m, 1H) 2,95 (s, 3H). MS *m/z* (M+H) 526,2.

[0293]Exemplo 72: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)isoindolin-5-il)etinil)benzoico



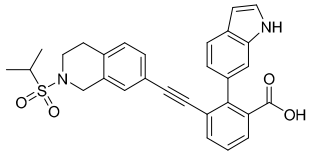
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)isoindolin-5-il)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,74 (t, J = 7,92 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,37-7,50 (m, 2 H) 7,18 -7,33 (m, 2 H) 7,01-7,15 (m, 2 H) 6,98 (s, 1H) 6,50 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 4,65 (d, J = 19,06 Hz, 2 H) 3,78 (d, J = 11,73 Hz, 2 H) 3,36 (d, J = 7,04 Hz, 2 H) 2,72-2,89 (m, 5 H) 1,86-2,08 (m, 3 H) 1,30-1,49 (m, 2 H). MS *m/z* (M+H) 554,2.

[0294]Exemplo 73: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico



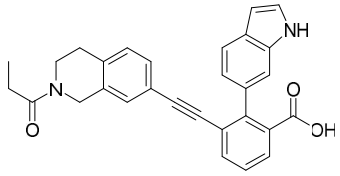
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 52. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,71 (dd, J = 10,11, 7,77 Hz, 2 H) 7,59 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,37-7,47 (m, 2 H) 7,30 (s, 1H) 7,00 (d, J = 9,67 Hz, 2 H) 6,83-6,93 (m, 1H) 6,56 (s, 1H) 4,18 (s, 2 H) 3,45 (t, J = 5,86 Hz, 2 H) 2,82-2,91 (m, 5H). MS *m/z* (M+H) 471,2.

[0295]Exemplo 74: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(isopropilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)-benzoico



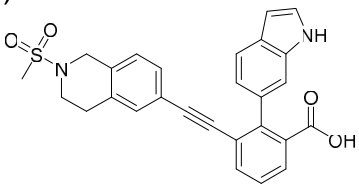
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(isopropilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 52. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,63-7,75 (m, 2 H) 7,58 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,24-7,47 (m, 3 H) 7,01 (dd, J = 8,21, 1,17 Hz, 1H) 6,79-6,96 (m, 2 H) 6,48 (s, 1H) 4,22 (s, 2 H) 3,49 (t, J = 5,86 Hz, 2 H) 2,77 (t, J = 5,86 Hz, 2 H) 1,17-1,36 (m, 6 H). MS *m/z* (M+H) 499,1.

[0296]Exemplo 75: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-propionil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-propionil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 52. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,63-7,75 (m, 2 H) 7,58 (dd, J = 8,06, 2,78 Hz, 1H) 7,35-7,49 (m, 2 H) 7,30 (s, 1H) 7,01 (d, J = 8,21Hz, 1H) 6,89-6,98 (m, 1H) 6,75-6,89 (m, 1H) 6,49-6,66 (m, 1H) 4,39 (d, J = 18,47 Hz, 2 H) 3,66 (t, J = 5,86 Hz, 1H) 3,58 (t, J = 5,86 Hz, 1H) 2,64-2,80 (m, 2 H) 2,41 (qd, J = 7,43, 2,93 Hz, 2 H) 1,11 (t, J = 7,48 Hz, 3 H). MS *m/z* (M+H) 449,3.

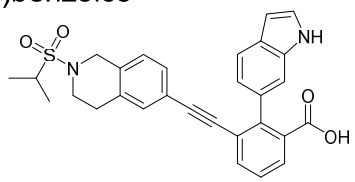
[0297]Exemplo 76: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 52. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,63-7,74 (m, 2 H) 7,58 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,34-7,48 (m, 2

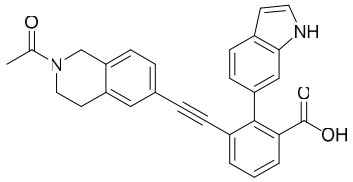
H) 7,28 (s, 1H) 7,02 (dd, J = 8,21, 1,17 Hz, 1H) 6,87 (q, J = 8,60 Hz, 2 H) 6,66 (s, 1H) 4,28 (s, 2 H) 3,38 (t, J = 5,86 Hz, 2 H) 2,81 (s, 3 H) 2,70 (t, J = 5,86 Hz, 2 H). MS *m/z* (M+H) 471,1.

[0298]Exemplo 77: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(isopropilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico



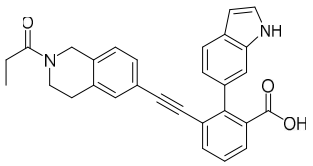
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(isopropilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 52. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,35-7,77 (m, 5 H) 7,28 (s, 1H) 7,02 (dd, J = 8,06, 1,32 Hz, 1H) 6,82-6,96 (m, 2 H) 6,66 (s, 1H) 4,40 (s, 2 H) 3,51 (t, J = 6,01Hz, 2 H) 2,68 (t, J = 5,86 Hz, 2 H) 1,27 (d, J = 6,74 Hz, 6 H). MS *m/z* (M+H) 499,2.

[0299]Exemplo 78: Ácido 3-((2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico



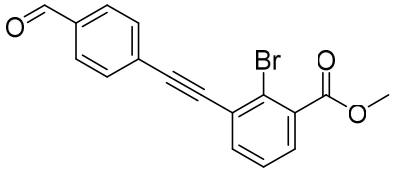
O ácido 3-((2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 52. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,70 (t, J = 8,06 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 7,92 Hz, 1H) 7,35-7,51 (m, 2 H) 7,28 (s, 1H) 6,83-7,08 (m, 3 H) 6,68 (s, 1H) 4,57 (br s, 2 H) 3,48-3,77 (m, 2 H) 2,69 (t, J = 5,57 Hz, 1H) 2,61 (t, J = 5,72 Hz, 1H) 2,12 (s, 3 H). MS *m/z* (M+H) 435,2.

[0300]Exemplo 79: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-propionil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico

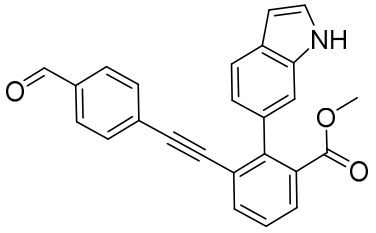


O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-propionil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 52. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,63-7,75 (m, 2 H) 7,58 (d, J = 8,21Hz, 1H) 7,34-7,48 (m, 2 H) 7,28 (s, 1H) 7,02 (d, J = 8,21Hz, 1H) 6,80-6,98 (m, 2 H) 6,66 (s, 1H) 4,53 (d, J = 4,98 Hz, 2 H) 3,64 (t, J = 6,01Hz, 1H) 3,57 (t, J = 5,86 Hz, 1H) 2,60 (dt, J = 16,93, 5,75 Hz, 2 H) 2,40 (q, J = 7,33 Hz, 2 H) 1,08 (q, J = 7,52 Hz, 3 H). MS *m/z* (M+H) 449,2.

[0301]Exemplo 80: Ácido 3-[4-(4-ciano-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico

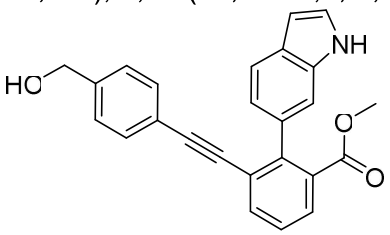


Éster metílico do ácido 2-bromo-3-(4-formil-feniletinil)-benzoico: Uma solução de 2-bromo-3-iodobenzoato de metila (1,5 g, 4 mmol) e 4-etinil-benzaldeído (0,51 g, 4 mmol) em tetrahidrofurano: trietilamina (8: 8 mL) foi dearejada usando um balão de gás N_2 durante 15 minutos. A esta solução foram adicionados dicloreto de bis (trifenilfosfina) paládio (II) (310 mg, 0,04 mmo l) e iodeto de cobre (I) (50 mg, 0,3 mmol) e agitou-se durante 16 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi então filtrada através de celite utilizando acetato de etila (50 mL). A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida e purificada através de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etila/hexanos para se obter um sólido amarelo pálido com um rendimento de 67%.



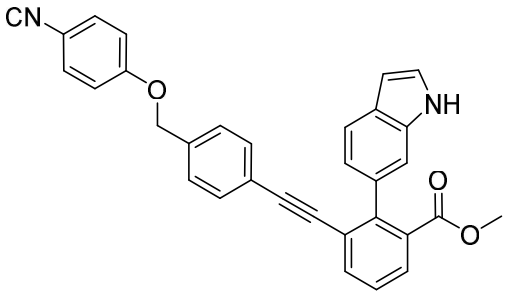
Éster metílico do ácido 3-(4-formil-feniletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico: A uma solução em agitação do éster metílico do ácido 2-bromo-3-(4-formil-feniletinil)-benzoico (250 mg, 0,95 mmol) em 1,4-dioxano: água (2,5: 2,5 mL) foram adicionados ácido 6-indol borônico (277 mg, 1,13 mmol), [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (78 mg, 0,095 mmol),

carbonato de potássio (321 mg, 2,4 mmol) e a mistura resultante foi aquecida a 90 ºC durante 3 h. A mistura resultante foi então deixada em resfriamento até a temperatura ambiente e foi diluída com acetato de etila (50 mL) e filtrada através de celite. A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (2 x 25 mL) e depois a camada orgânica combinada foi lavada com água (20 mL), salmoura (20 mL), seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi purificado através de um cartucho de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etila/hexanos para se obter um sólido amarelo com 70% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,22 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,98 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H). MS *m/z* (MH) 378,2.

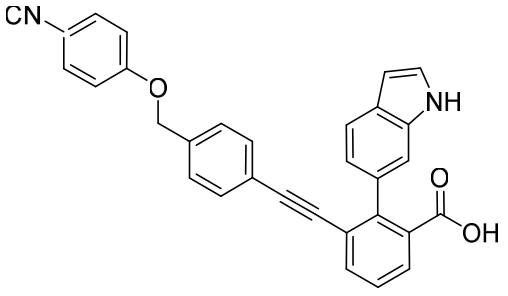


Éster metílico do ácido 3-(4-hidroximetil-feniletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico: A uma solução em agitação de éster metílico do ácido 3-(4-formil-feniletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico (2 g, 5,26 mmol) em metanol (40 mL) adicionou-se borohidreto de sódio (0,234 mg, 6,32 mmol) a 0-5 °C e agitou-se durante 1 h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi então diluída com acetato de etila (300 mL) e lavada com água (2 x 50 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi purificado através de um cartucho de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etila/hexanos para se obter um sólido amarelo pálido com 90% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,47

(bs, 1H), 5,23 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H). MS *m/z* (MH) 380,0.



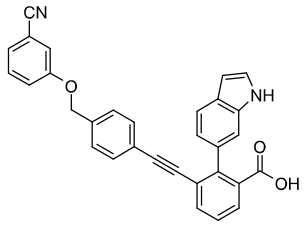
Éster metílico do ácido 3-[4-(4-ciano-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico: A uma solução em agitação de éster metílico do ácido 3-(4-hidroximetil-feniletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico (400 mg, 1,06 mmol) em tetrahidrofurano (6 mL) foram adicionados 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (400 mg, 1,60 mmol), tributilfosfina (0,8 mL, 1,6 mmol), 4-cianofenol (116 mg, 1,06 mmol) e agitou-se durante 12 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi então diluída com acetato de etila (100 mL) e lavada com água (2 x 20 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (10 mL), seca (sulfato de sódio), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi purificado através de um cartucho de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etila/hexanos para se obter um sólido esbranquiçado com 50% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 7,79-7,75 (m, 3H), 7,71 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40 (t, J = 2,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18-7,13 (m, 4H), 6,96 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,48 (bs, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,48 (s, 3H). MS *m/z* (MH) 483,1.



Éster metílico do ácido 3-[4-(4-ciano-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico: A uma solução de éster metílico do

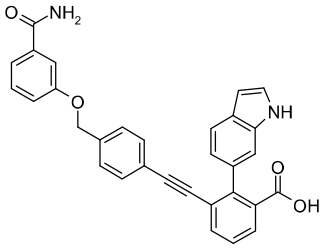
ácido 3-[4-(4-ciano-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico (200 mg, 0,42 mmol) em tetrahidrofurano: metanol (1:1 mL) foi adicionado hidróxido de sódio 2N (aq) (84 mg, 2,1 mmol) e a solução resultante foi agitada durante cerca de 24 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi então concentrada e o pH ajustado para 4 utilizando-se uma solução de ácido clorídrico 1 N. A camada aquosa foi então extraída com acetato de etila (2 x 25 mL) e lavada com água (20 mL) e salmoura (10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (sulfato de sódio), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi então purificado usando HPLC de fase reversa para se obter um sólido esbranquiçado com 70% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,80 (bs, 1H), 11,19 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 3H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7.17-7.13 (m, 4H), 7,03 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (t, J = 2 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H). MS *m/z* (MH) 469,0.

[0302]Exemplo 81: Ácido 3-[4-(3-ciano-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



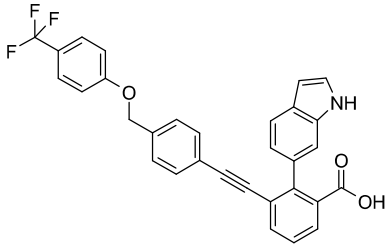
O ácido 3-[4-(3-ciano-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,77 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,53-7,29 (m, 9H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,14 (s, 2H). MS *m/z* (M+H) 469,1.

[0303]Exemplo 82: Ácido 3-[4-(3-carbamoil-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



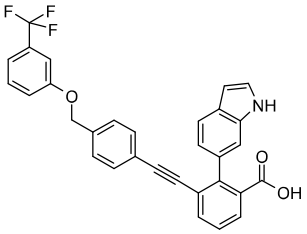
O ácido 3-[4-(3-carbamoil-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,48 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 3H), 7,43-7,30 (m, 5H), 7,19-7,08 (m, 3H), 7,04 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,11 (s, 2H). MS *m/z* (M+H) 487,1.

[0304]Exemplo 83: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-trifluormetil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico



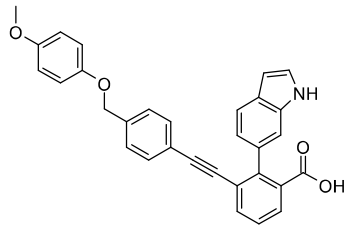
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-trifluormetil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 6,7 Hz, 3H), 7,57 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,50-7,33 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,1Hz, 4H), 7,03 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H). MS *m/z* (MH) 510,1.

[0305]Exemplo 84: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-trifluormetil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico



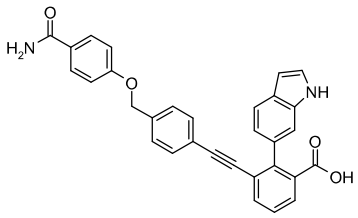
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-trifluormetil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (s, 1H), 11,20 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56-7,44 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,37 (s, 2H), 7,29 (d, J = 8,1Hz, 3H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,03 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,16 (s, 2H). MS *m/z* (MH) 510,9.

[0306]Exemplo Ácido 85: 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metoxi-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metoxi-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (s, 1H), 11,20 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51-7,36 (m, 3H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,94-6,85 (m, 2H), 6,88-6,79 (m, 2H), 6,50-6,44 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,68 (s, 3H). MS *m/z* (MH) 472,1.

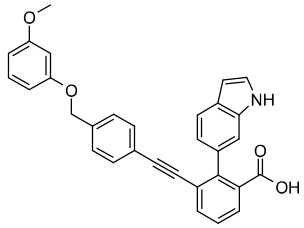
[0307]Exemplo 86: Ácido 3-[4-(4-carbamoil-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-[4-(4-carbamoil-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,81 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 7,86-7,77 (m, 3H), 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, J

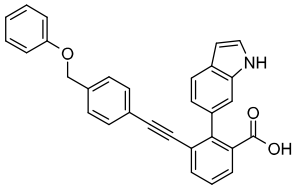
= 18,2, 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,44-7,32 (m, 5H), 7,16 (dd, J = 10,4, 8,5 Hz, 3H), 7,10-6,97 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 5,13 (s, 2H). MS *m/z* (M+H) 487,0.

[0308]Exemplo 87: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-metoxi-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico



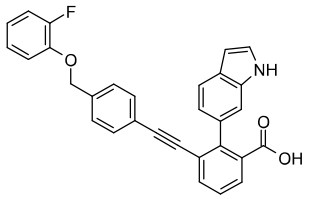
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-metoxi-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,76 (s, 1H), 11,21 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,51-7,36 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,21-7,11 (m, 3H), 7,02 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,59-6,47 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), MS *m/z* (M+H) 474,1.

[0309]Exemplo 88: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-fenoximetil-feniletinil)-benzoico



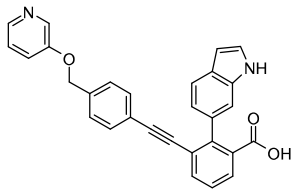
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-fenoximetil-feniletinil)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45-7,32 (m, 4H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 19,2, 7,8 Hz, 3H), 6,47 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), MS *m/z* (M+H) 444,0,

[0310]Exemplo 89: Ácido 3-[4-(2-fluor-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



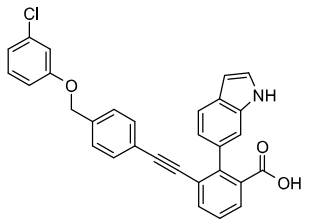
O ácido 3-[4-(2-fluor-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (s, 1H), 11,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 15,9, 8,1Hz, 2H), 7,43-7,32 (m, 3H), 7,26-7,12 (m, 4H), 7,14-7,05 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,93 (tdd, J = 7,7, 4,6, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), MS *m/z* (M+H) 462,0,

[0311]Exemplo 90: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(piridin-3-iloximetil)-feniletinil]-benzoico



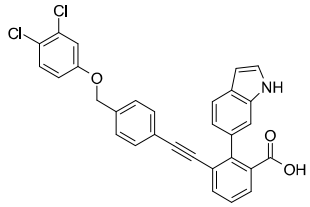
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(piridin-3-iloximetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 12,72 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,51-7,24 (m, 7H), 7,19-7,12 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), MS *m/z* (M+H) 445,0,

[0312]Exemplo 91: Ácido 3-[4-(3-cloro-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



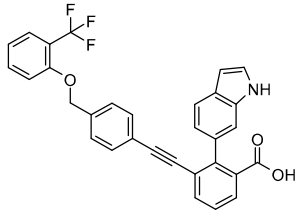
O ácido 3-[4-(3-cloro-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51-7,25 (m, 6H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,11-6,91 (m, 4H), 6,47 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), MS *m/z* (M+H) 478,0,

[0313]Exemplo 92: Ácido 3-[4-(3,4-dicloro-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



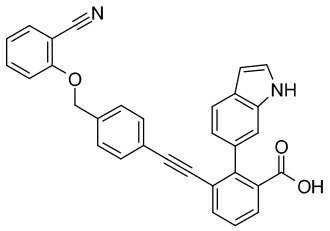
O ácido 3-[4-(3,4-dicloro-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,76 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,55-7,27 (m, 6H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,47 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), MS *m/z* (M+) 512,0 e (M+2) 514,0,

[0314]Exemplo 93: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2-trifluormetil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico



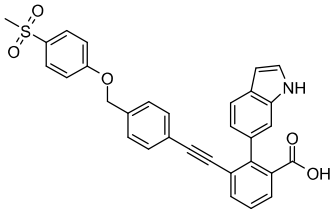
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2-trifluormetil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (s, 1H), 11,20 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,71-7,55 (m, 4H), 7,51-7,36 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,10 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), MS *m/z* (M+H) 512,0.

[0315]Exemplo 94: Ácido 3-[4-(2-ciano-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



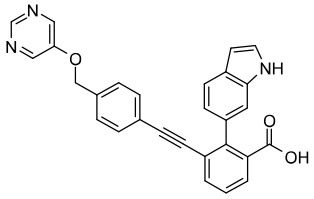
O ácido 3-[4-(2-ciano-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (s, 1H), 11,20 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 7,6, 3,9, 1,5 Hz, 2H), 7,65 (ddd, J = 16,4, 7,7, 1,6 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55-7,35 (m, 5H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,10 (td, J = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), MS *m/z* (M+H) 469,2.

[0316]Exemplo 95: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico



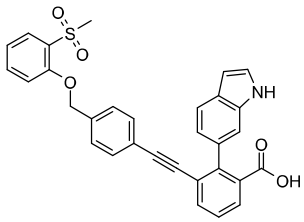
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 16,6, 7,9 Hz, 2H), 7,47-7,33 (m, 5H), 7,24-7,13 (m, 4H), 7,04 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), MS *m/z* (M+H) 522,0.

[0317]Exemplo 96: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(pirimidin-5-iloximetil)-feniletinil]-benzoico



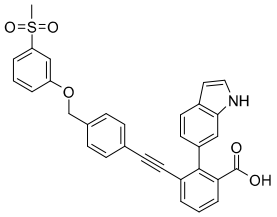
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(pirimidin-5-iloximetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,59 (s, 2H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,02 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,51-6,44 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), MS *m/z* (M+H) 446,1.

[0318]Exemplo 97: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2-metanossulfonil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2-metanossulfonil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (s, 1H), 11,20 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 24,5, 7,7, 1,6 Hz, 2H), 7,67 (ddd, J = 8,2, 6,4, 1,6 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,51-7,36 (m, 5H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,03 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), MS *m/z* (M+H) 522,0.

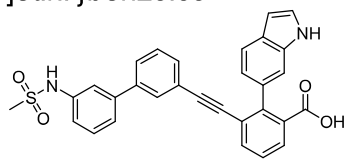
[0319]Exemplo 98: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-metanossulfonil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-metanossulfonil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 80. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (s, 1H), 11,21 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J =

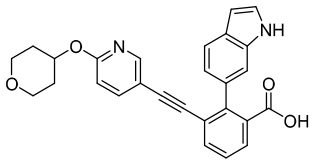
7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,53-7,29 (m, 8H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), MS *m/z* (M+H) 522,1.

[0320]Exemplo 99: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[3-(3-metanossulfonamidofenil)fenil]etinil}benzoico



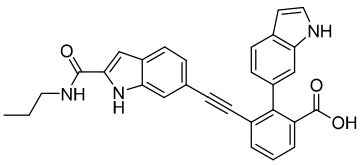
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[3-(3-metanossulfonamidofenil)fenil]etinil}benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,16 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,64-7,80 (m, 2 H), 7,32-7,62 (m, 7 H), 7,10-7,29 (m, 4 H), 7,02 (dd, *J* = 8,21, 1,47 Hz, 2 H), 6,46 (br s, 1H), 3,01 (s, 3 H), 2,50-2,78 (m, 1H). MS *m/z* (M+H) 507,4.

[0321]Exemplo 100: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[6-(oxan-4-iloxi)piridin-3-il]etinil}benzoico



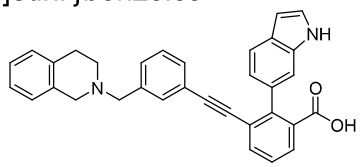
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[6-(oxan-4-iloxi)piridin-3-il]etinil}benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ 11,16 (br s, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,35 Hz, 1H), 7,59-7,80 (m, 2 H), 7,55 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 7,22-7,50 (m, 4 H), 6,99 (dd, *J* = 8,06, 1,32 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,50 Hz, 1H), 6,44 (br s, 1H), 5,10 (td, *J* = 8,87, 4,25 Hz, 1H), 3,70-3,83 (m, 2 H), 3,64 (br s, 1H) 3,19-3,47 (m, 2 H), 1,91 (d largo, *J* = 10,55 Hz, 2 H), 1,37-1,75 (m, 2 H). MS *m/z* (M+H) 439,5.

[0322]Exemplo 101: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[2-(propilcarbamoil)-1H-indol-6-il]etinil}benzoico



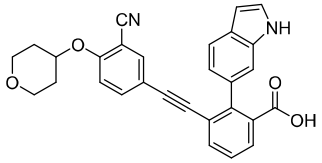
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[2-(propilcarbamoil)-1H-indol-6-il]etinil}benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,60-11,65 (m, 1H), 11,13-11,16 (m, 1H), 8,44-8,50 (m, 1H), 7,80-7,83 (m, 1H), 7.67-7,76 (m, 1H), 7,51-7,62 (m, 1H), 7,26-7,48 (m, 3 H), 6,91-7,08 (m, 2 H), 6,80-6,90 (m, 1H), 6,67-6,78 (m, 1H), 6,45 (br d, J = 2,05 Hz, 1H) 2,89-3,23 (m, 2 H), 1,44-1,59 (m, 2 H), 1,11-1,27 (bs, 1H), 0,77-0,94 (m, 3H). MS *m/z* (M+H) 462,6.

[0323]Exemplo 102: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-ilmetil)fenil]etinil}benzoico



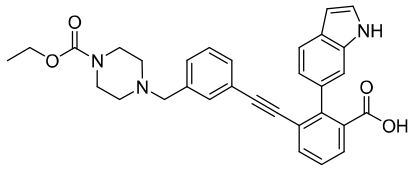
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilmetil)fenil]etinil}benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ 11,15 (br s, 1H), 7,58-7,92 (m, 4 H), 7,19-7,55 (m, 7 H), 6,86-7,14 (m, 4 H), 6,39 (br s, 1H), 3,41-3,72 (m, 4H), 2,65-2,98 (m, 2 H), 2,51-2,64 (m, 2 H). MS *m/z* (M+H) 483,2.

[0324]Exemplo 103: Ácido 3-{2-[3-ciano-4-(oxan-4-iloxi)fenil]etinil}-2-(1H-indol-6-il)benzoico



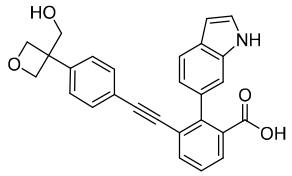
O ácido 3-{2-[3-ciano-4-(oxan-4-iloxi)fenil]etinil}-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ 12,74 (br s, 1H), 11,17 (br s, 1H), 7,50-7,80 (m, 3 H), 7,20-7,50 (m, 5 H), 6.86-7,16 (m, 2 H), 6,45 (br s, 1H), 4,56-4,84 (m, 1H), 3,64-3,91 (m, 2 H), 3,36-3,60 (m, 2 H), 1,86-2,08 (m, 2 H), 1,57 (ddt, *J* = 12,94, 8,61,4,18, 4,18 Hz, 2 H). MS *m/z* (M+H) 463,5.

[0325]Exemplo 104: Ácido 3-[2-(3-{[4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il]metil}fenil)etinil]-2-(1H-indol-6-il)benzoico



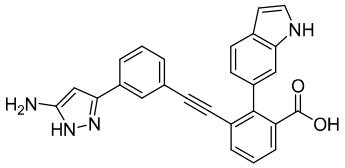
O ácido 3-[2-(3-{[4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il]metil}fenil)etinil]-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d$_6$) δ 11,16 (br s, 1H), 7,60-7,75 (m, 2 H), 7,55 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,28-7,48 (m, 2 H), 7,21 (br d, *J* = 4,40 Hz, 3 H), 6,77-7,11 (m, 3 H), 6,43 (br s, 1H), 4,00 (q, *J* = 7,04 Hz, 2 H), 3,39 (s, 2 H) 2,07-2,44 (m, 8 H), 1,15 (t, *J* = 7,04 Hz, 3 H). MS *m/z* (M+H) 508,3.

[0326]Exemplo 105: Ácido 3-(2-{4-[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]fenil}etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico



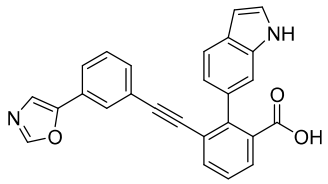
O ácido 3-(2-{4-[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]fenil}etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d$_6$) δ 11,15 (br s, 1H), 7,59-7,93 (m, 2 H), 7,29-7,49 (m, 2 H), 7,20 (br d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 6,92-7,14 (m, 4 H), 6,84 (br s, 2 H), 6,44 (br s, 1H), 5,06 (br s, 1H), 4,37-4,73 (m, 4 H), 3,36-3,74 (m, 2 H). MS *m/z* (M+H) 424,0.

[0327]Exemplo 106: Ácido 3-{2-[3-(5-amino-1H-pirazol-3-il)fenil]etinil}-2-(1H-indol-6-il)benzoico



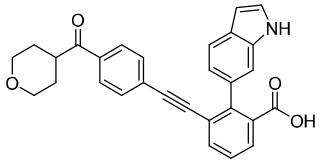
O ácido 3-{2-[3-(5-amino-1H-pirazol-3-il)fenil]etinil}-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11,18 (br s, 1H), 7,51-7,88 (m, 4 H), 7,27-7,51 (m, 3 H), 7,14 (m, 2 H), 7,01 (br d, J = 9,09 Hz, 2 H), 6,46 (br s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,60 (br s, 3 H). MS *m/z* (M+) 418,9.

[0328]Exemplo 107: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]etinil}benzoico



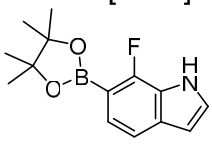
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]etinil}benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12,62-12,97 (bs, 1H), 11,18 (br s, 1H), 8,31-8,54 (m, 1H), 8,23 (br s, 1H), 7,55-7,77 (m, 4H), 7,34-7,52 (m, 4 H), 7,10 (br d, J = 7,33 Hz, 1H), 6,70-7,05 (m, 2 H), 6,47 (s, 1H). MS *m/z* (M+H) 406,0.

[0329]Exemplo 108: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[4-(oxano-4-carbonil)fenil]etinil}benzoico



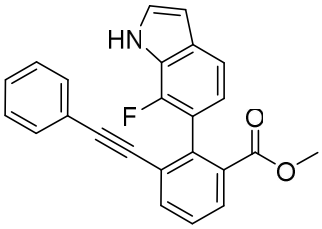
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[4-(oxano-4-carbonil)fenil]etinil}benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d$_6$) δ 11,17 (br s, 1H), 7,63-7,96 (m, 4 H), 7,30-7,60 (m, 4 H), 7,22 (d, *J* = 8,21Hz, 2 H), 7,02 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 6,46 (br s, 1H), 3,81-3,85 (bs, 1H), 3,40-3,60 (m, 4 H), 1,39-1,74 (m, 4 H). MS *m/z* (M+H) 450,1.

[0330]Exemplo 109: Ácido 2-(7-fluor-1H-indol-6-il)-3-(feniletinil)benzoico



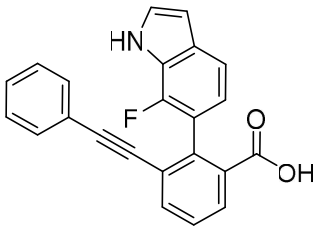
7-fluor-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol: Uma suspensão com agitação de 6-bromo-7-fluor-1H-indol (Pedido Internacional PCT, 2014151005) (1,25 g, 5,8 mmol), acetato de potássio (1,14 g, 11,68 mmol), bis (pinacolato) diboro (1,9 g, 7,54 mmol) em 1,4-dioxano seco (18 mL) foi deareada usando um balão de gás argônio por 15 minutos. À suspensão resultante, adicionou-

se dicloreto de 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno]paládio (II) complexado com diclorometano (473 mg, 0,58 mmol) e a reação foi aquecida a 100 °C durante 12 horas. A mistura reacional resultante foi então deixada em resfriamento até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (150 mL) e filtrada através de celite. A camada orgânica então obtida foi lavada com água (2 x 50 mL), salmoura (50 mL), seca (sulfato de sódio anidro), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para se obter o produto bruto como um líquido castanho. O produto bruto resultante foi levado à próxima etapa como tal sem caracterização.



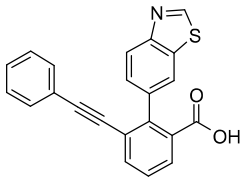
Éster metílico do ácido 2-(7-fluor-1H-indol-6-il)-3-(feniletinil)benzoico: Uma suspensão com agitação de 7-fluor-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indol (1,2 g, 4,5 mmol), éster metílico do ácido 2-bromo-3-(feniletinil)benzoico (1,4 g, 4,5 mmol) e carbonato de potássio (1,2 g, 9,0 mmol) em 1,4-dioxano: água (4: 1) (20 mL) foi deareada utilizando um balão de gás argônio por 15 minutos. À suspensão resultante, o dicloreto de 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno]paládio (II) complexado com diclorometano (440 mg, 0,45 mmol) foi adicionado e mistura reacional foi submetida a refluxo a 100 °C durante 4 horas. A mistura reacional resultante foi então deixada em resfriamento até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (250 mL) e filtrada através de leito de celite. A camada orgânica então obtida foi lavada com água (2 x 50 mL), salmoura (50 mL), seca (sulfato de sódio anidro), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para se obter o produto bruto como um líquido castanho. O produto bruto então obtido foi purificado por HPLC preparativa para se obter um sólido amarelo pálido com 35% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,58 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,35-7,20 (m, 3H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,86

(dd, *J* = 8,1, 6,5 Hz, 1H), 6,57 (td, *J* = 3,3, 1,9 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H). MS *m/z* (MH) 368,2.



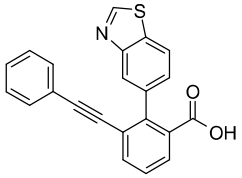
Ácido 2-(7-fluor-1H-indol-6-il)-3-(feniletinil)benzoico: A uma solução de éster metílico do ácido 2-(*7-fluor-1H-indol-6-il)-3-*(feniletinil)benzoico (200 mg, 0,42 mmol) em terahidrofurano: metanol (1: 1 mL) foi adicionado NaOH 2N (aq) (84 mg, 2,1 mmol) e a solução resultante foi agitada durante cerca de 24 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi então concentrada e neutralizada até pH 4 utilizando uma solução de ácido clorídrico 1N. A camada aquosa foi então extraída com acetato de etila (2 x 25 mL), lavada com água (20 mL) e salmoura (10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (sulfato de sódio), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi então purificado usando HPLC de fase reversa para se obter o ácido 2-(7-fluor-1H-indol-6-il)-3-feniletinil-benzoico como um sólido esbranquiçado com 70% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,61 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 12,9, 7,8 Hz, 2H), 7,52 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,25 (dt, *J* = 14,7, 7,1Hz, 3H), 7,02-6,95 (m, 2H), 6,89 (dd, *J* = 8,0, 6,4 Hz, 1H), 6,55 (q, *J* = 2,6 Hz, 1H). MS *m/z* (M+H) 356,4.

[0331]Exemplo 110: Ácido 2-benzotiazol-6-il-3-feniletinil-benzoico



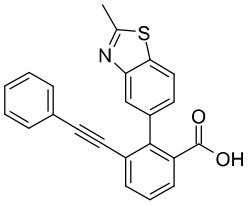
O ácido 2-benzotiazol-6-il-3-feniletinil-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 109. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,22-8,11 (m, 2H), 7,83 (dq, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 2H), 7,61-7,47 (m, 2H), 7,36-7,22 (m, 3H), 7,05 (dt, *J* = 6,7, 1,6 Hz, 2H). MS *m/z* (M+H) 356,5.

[0332]Exemplo 111: Ácido 2-benzotiazol-5-il-3-feniletinil-benzoico



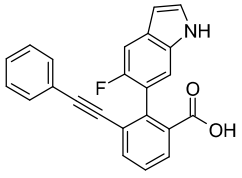
O ácido 2-benzotiazol-5-il-3-feniletinil-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 109. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,78 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,57-7,45 (m, 2H), 7,27 (dt, *J* = 14,5, 7,0 Hz, 3H), 7,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H). MS *m/z* (M+H) 356,5.

[0333]Exemplo 112: Ácido 2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-3-feniletinil-benzoico



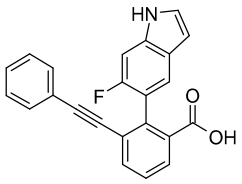
O ácido 2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-3-feniletinil-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 109. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,87-7,77 (m, 3H), 7,55 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,29 (qd, *J* = 8,7, 7,8, 3,6 Hz, 3H), 7,07 (dt, *J* = 6,5, 1,7 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H). MS *m/z* (M+H) 370,3.

[0334]Exemplo 113: Ácido 2-(5-fluor-1H-indol-6-il)-3-feniletinil-benzoico



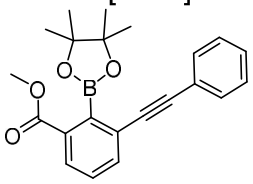
O ácido 2-(*5-fluor-1H-indol-6-il)*-3-feniletinil-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 109. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,80 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 7,81 (ddd, *J* = 11,9, 7,8, 1,4 Hz, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,39-7,20 (m, 5H), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,47 (s, 1H). MS *m/z* (M+H) 356,3.

[0335]Exemplo 114: Ácido 2-(6-fluor-1H-indol-5-il)-3-feniletinil-benzoico



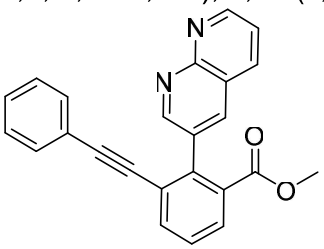
O ácido 2-(*6-fluor-1H-indol-5-il)*-3-feniletinil-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 109. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,35 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,32-7,17 (m, 4H), 7,04 (dt, *J* = 6,7, 1,6 Hz, 2H), 6,46 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H). MS *m/z* (M+H) 356,5.

[0336]Exemplo 115: Ácido 2-[1,8]naftiridin-3-il-3-(feniletinil)benzoico

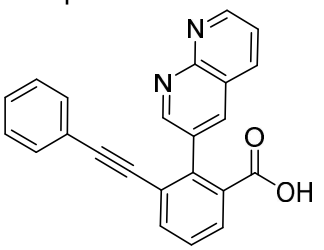


Éster metílico do ácido 3-feniletinil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico: Uma suspensão em agitação de éster metílico do ácido 2-iodo-3-feniletinil-benzoico (US 20080153802) (4 g, 11,05 mmol), acetato de potássio (2,16 g, 22,1 mmol), bis (pinacolato) diboro (3,06 g, 12,16 mmol) em dimetilformamida seca (40 mL) foi dearejada usando um balão de gás argônio, durante 15 minutos. À suspensão resultante, foi adicionado dicloreto de 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno]paládio (II) complexado com diclorometano (897 mg, 1,1 mmol) e a mistura reacional foi aquecida a 90 °C durante 12 horas. A mistura reacional resultante foi então deixada em resfriamento até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (300 mL) e filtrada através de uma camada de celite pré-embalada. A camada orgânica então obtida foi lavada com água (2 x 100 mL), salmoura (100 mL), seca (sulfato de sódio anidro), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para se obter o produto bruto como um líquido castanho que foi purificado através de um cartucho de gel de sílica, eluindo-se com hexano/acetato de etila para se obter o éster metílico do ácido 3-feniletinil-2-(4,4,5,5-tetrametil [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico como um sólido amarelo pálido com 50 % de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96

(dd, *J* = 7,8, 1,1Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 7,7, 1,1Hz, 1H), 7,64-7,47 (m, 3H), 7,45 (dd, *J* = 5,0, 2,0 Hz, 3H), 3,88 (s, 3H), 1,32 (s, 12 H).MS *m/z* (M+Na) 385,7.



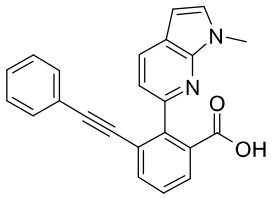
Éster metílico do ácido 2-1,8-naftiridin-3-il-3-(feniletinil)benzoico: Uma suspensão em agitação de éster metílico do ácido 3-feniletinil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzoico (500 mg, 1,38 mmol), 3-bromo-1,8-naftiridina (289 mg, 1,38 mmol) e carbonato de potássio (380 mg, 2,76 mmol) em 1,4-dioxano : água (4: 1) (10 mL) foi deaerada utilizando um balão de argônio durante 15 minutos. À suspensão resultante, adicionou-se dicloreto de 1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno]paládio (II) complexado com diclorometano (112 mg, 0,138 mmol) e mistura reacional foi submetida a refluxo a 100 °C durante 4 horas. A mistura reacional resultante foi então deixada em resfriamento até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (150 mL) e filtrada através de leito de celite. A camada orgânica então obtida foi lavada com água (2 X30 mL), salmoura (30 mL), seca (sulfato de sódio anidro), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para se obter o produto bruto como um líquido castanho. O produto bruto então obtido foi purificado utilizando um cartucho de gel de sílica, eluindo-se com hexano/acetato de etila para se obter um sólido amarelo pálido com um rendimento de 40%.



Ácido 2-1,8-naftiridin-3-il-3-(feniletinil)benzoico: A uma solução de éster metílico do ácido 2-1,8-naftiridin-3-il-3-feniletinil-benzoico (200 mg, 0,55 mmol) em terahidrofurano: metanol (1: 1 mL) foi adicionado NaOH 2N (aq) (110 mg, 2,75 mmol) e a solução resultante foi agitada durante cerca de 24 horas à

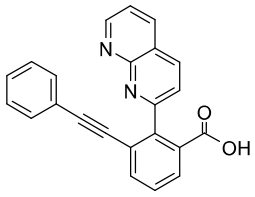
temperatura ambiente. A mistura reacional foi então concentrada e neutralizada até pH 4 utilizando uma solução de ácido clorídrico 1 N. A camada aquosa foi então extraída utilizando acetato de etila (2 x 25 mL) e lavada com água (20 mL) e salmoura (10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (sulfato de sódio), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi então purificado usando HPLC de fase reversa para se obter o produto como um sólido esbranquiçado com 15% de rendimento. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1H), 9,12 (dd, *J* = 4,2, 2,0 Hz, 1H), 9,03 *(d, J* = 2,5 Hz, 1H), 8,59-8,47 (m, 2H), 8,01 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,34-7,19 (m, 3H), 7,04-6,96 (m, 2H). MS *m/z* (M+H) 351,3.

[0337]Exemplo 116: Ácido 2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)-3-feniletinil-benzoico



O ácido 2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)-3-feniletinil-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 115. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,60 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (ddd, *J* = 15,0, 7,7, 1,4 Hz, 2H), 7,59-7,50 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,39-7,27 (m, 3H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,52 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H). MS *m/z* (M+H) 353,5.

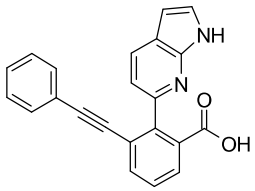
[0338]Exemplo 117: Ácido 2-[1,8]naftiridin-2-il-3-feniletinil-benzoico



O ácido 2-[1,8]naftiridin-2-il-3-feniletinil-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 115. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H), 9,08 (dd, *J* = 4,2, 2,0 Hz, 1H), 8,58-8,48 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 7,8

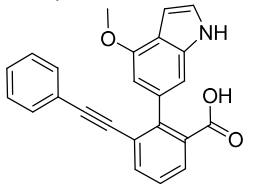
Hz, 2H), 7.71-7.57 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H). MS *m/z* (M+H) 351,4.

[0339]Exemplo 118: Ácido 3-feniletinil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)-benzoico



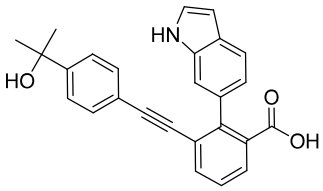
O ácido 3-feniletinil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 115. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,64 (s, 1H), 11,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,1Hz, 1H), 7,84-7,74 (m, 2H), 7,58-7,45 (m, 2H), 7,37 -7.25 (m, 4H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,50 (dd, *J* = 3,4, 1,8 Hz, 1H). MS *m/z* (M+H) 339,1.

[0340]Exemplo 119: Ácido 2-(4-metoxi-1H-indol-6-il)-3-(2-feniletinil)-benzoico



O ácido 2-(4-metoxi-1H-indol-6-il)-3-(2-feniletinil)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 109. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ ppm 11,18 (br s, 1H), 7,73 (d, *J* = 6,74 Hz, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,62 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,14 (br s, 2H), 7,02 (br s, 1H), 6,52 (br s, 1H), 6,44 (br s, 1H), 3,80 (br s, 3 H). MS *m/z* (M+H) 368,4.

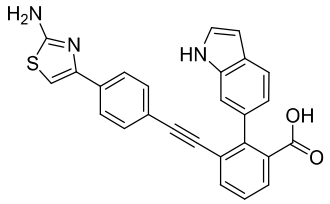
[0341]Exemplo 120: Ácido 3-(2-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-(2-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ ppm 11,17 (br s, 1H), 7,60-7,74 (m, 2 H), 7,55 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 7,30-7,46 (m, 5H),

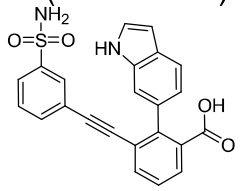
6,95-7,09 (m, 3H), 6,45 (br s, 1H), 3,48 (largo, 2 H), 1,33 (br s, 5 H) MS *m/z* (M+H) 396,4.

[0342]Exemplo 121: Ácido 3-(2-(4-(2-aminotiazol-4-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



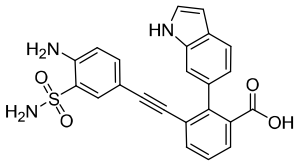
O ácido 3-(2-(4-(2-aminotiazol-4-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ ppm 11,17 (s, *J* = 3,72 Hz, 1H), 7,62-7,74 (m, 4 H), 7,55 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 7,36-7,47 (m, 3 H), 7,05-7,11 (m, 3 H), 6,99 (dd, *J* = 8,21, 1,47 Hz, 1H), 6,45 (t, *J* = 3,20 Hz, 1H). MS *m/z* (M+H) 436,02.

[0343]Exemplo 122: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(3-sulfamoil-feniletinil)-benzoico



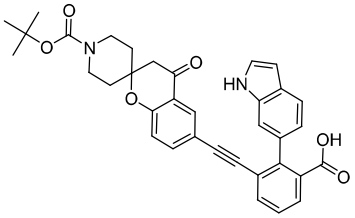
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(3-sulfamoil-feniletinil)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ ppm 12,73 (br s, 1H), 11,16 (s, 1H), 7,67-7,81 (m, 4 H), 7,58 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,74 Hz, 2 H), 7,36-7,41 (m, 4 H), 7,25 (dt, *J* = 7,62, 1,17 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,21, 1,76 Hz, 1H), 6,45 (t, *J* = 2,05 Hz, 1H) MS *m/z* (M+H) 416,9.

[0344]Exemplo 123: Ácido 3-(4-amino-3-sulfamoil-feniletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



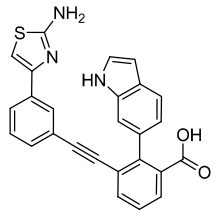
O ácido 3-(4-amino-3-sulfamoil-feniletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ ppm 8,68 (br s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 7,92, 1,47 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,62-7,70 (m, 3 H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,24-7,37 (m, 4 H), 6,96 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 2,78, 1,91Hz, 1H). MS *m/z* (MH) 431,9.

[0345]Exemplo 124: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(spiro[2H-1-benzopiran-2,1'-4-piperidina-1-t-butil carboxilato]-4 (3H)-ona)etinil)benzoico



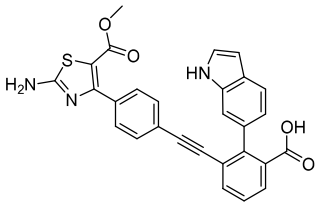
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(spiro[2H-1-benzopiran-2,1'-4-piperidina-1-t-butilcarboxilato]-4(3H)-ona)etinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ ppm 11,00-11,22 (m, 1H), 7,74 (dd, *J* = 7,77, 1,32 Hz, 1H), 7,42 -7,70 (m, 3 H), 7,34-7,38 (m, 2 H), 7,19-7,32 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,75 Hz, 2 H), 6,30-6,51 (m, 1H), 3,38-3,71 (m, 4H), 3,07 (br s, 2 H), 2,82 (s, 2 H), 1,81 (d, *J* = 13,78 Hz, 2 H), 1,49-1,66 (m, 2 H), 1,37 (s, 9H) MS *m/z* (M+H) 577,2.

[0346]Exemplo 125: Ácido 3-(2-(3-(2-aminotiazol-4-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



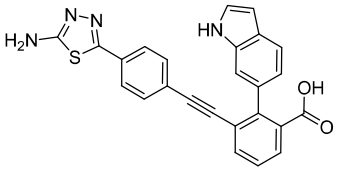
O ácido 3-(2-(3-(2-aminotiazol-4-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ ppm 11,08-11,28 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,63-7,72 (m, 2 H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,39-7,51 (m, 3H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 1H), 6,93-7,07 (m, 2 H), 6,78-6,85 (m, 1H) 6,41-6,51 (m, 1H). MS *m/z* (M+H) 436,0.

[0347]Exemplo 126: Ácido 3-(2-(4-(5-(metoxicarbonil)-2-aminotiazol-4-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



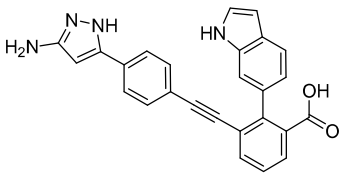
O ácido 3-(2-(4-(5-(metoxicarbonil)-2-aminotiazol-4-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ ppm 11,05-11,30 (m, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,61-7,68 (m, 2 H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 3H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 6,96-7,02 (m, 2 H), 6,42-6,49 (m, 1H), 2,80-2,92 (m, 3H). MS *m/z* (M+H) 479,8.

[0348]Exemplo 127: Ácido 3-(2-(4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-(2-(4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ ppm 12,73 (m, 1H), 11,17-11,23 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,44 Hz, 1H), 7,58-7,71 (m, 4 H), 7,39-7,54 (m, 5 H), 7,20 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,98 Hz, 1H), 6,49 (m, 1H). MS *m/z* (M+H) 437,1.

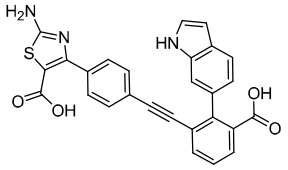
[0349]Exemplo 128: Ácido 3-(2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-(2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ

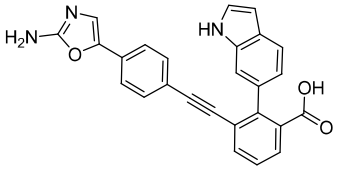
ppm 11,11-11,30 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 1H), 7,55-7,72 (m, 4 H), 7,37-7,53 (m, 3H), 7,10-7,21 (m, 2 H), 6,99-7,08 (m, 1H), 6,41-6,52 (m, 1H), 6,06-6,20 (m, 1H). MS *m/z* (M+H) 419,2.

[0350]Exemplo 129: Ácido 2-amino-4-{4-[3-carboxi-2-(1H-indol-6-il)-feniletinil]-fenil}-tiazol-5-carboxílico



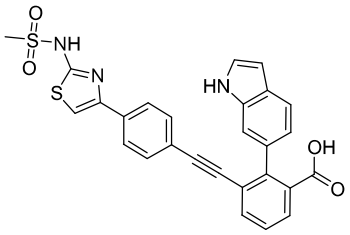
O ácido 2-amino-4-{4-[3-carboxi-2-(1H-indol-6-il)-feniletinil]-fenil}-tiazol-5-carboxílico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ ppm 11,12-11,33 (m, 1H), 10,64-10,98 (m, 1H), 7,74-7,82 (m, 1H), 7,67-7,74 (m, 1H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,36-7,53 (m, 4 H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,14-7,24 (m, 2 H), 7,00-7,12 (m, 2 H), 6,45-6,50 (m, 1H). MS *m/z* (M+H) 558,6.

[0351]Exemplo 130: Ácido 3-(2-(4-(2-aminooxazol-5-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



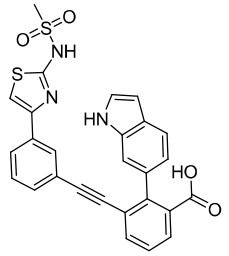
O ácido 3-(2-(4-(2-aminooxazol-5-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ ppm 12,61-12,76 (m, 1H), 11,16-11,21 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,55 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,70 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,09 Hz, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,39-7,44 (m, 2 H), 7,31-7,37 (m, 3 H), 7,15 -7,28 (m, 2 H), 7,00-7,12 (m, 3 H), 6,48 (m, 1H). MS *m/z* (M+H) 420,3.

[0352]Exemplo 131: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2-metanossulfonilamino-tiazol-4-il)-feniletinil]-benzoico



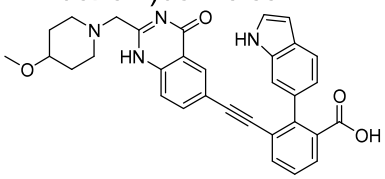
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2-metanossulfonilamino-tiazol-4-il)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 52. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ ppm 10,90-11,27 (m, 1H), 7,59-7,74 (m, 5 H), 7,49-7,56 (m, 1H), 7,32-7,46 (m, 4 H), 7.18-7,30 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 2 H), 6,92-7,02 (m, 1H), 6,38-6,47 (m, 1H), 2,84-2,99 (m, 3H). MS *m/z* (M+H) 514,0.

[0353]Exemplo 132: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[3-(2-metanossulfonilamino-tiazol-4-il)-feniletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[3-(2-metanossulfonilamino-tiazol-4-il)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 52. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ ppm 11,09-11,31 (m, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 7,58-7,75 (m, 3 H), 7,48-7,56 (m, 2 H), 7.42-7,46 (m, 1H), 7,32-7,42 (m, 2 H), 7,07-7,15 (m, 1H), 6,95-7,01 (m, 1H), 6,45-6,51 (m, 1H), 3,49 (s, 3 H). MS *m/z* (M+H) 514,1.

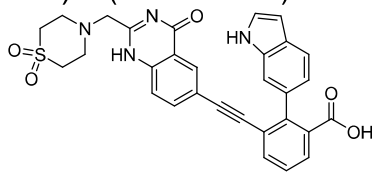
[0354]Exemplo 133: Ácido 3-(2-(1,4-diidro-2-((4-metoxipiperidin-1-il)metil)-4-oxoquinazolin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico



O ácido 3-(2-(1,4-diidro-2-((4-metoxipiperidin-1-il)metil)-4-oxoquinazolin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,02 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,74-7,86 (m, 2 H), 7,59 (m,

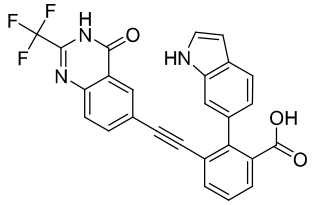
2 H), 7,43-7,50 (m, 2 H), 7,34 (d, *J* = 8,61Hz, 1H), 4,86 (s, 153 H), 4,72-4,83 (m, 3 H), 4,34 (s, 2 H), 3,44-3,61 (m, 4 H), 3,38 (s, 3H), 2,08 (m, 4H). MS *m/z* (M+H) 533,1.

[0355]Exemplo 134: Ácido 3-(2-(1,4-diidro-2-((4-tiomorfolina-1,1dióxido-1-il)metil)-4-oxoquinazolin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico



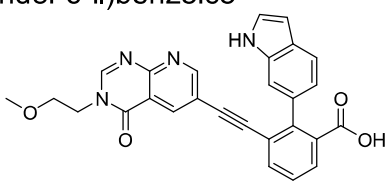
O ácido 3-(2-(1,4-diidro-2-((4-tiomorfolina-1,1 dioxido-1-il)metil)-4-oxoquinazolin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 11,66-12,14 (m, 1H), 8,67-8,72 (m, 1H), 8,58-8,64 (m, 1H), 8,46-8,52 (m, 1H), 8,36-8,43 (m, 1H), 8,15-8,34 (m, 5 H), 7,84-7,90 (m, 1H), 7,27 (largo s., 1H), 4,45 (s, 2 H), 3,95 (br s, 4 H), 3,83 (br s, 4 H). MS *m/z* (M+H) 553,1.

[0356]Exemplo 135: Ácido 3-(2-(2-(trifluormetil)-3,4-diidro-4-oxoquinazolin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico



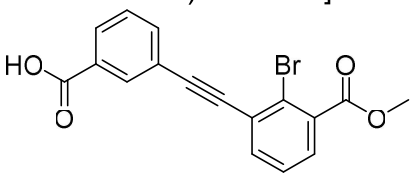
O ácido 3-(2-(2-(trifluormetil)-3,4-diidro-4-oxoquinazolin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ ppm 7,94 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,92, 1,32 Hz, 1H), 7,68-7,72 (m, 2 H), 7,52-7,61 (m, 2 H), 7,37-7,49 (m, 3 H), 7,07 (dd, *J* = 8,14, 1,54 Hz, 1H), 6,47 (br s, 1H). MS *m/z* (M+H) 474,1.

[0357]Exemplo 136: Ácido 3-(2-(3,4-diidro-3-(2-metoxietil)-4-oxopirido[2,3-d]pirimidin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico

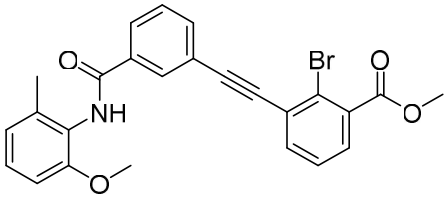


O ácido 3-(2-(3,4-diidro-3-(2-metoxietil)-4-oxopirido[2,3-d]pirimidin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,18 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 7,98 Hz, 2 H), 7,61 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 7,41-7,50 (m, 3 H), 7,27-7,33 (m, 2 H), 7,07 (dd, *J* = 8,21, 1,47 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 3,27 Hz, 1H), 4,91-5,04 (m, 3 H), 4,19 (t, *J* = 4,98 Hz, 3 H), 3,65 (t, *J* = 4,98 Hz, 3H), MS *m/z* (M+H) 464,1.

[0358]Exemplo 137: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[3-(2-metoxi-6-metil-fenilcarbamoil)-feniletinil]-benzoico

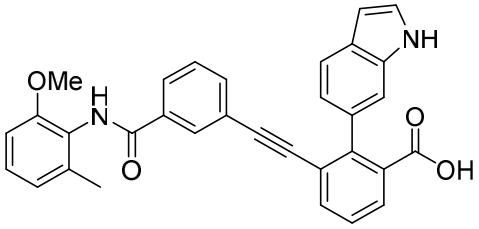


Éster metílico do ácido 2-Bromo-3-(3-carboxi-feniletinil)-benzoico: Uma solução de éster metílico do ácido 2-bromo-3-iodo-benzoico (1,5 g, 4,4 mmol), ácido 3-etinil-benzoico (0,65 g, 4,4 mmol), carbonato de potássio (1,2 g, 8,8 mmol) em dimetoxietano (15 mL) e água (5 mL) foi desgaseificada sob N_2 durante 10 minutos, foram adicionados tetraquis (trifenilfosfina) paládio (II), (254 mg, 0,22 mmol) e iodeto de cobre (I) (84 mg, 0,44 mmol) e a mistura reacional foi desgaseificada sob N_2 durante 10 minutos e, em seguida, aquecida a 45 °C durante 4 horas. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura bruta foi partilhada entre acetato de etila (30 mL) e água (20 mL). A camada orgânica foi seca (sulfato de sódio), filtrada, concentrada e purificada através de um cartucho de gel de sílica, eluindo-se com acetato de etila/diclorometano para se obter o produto como um sólido branco com 83% de rendimento.



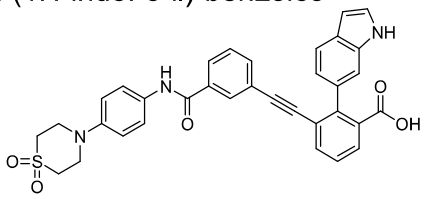
Éster metílico do ácido 2-Bromo-3-[3-(2-metoxi-6-metil-fenilcarbamoil)-feniletinil]-benzoico: Uma mistura de éster metílico do ácido 2-bromo-3-(3-carboxi-feniletinil)-benzoico (150 mg, 0,41 mmol), 2-metoxi-6-metil-

fenilamina (100 mg, 0,73 mmol), 1-[bis (dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridínio 3-óxido hexafluorfosfato (HAT (276 mg, 0,73 mmol) e trietilamina (0,156 mL, 1,12 mmol) em tetrahidrofurano (1 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura reacional foi concentrada e purificada através de cromatografia em camada fina preparativa para se obter o produto desejado.



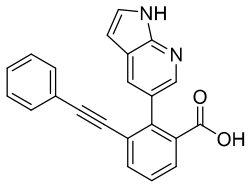
Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[3-(2-metoxi-6-metil-fenilcarbamoil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ = 11,16 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,91-7,76 (m, 3H), 7,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,51-7,32 (m, 4H), 7,30-7,05 (m, 3H), 6,90-6,82 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 501,3 $(M+1)^+$.

[0359]Exemplo 138: Ácido 3-{3-[4-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



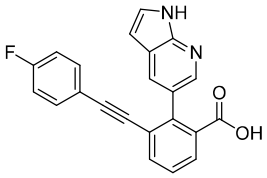
O ácido 3-{3-[4-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 137. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ = 11,15 (br s, 1H), 10,11 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 3H), 7,70-7,56 (m, 3H), 7,51-7,38 (m, 2H), 7,34 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 8,7 Hz, 3H), 6,44-6,40 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 4H), 3,19-3,02 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 590,33 $(M+1)^+$.

[0360]Exemplo 139: Ácido 3-feniletinil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico



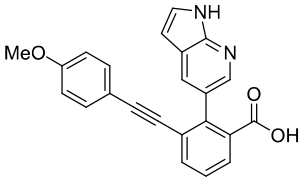
O ácido 3-feniletinil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) 8,11 δ (d, *J* = 0,88 Hz, 1H), 7,72-7,82 (m, 3 H), 7,46-7,55 (m, 2 H), 7,22-7,32 (m, 3 H), 7,02-7,11 (m, 3H). MS (ESI) *m*/*z* 339 $(M+1)^+$.

[0361]Exemplo 140: Ácido 3-(4-fluor-feniletinil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico



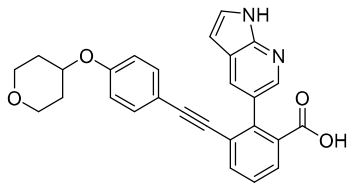
O ácido 3-(4-fluor-feniletinil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,73 (br s, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,79-7,84 (m, 2 H), 7,51-7,55 (m, 2 H), 7,15 -7,17 (m, 4 H), 6,52 (dd, *J* = 3,37, 1,91Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 357 $(M+1)^+$.

[0362]Exemplo 141: Ácido 3-(4-metoxi-feniletinil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico



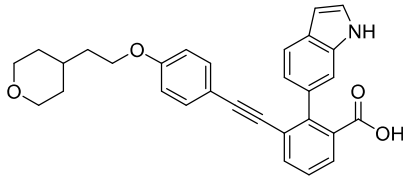
O ácido 3-(4-metoxi-feniletinil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,92, 1,17 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,77, 1,32 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 3,52 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,75 Hz, 1H), 6,94-6,99 (m, 2 H), 6,89 (d, *J* = 3,52 Hz, 1H), 6,74-6,79 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H). MS (ESI) *m*/*z* 369 $(M+1)^+$.

[0363]Exemplo 142: Ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-feniletinil]-benzoico



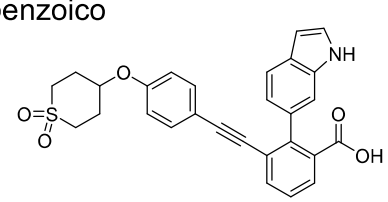
O ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, *DMSO*-d_6) δ 11,80 (br s, 2 H), 8,19 (br d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 8,00 (br d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 7,78-7,97 (m, 2 H), 7,51-7,69 (m, 2 H), 6,98-7,30 (m, 3 H), 6,90 (d, *J* = 8,50 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 3,37, 1,61Hz, 1H), 4,54-4,75 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 2 H), 3,20-3,40 (m, 2 H), 1,90-1,98 (m, 2 H), 1,49-1,61 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 439 $(M+1)^+$.

[0364]Exemplo 143: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etoxi]-feniletinil}-benzoico



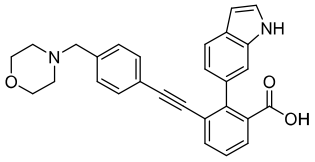
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etoxi]-feniletinil}-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,50-7,81 (m, 3 H), 7,32-7,50 (m, 2 H), 7,26 (br s, 1H), 7,04 (br d, *J* = 8,21Hz, 1H), 6,93 (br d, *J* = 8,21Hz, 2 H), 6,69 (br d, *J* = 8,21Hz, 2 H), 6,42-6,5 (m, 1H), 3,67-3,97 (m, 4 H), 3,32-3,62 (m, 2H), 1,44-1,78 (m, 5H), 1,07-1,36 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 466,3 $(M+1)^+$.

[0365]Exemplo 144: Ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1-tiopirano-4-iloxi)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



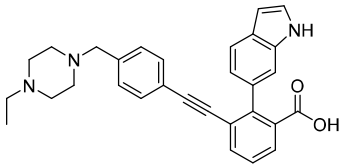
O ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexa-hidro-1-tiopirano-4-iloxi)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,51-7,70 (m, 3 H), 7,47 (s, 1H), 7,30-7,43 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 3,22 Hz, 1H), 7,09 (br d, *J* = 8,21Hz, 1H), 6,90-7,04 (m, 2 H), 6,83 (m, *J* = 8,79 Hz, 2 H), 6,47 (d, *J* = 2,93 Hz, 1H), 4,62-4,74 (m, 1H), 3,19-3,34 (m, 2H), 2,92-3,10 (m, 2 H), 2,21-2,38 (m, 4 H). MS (ESI) *m/z* 486,45 $(M+1)^+$.

[0366]Exemplo 145: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoico



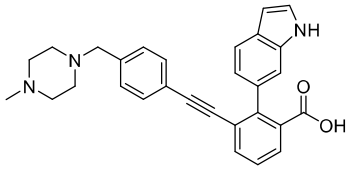
Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoico: Uma mistura de éster metílico do ácido 3-(4-formil-feniletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico (60 mg, 0,158 mmol), morfolina (28 mg, 0,32 mmol) em tetrahidrofurano (1 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. $NaB(OAc)_3H$ (47 mg, 0,22 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura reacional foi partilhada entre acetato de etila (3 mL) e solução saturada de $NaHCO_3$ (3 mL). A camada orgânica foi seca (sulfato de sódio), filtrada, concentrada e purificada sobre gel de sílica, eluindo-se com acetato de etila/diclorometano para se obter o éster intermediário. A este intermediário, em tetrahidrofurano/metanol (1 mL/0,2 mL), adicionou-se solução de hidróxido de sódio (2 N em água, 0,2 mL, 0,4 mmol) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A solução aquosa de ácido clorídrico 1 N foi adicionada por gotejamento até pH = 5 e a mistura reacional foi purificada através de HPLC preparativa para se obter 9 mg (17% para 2 etapas) do produto puro como um sólido branco. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (ddd, *J* = 7,70, 6,38, 1,47 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,38-7,48 (m, 2 H), 7,20-7,35 (m, 3 H), 6,92-7,20 (m, 3 H), 6,48 (d, *J* = 3,18 Hz, 1H), 4,27 (s, 2 H), 3,95-4,10 (m, 2 H), 3,60-3,75 (m, 2 H), 3,05-3,62 (m, 4 H). MS (ESI) *m/z* 437,50 $(M+1)^+$.

[0367]Exemplo 146: Ácido 3-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



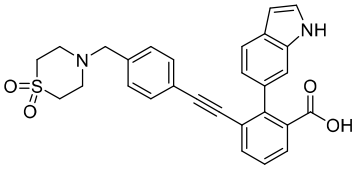
O ácido 3-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ = 7,67-7,79 (m, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,38-7,48 (m, 2 H), 7,17-7,29 (m, 3 H), 7,01-7,07 (m, 3 H), 6,49 (d, *J* = 3,1Hz, 1H), 3,74 (s, 2 H), 3,13-3,28 (m, 6 H), 2,85 (br s, 4 H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H). MS (ESI) *m/z* 464,63 $(M+1)^+$.

[0368]Exemplo 147: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,63-7,80 (m, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 7,34-7,51 (m, 2 H), 7,13-7,34 (m, 3 H), 6,74-7,13 (m, 3 H), 6,49 (d, *J* = 3,22 Hz, 1H), 3,72 (s, 2 H), 3,33-3,54 (m, 4 H), 2,69-3,07 (m, 7 H). MS (ESI) *m/z* 450,56 $(M+1)^+$.

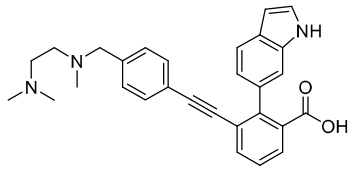
[0369]Exemplo 148: Ácido 3-[4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-[4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,64-8,04 (m, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 7,35-7,50 (m, 2 H), 7,18-7,35 (m, 3 H),

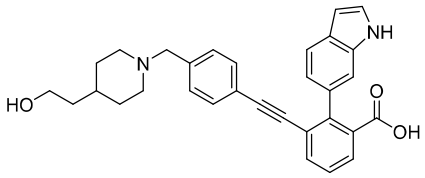
6,92-7,18 (m, 3 H), 6,49 (d, *J* = 3,17 Hz, 1H), 4,13 (s, 2 H), 3,45 (dd, *J* = 6,74, 3,52 Hz, 4 H), 3,28-3,33 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 495,5 $(M+1)^+$.

[0370]Exemplo 149: Ácido 3-(4-{[(2-dimetilaminoetil)-metil-amino]-metil}-feniletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



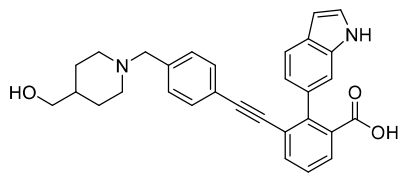
O ácido 3-(4-{[(2-dimetilaminoetil)-metil-amino]-metil}-feniletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,75-7,69 (m, 2 H), 7,58 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 7,50-7,64 (m, 2 H), 7,18-7,46 (m, 3H), 6,99-7,14 (m, 3H), 6,34-6,51 (m, 1H), 4,23 (s, 2 H), 3,42-3,58 (m, 4 H), 2,85 (s, 6 H), 2,69 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 452,46 $(M+1)^+$.

[0371]Exemplo 150: Ácido 3-{4-[4-(2-hidroxietil)-piperidin-1-ilmetil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



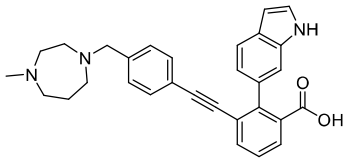
O ácido 3-{4-[4-(2-hidroxietil)-piperidin-1-ilmetil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (ddd, *J* = 7,70, 6,23, 1,32 Hz, 2 H), 7,50 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 7,29-7,41 (m, 2 H), 7,14-7,27 (m, 3 H), 6,89-7,11 (m, 3 H), 6,41 (dd, *J* = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4,09 (s, 2 H), 3,35-3,66 (m, 2 H), 3,16-3,29 (m, 4 H), 2,72-2,94 (m, 2 H), 1,84 (br d, *J* = 13,78 Hz, 2 H), 1,16-1,50 (m, 3 H). MS (ESI) *m/z* 479,58 $(M+1)^+$.

[0372]Exemplo 151: Ácido 3-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



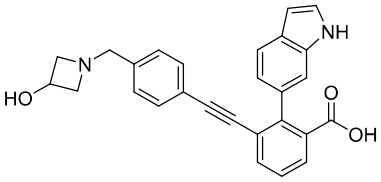
O ácido 3-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (ddd, *J* = 7,48, 5,86, 1,03 Hz, 2 H), 7,58 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 7,37-7,49 (m, 2 H), 7,22-7,35 (m, 3 H), 6,94-7,20 (m, 3 H), 6,49 (d, *J* = 3,22 Hz, 1H), 4,21 (s, 2 H), 3,33-3,59 (m, 4 H), 2,86-3,03 (m, 2 H), 1,68-2,04 (m, 2 H), 1,29-1,45 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 465,58 $(M+1)^+$.

[0373]Exemplo 152: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



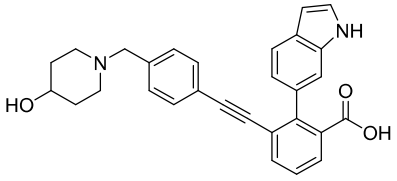
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,65-7,84 (m, 2 H), 7,57 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,37-7,50 (m, 2 H), 7,19-7,36 (m, 3 H), 6,91-7,19 (m, 3 H), 6,48 (dd, *J* = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4,18 (s, 2 H), 3,53-3,88 (m, 6 H), 3.38-3,52 (m, 2 H), 2,92 (s, 3H), 2,11-2,20 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 464,56 $(M+1)^+$.

[0374]Exemplo 153: Ácido 3-[4-(3-hidroxi-azetidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



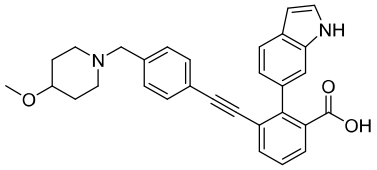
O ácido 3-[4-(3-hidroxi-azetidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,69-7,80 (m, 2 H), 7,57 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 2 H), 7,21-7,36 (m, 3 H), 6,91-7,19 (m, 3 H), 6,48 (dd, *J* = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 4,18-4,30 (m, 4 H), 3,82 -3,90 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 423 $(M+1)^+$.

[0375]Exemplo 154: Ácido 3-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



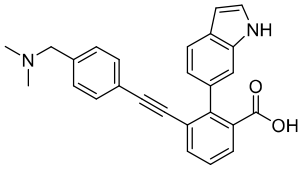
O ácido 3-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,65-7,84 (m, 2 H), 7,57 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,37-7,50 (m, 2 H), 7,19-7,36 (m, 3 H), 6,98-7,19 (m, 3 H), 6,45 (dd, *J* = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,98-4,05 (m, 1H), 3,70-3,81 (m, 1H), 2,92-3,40 (m, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 2 H), 1,58-1,65 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 451,51 $(M+1)^+$.

[0376]Exemplo 155: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,66-7,81 (m, 2 H), 7,25-7,59 (m, 6 H), 7,01-7,16 (m, 3 H), 6,48 (d, *J* = 3,11Hz, 1H), 4,19 (s, 2 H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,30-3,38 (m, 4 H), 3,05-3,28 (m, 3 H), 2,79-3,02 (m, 1H), 1,95-2,23 (m, 2 H), 1,67-1,89 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 465,51 $(M+1)^+$.

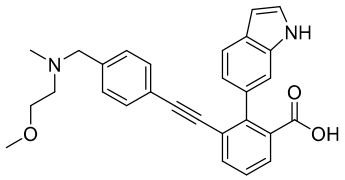
[0377]Exemplo 156: Ácido 3-(4-dimetilaminometil-feniletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-(4-dimetilaminometil-feniletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,66-7,80 (m, 2 H), 7,58 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 7,38-7,50 (m, 2 H), 7,22-7,38 (m, 3 H), 7,05-7,18 (m, 3

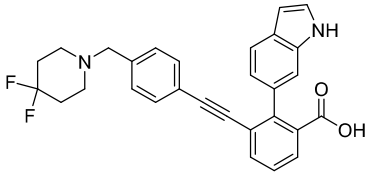
H), 6,48 (dd, *J* = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4,15 (s, 2 H), 2,76 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 395 $(M+1)^+$.

[0378]Exemplo 157: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-feniletinil)-benzoico



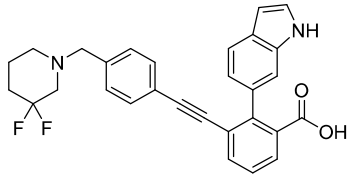
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-feniletinil)benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,70-7,77 (m, 2 H), 7,58 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,38-7,48 (m, 2 H), 7,25-7,34 (m, 3 H), 7,03-7,14 (m, 3 H), 6,48 (dd, *J* = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4,18-4,34 (m, 2 H), 3,66 (t, *J* = 4,98 Hz, 2 H), 3,48 (s, 3H), 3,30-3,35 (m, 2 H), 2,76 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 439,47 $(M+1)^+$.

[0379]Exemplo 158: Ácido 3-[4-(4,4-difluor-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



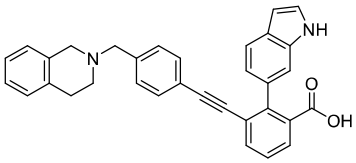
O ácido 3-[4-(4,4-difluor-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (ddd, *J* = 7,77, 6,60, 1,17 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 7,37-7,51 (m, 2 H), 7,21-7,37 (m, 3 H), 7,11 (d, *J* = 7,92 Hz, 2 H), 7,03 (dd, *J* = 8,06, 1,61Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 3,27 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,12-3,50 (m, 4 H), 2,14-2,44 (m, 4 H). MS (ESI) *m/z* 471,49 $(M+1)^+$.

[0380]Exemplo 159: Ácido 3-[4-(3,3-difluor-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



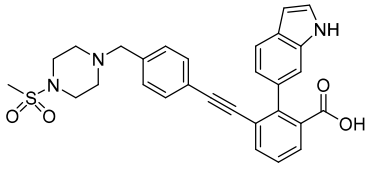
O ácido 3-[4-(3,3-difluor-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,64-7,87 (m, 2 H), 7,51-7,64 (m, 1H), 7,38-7,51 (m, 2 H), 7,22-7,38 (m, 3H), 7,13 (br d, *J* = 6,45 Hz, 2 H), 7,04 (br d, *J* = 6,74 Hz, 1H), 6,48 (br s, 1H), 3,46 (br t, *J* = 10,99 Hz, 2 H), 3,26-3,38 (m, 2 H), 3,02-3,26 (m, 2 H), 1,82-2,22 (m, 4 H). MS (ESI) *m/z* 471,5 $(M+1)^+$.

[0381]Exemplo 160: Ácido 3-[4-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-[4-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,70-7,80 (m, 2 H), 7,59 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 7,32-7,50 (m, 5 H), 7,20-7,32 (m, 4 H), 7,10-7,20 (m, 3 H), 7,05 (dd, *J* = 8,21, 1,47 Hz, 1H), 6,43-6,53 (m, 1H), 4,41 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 3,09-3,21 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 483,5 $(M+1)^+$.

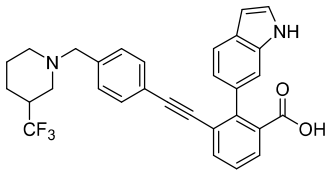
[0382]Exemplo 161: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (ddd, *J* = 7,70, 6,38, 1,47 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,18 Hz, 1H), 7,39-7,47 (m, 2 H), 7,33 (d, *J* = 7,59 Hz, 2 H), 7,27 (d, *J* = 2,95 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,68 Hz, 2

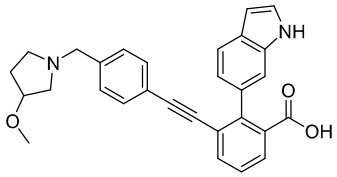
H), 7,03 (dd, *J* = 8,21, 1,47 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4,31 (s, 2 H), 3,28-3,55 (m 6H), 2,92 (s, 3 H), 2,65 (s, 2 H). MS (ESI) *m/z* 514,53 $(M+1)^+$.

[0383]Exemplo 162: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-trifluormetil-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



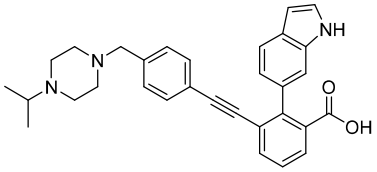
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-trifluormetil-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (br s, 2 H), 7,52-7,65 (m, 1H), 7,37-7,51 (m, 2 H), 7,19-7,37 (m, 3 H), 6,93-7,19 (m, 3 H), 6,48 (br s, 1H), 4,20-4,44 (m, 2 H), 3,58 (d largo, *J* = 11,14 Hz, 1H), 3,16-3,47 (m, 1H), 2,64-3,10 (m, 3H), 1,87-2,17 (m, 2 H), 1,46-1,87 (m, 2 H), 1,38-1,66 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 503,58 $(M+1)^+$.

[0384]Exemplo 163: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



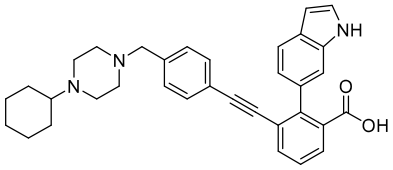
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,70-7,75 (m, 2 H), 7,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 2 H), 7,27-7,35 (m, 3 H), 7,02-7,12 (m, 3 H), 6,48 (dd, *J* = 2,93, 0,88 Hz, 1H), 4,30 (s, 2 H), 4,08-4,15 (m, 1H), 3.06-3,60 (m, 7H), 2,01-2,35 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 478,7 $(M+1)^+$. MS (ESI) *m/z* 451,58 $(M+1)^+$.

[0385]Exemplo 164: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



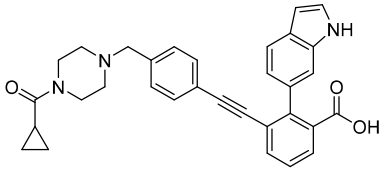
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,64-7,84 (m, 2 H), 7,59 (s, 1H), 7,35-7,52 (m, 2 H), 7,20-7,35 (m, 3 H), 6,94-7,11 (m, 3 H), 6,48 (dd, *J* = 2,93, 0,88 Hz, 1H), 3,92 (s, 2 H), 3,30-3,57 (m, 5 H), 3,02-3,15 (m, 4 H), 1,32 (d, *J* = 6,70 Hz, 6 H). MS (ESI) *m/z* 478,7 $(M+1)^+$.

[0386]Exemplo 165: Ácido 3-[4-(4-ciclo-hexil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-[4-(4-ciclo-hexil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,68-7,76 (m, 2 H), 7,56 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 7,34-7,48 (m, 2 H), 7,15-7,32 (m, 3H), 6,95-7,06 (m, 3 H), 6,42-6,53 (m, 1H), 3,91 (s, 2 H), 3,32-3,60 (m, 3H), 2,92-3,27 (m, 5 H), 2,02 (br s, 2 H), 1,81-1,97 (m, 2 H), 1,68 (br d, *J* = 12,02 Hz, 1H), 1,23-1,49 (m, 5 H), 1,19 (br s, 1H). MS (ESI) *m/z* 518,74 $(M+1)^+$.

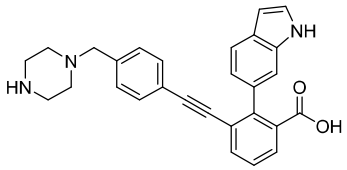
[0387]Exemplo 166: Ácido 3-[4-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-[4-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,66-7,86 (m, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 7,37-7,51 (m, 2 H), 7,20-7,37 (m, 3 H), 7,12 (d, *J* = 8,21Hz, 2 H), 7,03 (dd, *J* = 8,21, 1,47 Hz, 1H), 6,40-6,53 (m, 1H),

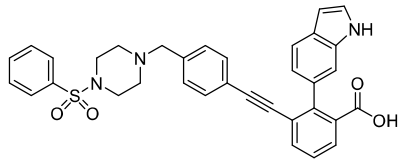
4,27 (s, 2 H), 3,11-3,28 (m, 8 H), 1,92 (ddd, *J* = 7,62, 4,84, 2,79 Hz, 1H), 0,74-1,02 (m, 4 H). MS (ESI) *m/z* 504,67 $(M+1)^+$.

[0388]Exemplo 167: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-piperazin-1-ilmetil-feniletinil)-benzoico



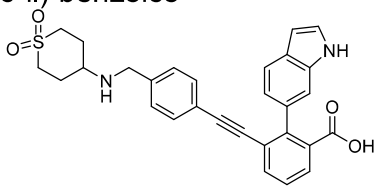
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-piperazin-1-ilmetil-feniletinil)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,71-7,77 (m, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,14 Hz, 1H), 7,39-7,47 (m, 2 H), 7,26-7,35 (m, 3 H), 7,12 (d, *J* = 7,61Hz, 2 H), 7,03 (dd, *J* = 8,21, 1,47 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 3,05 Hz, 1H), 4,27 (s, 2 H), 3,60-3,98 (m, 4H), 2,60-2,81 (m, 4 H). MS (ESI) *m/z* 436,62 $(M+1)^+$.

[0389]Exemplo 168: Ácido 3-[4-(4-benzenossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



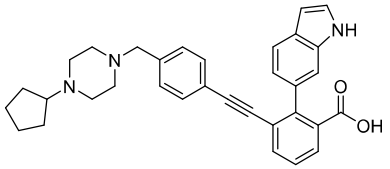
O ácido 3-[4-(4-benzenossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,69-7,83 (m, 4 H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 3 H), 7,35-7,49 (m, 2 H), 7,18-7,30 (m, 3 H), 7,05-7,11 (m, 2 H), 6,97-7,05 (m, 1H), 6,48 (dd, *J* = 3,08, 0,88 Hz, 1H), 4,22 (s, 2 H), 3,11-3,34 (m, 8 H). MS (ESI) *m/z* 576 $(M+1)^+$.

[0390]Exemplo 169: Ácido 3-{4-[(1,1-dioxo-hexa-hidro-1-tiopiran-4-ilamino) -metil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



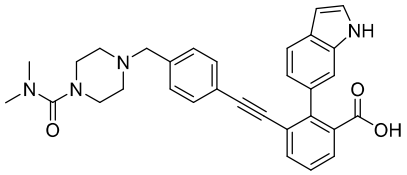
O ácido 3-{4-[(1,1-dioxo-hexa-hidro-1-tiopiran-4-ilamino) -metil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,70-7,79 (m, 2 H), 7,58 (d, *J* = 8,02 Hz, 1H), 7,45-7,41 (m, 2 H), 7,26-7,35 (m, 3 H), 7,08-7,14 (m, 2 H), 7,04 (dd, *J* = 8,21, 1,47 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4,20 (s, 2 H), 3,38-3,53 (m, 1H), 3,11-3,27 (m, 4H), 2,46-2,55 (m, 2 H), 2,11-2,26 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 499 $(M+1)^+$.

[0391]Exemplo 170: Ácido 3-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



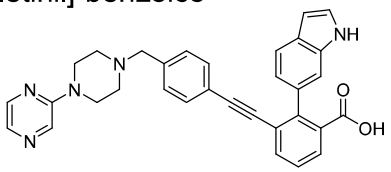
O ácido 3-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,64-7,84 (m, 2 H), 7,59 (s, 1H), 7,35-7,52 (m, 2 H), 7,24-7,35 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,92 Hz, 2 H), 6,94-7,11 (m, 3 H), 6,48 (dd, *J* = 2,93, 0,88 Hz, 1H), 3,63 (s, 2 H), 3,39-3,57 (m, 3H), 2,55-2,95 (m, 4 H), 1,99-2,27 (m, 2 H), 1,54-1,91 (m, 8 H). MS (ESI) *m/z* 504 $(M+1)^+$.

[0392]Exemplo 171: Ácido 3-[4-(4-dimetilcarbamoil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



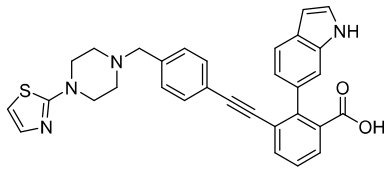
O ácido 3-[4-(4-dimetilcarbamoil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,63-7,77 (m, 2 H), 7,58 (d, *J* = 7,33 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 2 H), 7,25-7,32 (m, 3 H), 7,16 (d, *J* = 8,21Hz, 2 H), 6,96-7,12 (m, 1H), 6,49 (dd, *J* = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4,21 (s, 2 H), 3,11-3-3,30 (m, 8 H), 2,83 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 507 $(M+1)^+$.

[0393]Exemplo 172: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



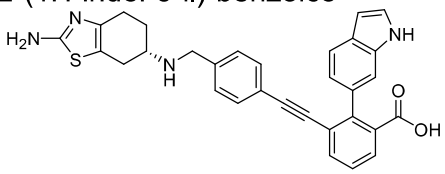
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,16 (dd, *J* = 2,49, 1,32 Hz, 1H), 7,90 (br d, *J* = 2,05 Hz, 1H), 7,74 (ddd, *J* = 7,70, 6,08, 1,47 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 7,36-7,49 (m, 2 H), 7,23-7,36 (m, 3 H), 7,11 (d, *J* = 8,21Hz, 2 H), 7,02 (dd, *J* = 8,06, 1,61Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,14-3,34 (m, 8 H). MS (ESI) *m/z* 514 $(M+1)^+$.

[0394]Exemplo 173: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. MS (ESI) *m/z* 519 $(M+1)^+$.

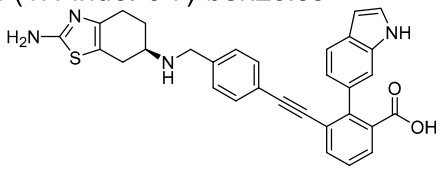
[0395]Exemplo 174: Ácido 3-{4-[(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilamino) -metil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-{4-[(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilamino)-metil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (ddd, *J* = 7,70, 5,94, 1,32 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,38-7,51 (m, 2 H), 7,35 (d, *J* = 8,21Hz, 2 H), 7,26 (d, *J* = 2,93 Hz, 1H), 6,99-

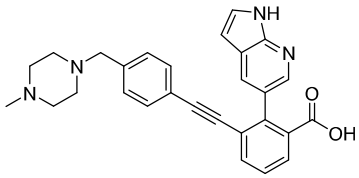
7,20 (m, 3 H), 6,48 (dd, *J* = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4,25 (s, 2 H), 2,57-2,84 (m, 5H), 1,90-1,95 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 519,13 $(M+1)^+$.

[0396]Exemplo 175: Ácido 3-{4-[(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilamino)-metil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



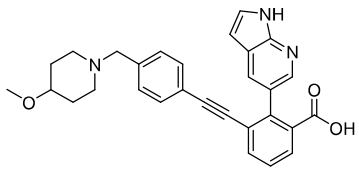
O ácido 3-{4-[(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilamino)-metil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,63-7,81 (m, 2 H), 7,51-7,63 (m, 1H), 7,38-7,51 (m, 2 H), 7,33 (d, *J* = 7,92 Hz, 2 H), 7,17-7,29 (m, 1H), 6,93-7,17 (m, 3 H), 6,47 (d, *J* = 2,93 Hz, 1H), 4,22 (s, 2 H), 3,46-3,73 (m, 1H), 2,98-3,23 (m, 1H), 2,53-2,88 (m, 3H), 2,25-2,49 (m, 1H), 1,82-2,15 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 519,14 $(M+1)^+$.

[0397]Exemplo 176: Ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico



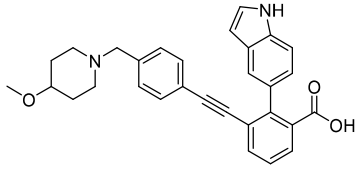
O ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145 . ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (d, *J* = 1,17 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,62, 1,17 Hz, 1H), 7,70-7,84 (m, 1H), 7,42-7,58 (m, 2 H), 7,13 (d, *J* = 8,21Hz, 2 H), 6,98 (d, *J* = 7,92 Hz, 2 H), 6,69 (d, *J* = 3,52 Hz, 1H), 3,66 (s, 2 H), 3,07-3,47 (m, 4 H), 2,87 (br s, 4 H), 2,74 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 451 $(M+1)^+$.

[0398]Exemplo 177: Ácido 3-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico



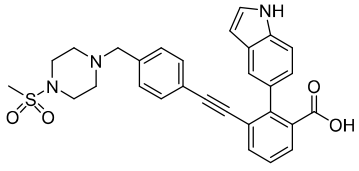
O ácido 3-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento que o Exemplo 145 . ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 8,11-8,23 (m, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,92, 1,17 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 7,62, 1,17 Hz, 1H), 7,40-7,60 (m, 2 H), 7,13-7,32 (m, 2 H), 7,04 (d, *J* = 8,21Hz, 2 H), 6,71 (d, *J* = 3,22 Hz, 1H), 4,03 (s, 2 H), 3,70-3,81 (m, 4 H), 3,05-3,29 (m, 4 H), 1,79-2,09 (m, 4 H). MS (ESI) *m/z* 466,1 $(M+1)^+$.

[0399]Exemplo 178: Ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77-7,88 (m, 1H), 7,63-7,74 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 0,88 Hz, 1H), 7,30-7,42 (m, 2 H), 7,05-7,22 (m, 4 H), 6,98 (d, *J* = 8,21Hz, 2 H), 6,47 (br d, *J* = 3,22 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,47 (d largo, *J* = 1,47 Hz, 1H), 3,05-3,31 (m, 5 H), 2,60-2,95 (m, 2 H), 1,73-2,06 (m, 4 H). MS (ESI) *m/z* 465,23 $(M+1)^+$.

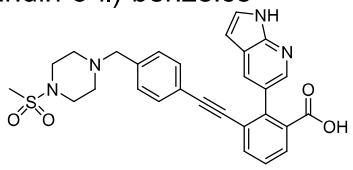
[0400]Exemplo 179: Ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (dd, *J* = 7,77, 1,32 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 7,77, 1,32 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*

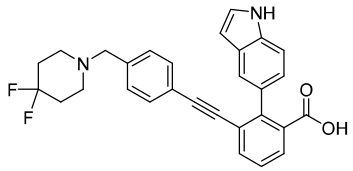
= 1,17 Hz, 1H), 7,27-7,41 (m, 2 H), 7,17 (t, *J* = 1,47 Hz, 1H), 7,02-7,12 (m, 3 H), 6,92-7,02 (m, 2 H), 6,44 (d, *J* = 2,64 Hz, 1H), 3,95 (s, 2 H), 3,34 (br dd, *J* = 3,22, 1,47 Hz, 2 H), 2,86-3,07 (m, 2 H), 2,47-2,86 (m, 7 H). MS (ESI) *m/z* 514,10 $(M+1)^+$.

[0401]Exemplo 180: Ácido 3-[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico



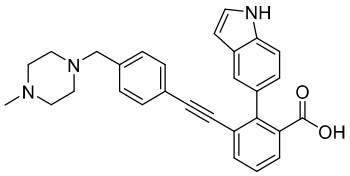
O ácido 3-[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento que o Exemplo 145 . ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,37-8,54 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02-8,15 (m, 1H), 7,82 (dd, *J* = 7,77, 1,32 Hz, 1H), 7,44-7,64 (m, 2 H), 7,17-7,32 (m, 2 H), 7,08 (d, *J* = 7,92 Hz, 2 H), 6,73 (d, *J* = 3,52 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,53 (br s, 4H), 3,00-3,31 (m, 4 H), 2,82 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 515,17 $(M+1)^+$.

[0402]Exemplo 181: Ácido 3-[4-(4,4-difluor-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-5-il)-benzoico



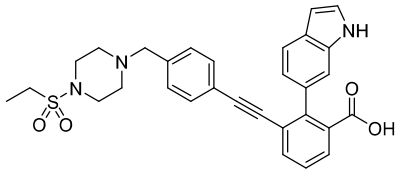
O ácido 3- [4-(4,4-difluor-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-5-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (dd, *J* = 7,77, 1,03 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 7,77, 1,03 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 7,30-7,41 (m, 2 H), 7,05-7,21 (m, 4 H), 6,95-7,05 (m, 2 H), 6,44 (d, *J* = 3,22 Hz, 1H), 3,99 (s, 2 H), 3,18-3,55 (m, 4 H), 2,81-3,17 (m, 2 H), 2,04-2,43 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 471,08 $(M+1)^+$.

[0403]Exemplo 182: Ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



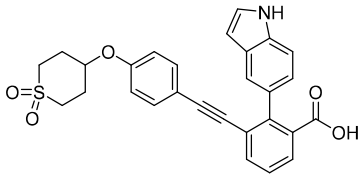
O ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, *J* = 7,77, 1,32 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,62, 1,47 Hz, 1H), 7,33-7,50 (m, 2 H), 7,19 (d, *J* = 8,50 Hz, 1H), 7,02-7,15 (m, 3 H), 6,83-6,97 (m, 3 H), 6,36 (dd, *J* = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 3,87 (s, 2 H), 2,97 (br d, *J* = 5,86 Hz, 8 H), 2,62 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 450,17 $(M+1)^+$.

[0404]Exemplo 183: Ácido 3-[4-(4-etanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-[4-(4-etanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,85 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (td, *J* = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,49 (m, 2 H), 7,13-7,25 (m, 4 H), 7,03-7,10 (m, 2 H), 6,45-6,49 (m, 1H), 4,10 (s, 2 H) 3,56-3,69 (m, 4 H), 2,96-3,12 (m, 6 H), 1,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 3 H). MS (ESI) *m/z* 528,33 $(M+1)^+$.

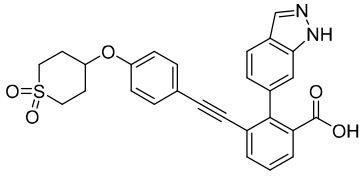
[0405]Exemplo 184: Ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexa-hidro-1-tiopirano-4-iloxi)-feniletinil]-2-(1H-indol-5-il)-benzoico



O ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexa-hidro-1-tiopirano-4-iloxi)-feniletinil]-2-(1H-indol-5-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (br s, 1H), 7,62-7,81 (m, 3 H), 7,30-7,46 (m, 2 H), 7,18-7,30 (m, 2 H),

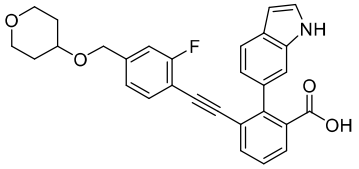
6,98-7,18 (m, 2 H), 6,63-6,82 (m, 2 H), 6,57 (br s, 1H), 4,52-4,65 (m, 1H), 3,25-3,41 (m, 2 H), 2,82-2.90 (m, 2 H), 2,20-2,49 (m, 4 H). MS (ESI) *m/z* 486,14 $(M+1)^+$.

[0406]Exemplo 185: Ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexa-hidro-tiopiran-4-iloxi)-feniletinil]-2-(1H-indazol-6-il)-benzoico



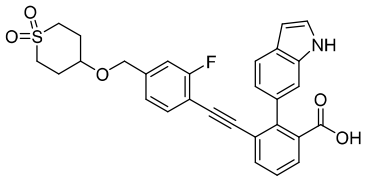
O ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexa-hidro-tiopiran-4-iloxi)-feniletinil]-2-(1H-indazol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ = 8,08 (s, 1H), 7,67-7,81 (m, 3 H), 7,42-7,55 (m, 2 H), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91-6,96 (m, 2 H), 6,81-6,86 (m, 2 H), 4,62-4,70 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 2 H), 2,95-3,06 (m, 2 H), 2,22-2,36 (m, 4 H). MS (ESI) *m/z* 487,08 $(M+1)^+$.

[0407]Exemplo 186: Ácido 3-[2-fluor-4-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



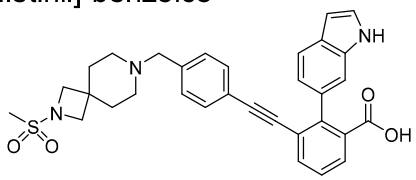
O ácido 3-[2-fluor-4-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (br s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 7,77, 1,32 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 7,92, 1,47 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,34-7,55 (m, 2 H), 7,25 -7,21 (m, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,06, 1,61Hz, 1H), 6,98 (br d, *J* = 10,26 Hz, 1H), 6,83-6,93 (m, 2 H), 6,58 (dt, *J* = 2,05, 1,03 Hz, 1H), 4,47 (s, 2 H), 3,96 (dt, *J* = 11,87, 4,32 Hz, 2 H), 3,37-3,64 (m, 3 H), 1,77-1,98 (m, 2 H), 1,48-1,77 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 470 $(M+1)^+$.

[0408]Exemplo 187: Ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexa- hidro-1-tiopirano-4-iloximetil)-2-fluor-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



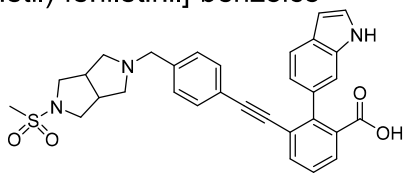
O ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexa-hidro-1-tiopirano-4-iloximetil)-2-fluor-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (dd, *J* = 10,41, 7,77 Hz, 2 H), 7,65 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,77 Hz, 1H), 7,13-7,28 (m, 2 H), 6,83-7,02 (m, 3 H), 6,48 (dt, *J* = 2,05, 1,03 Hz, 1H), 4,46 (s, 2 H), 3,61-3,80 (m, 1H), 3,20-3,40 (m, 2 H), 2,80-2,99 (m, 2 H), 2,06-2,44 (m, 4 H). MS (ESI) *m/z* 518 $(M+1)^+$.

[0409]Exemplo 188: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2-metanossulfonil-2,7-diaza-spiro [3.5]não-7-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2-metanossulfonil-2,7-diaza-spiro [3.5]não-7-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (dd, *J* = 7,62, 1,47 Hz, 2 H), 7,74 (dd, *J* = 7,77, 1,32 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 7,34-7,52 (m, 2 H), 7,04-7,32 (m, 5 H), 6,49 (dd, *J* = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4,05 (s, 2 H), 3.61-3.68 (m, 2 H), 3,41 (dt, *J* = 3,22, 1,61Hz, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 2,13-2,44 (m, 4 H), 1,77-2,13 (m, 4 H). MS (ESI) *m/z* 554,2 $(M+1)^+$.

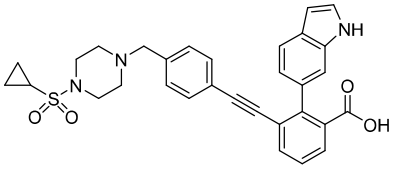
[0410]Exemplo 189: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(5-metanossulfonil-hexa-hidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(5-metanossulfonil-hexa-hidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (ddd, *J* = 7,84, 6,38, 1,32 Hz, 2 H), 7,58 (d, *J* =

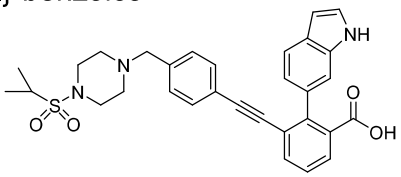
8,21Hz, 1H), 7,37-7,50 (m, 2 H), 7,34 (d, *J* = 8,21Hz, 2 H), 7,27 (d, *J* = 2,93 Hz, 1H), 7,09-7,19 (m, 2 H), 7,01-7,09 (m, 1H), 6,49 (dd, *J* = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4,33 (s, 2 H), 3,75-3,63 (m, 2 H) 3,28-3,42 (m, 6 H), 3,15-3,00 (m, 2 H), 2,87 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 540,2 $(M+1)^+$.

[0411]Exemplo 190: Ácido 3-[4-(4-ciclopropanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



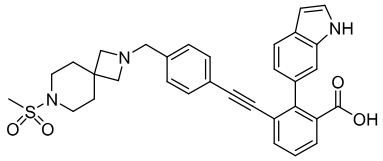
O ácido 3-[4-(4-ciclopropanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,65-7,88 (m, 2 H), 7,58 (dd, *J* = 8,21, 0,88 Hz, 1H), 7,38-7,51 (m, 2 H), 7,21-7,38 (m, 3 H), 7,09-7,21 (m, 2 H), 7,04 (dd, *J* = 8,21, 1,76 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4,28 (s, 2 H), 3.60-3,42 (m, 2 H), 3,17-3,12 (m, 6 H), 2,56-2,49 (m, 1H), 1,05-1,11 (m, 4 H). MS (ESI) *m/z* 540,24 $(M+1)^+$.

[0412]Exemplo 191: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{4-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-feniletinil}-benzoico



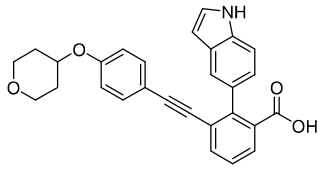
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{4-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-feniletinil}-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (ddd, *J* = 7,84, 6,52, 1,17 Hz, 2 H), 7,49-7,65 (m, 1H), 7,38-7,49 (m, 2 H), 7.30-7,38 (m, 2 H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,08-7,19 (m, 2 H), 7,04 (dd, *J* = 8,21, 1,47 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4,30 (s, 2 H), 3,62-3,45 (m, 4 H), 3,29-3,36 (m, 1H), 3,13-3,29 (m, 4 H), 1,31 (d, *J* = 6,74 Hz, 6 H). MS (ESI) *m/z* 542,13 $(M+1)^+$.

[0413]Exemplo 192: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(7-metanossulfonil-2,7-diaza-spiro [3,5]não-2-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



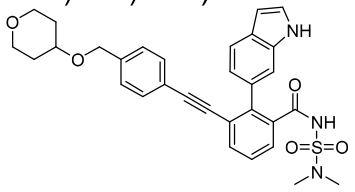
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(7-metanossulfonil-2,7-diaza-spiro [3.5]não-2-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 58. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (td, *J* = 7,62, 1,47 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,21Hz, 1H), 7,37-7,51 (m, 3 H), 7,21-7,37 (m, 2 H), 7,08-7,21 (m, 2 H), 7,04 (dd, *J* = 8,06, 1,61Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4.33 (s, 2 H), 3.94 (s, 4 H), 3.10-3.24 (m, 4 H), 2.80 (s, 3 H), 1.86-2.05 (m, 4 H). MS (ESI) *m/z* 554.16 $(M+1)^+$.

[0414]Exemplo 193: Ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-feniletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-feniletinil]benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,53-7,74 (m, 3 H), 7,30-7,49 (m, 2 H), 7,25 (t, J = 1,6 1 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,35, 1,6 1 Hz, 1H), 6,91 -7,05 (m, 2 H), 6,67-6,77 (m, 2 H), 6,47 (dd, J = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4,45 (tt, J = 8,03, 3,99 Hz, 1H), 3,76-3,97 (m, 2 H), 3,51 (ddd, J = 11,73, 8,65, 3,08 Hz, 2 H), 1,79-2,03 (m, 2 H), 1,61 (dtd, J = 12,94, 8,56, 8,56, 3,96 Hz, 2 H). MS (ESI) *m/z* 438,15 $(M+1)^+$.

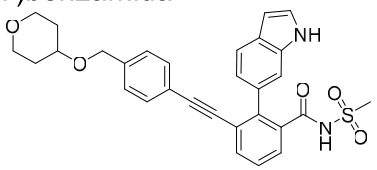
[0415]Exemplo 194: N-(N,N-dimetilsulfamoil)-2-(1H-indol-6-il)-3-((4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)metil)fenil)etinil)benzamida



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-feniletinil]-benzoico (45,1 mg, 0,1 mmol) e dimetilsulfamoilamina (149 mg, 0,14 mmol) foram dissolvido em N,N-

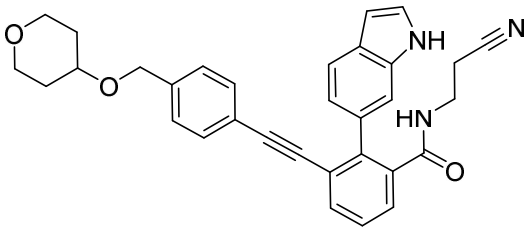
dimetilformamida (1 mL), seguido pela adição de cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,2 eq), 4-dimetilaminopiridina (2 eq) e hidroxibenzotriazol (1,2 eq). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi então evaporado até secagem completa e a mistura reacional foi purificada por HPLC preparativa para se obter o produto como um sólido esbranquiçado com 68% de rendimento. 1 H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,39 (br s, 1H) 7,71-7,86 (m, 3 H) 7,54 (s, 1H) 7,39-7,51 (m, 2 H) 7,20-7,33 (m, 4 H) 7,16 (d, J = 7,92 Hz, 2 H) 7,01 (d, J = 8,2 1 Hz, 2 H) 6,63 (br s, 1H) 4,49 (s, 2 H) 3,88-4,06 (m, 2 H) 3,37-3,61 (m, 3H) 2 0,56 (s, 6H) 1,82-1,99 (m, 2 H) 1,54-1,75 (m, 2 H). MS *m/z* (M+H) 558,2.

[0416]Exemplo 195: 2-(1H-indol-6-il)-N-(metilsulfonil)-3-((4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)metil)-fenil)-etinil)benzamida

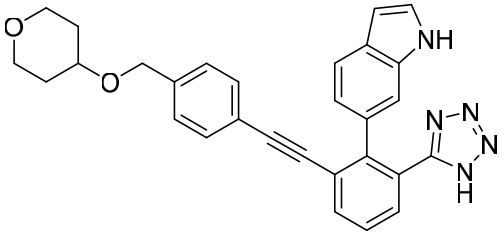


2-(1H-indol-6-il)-N-(metilsulfonil)-3-((4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)metil)-fenil)-etinil)benzamida foi preparada pelo mesmo procedimento do Exemplo 194. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,18 (br s, 1H) 11,34 (br s, 1H) 7,84 (dd, J = 7,48, 1,32 Hz, 1H) 7,68 (d, J = 7,92 Hz, 1H) 7,52-7,64 (m, 3 H) 7,48 (t, J = 2,64 Hz, 1H) 7,29-7,37 (m, 2 H) 7,14-7,27 (m, 3 H) 6,54 (br s, 1H) 4,55 (s, 2 H) 3,85 (dt, J = 11,58, 4,18 Hz, 2 H) 3,58 (tt, J = 8,80, 4,25 Hz, 1H) 3,31-3,45 (m, 2 H) 2 0,95 (s, 3 H) 1,91 (dd, J = 12,90, 3,52 Hz, 2 H) 1,40-1,60 (m, 2 H). MS *m/z* (M+H) 529,2.

[0417]Exemplo 196: 6-[2-[4-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-feniletinil]-6-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol



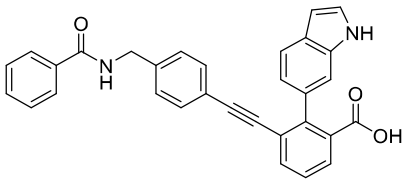
N-(2-cianoetil)-2-(1H-indol-6-il)-3-((4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)metil)fenil)etinil)benzamida: ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-feniletinil]benzoico (451 mg, 1 mmol) e 3-aminopropanonitrila (77 mg, 1,1 mmol) foram dissolvidos em DMF, seguido pela adição do cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,2 eq), N,N-diisopropiletilamina (2 eq) e hidroxibenzotriazol (1,2 eq). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi evaporado e a mistura reacional foi purificada por HPLC preparativa para se obter o produto como um sólido branco com um rendimento de 98%.



6-[2-[4-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-feniletinil]-6-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol: N-(2-cianoetil)-2-(1H-indol-6-il)-3-((4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)metil)fenil)etinil)benzamida (500 mg, 1 mmol), azodicarboxilato de diisopropila (808 mg, 4 mmol), trifenilfosfina (1048 mg, 4 mmol) e trimetilsilil azida (460 mg, 4 mmol) e tetrahidrofurano (5 mL) foram adicionados a um frasco sob nitrogênio. Depois de se agitar durante 24 horas à temperatura ambiente, 4 equivalentes adicionais de azodicarboxilato de diisopropila (808 mg, 4 mmol), trifenilfosfina (1048 mg, 4 mmol) e trimetilsilil azida foram adicionados à mistura reacional e agitados por mais 24 horas. A reação foi concentrada a pressão reduzida por trás de um anteparo. Adicionou-se tetrahidrofurano (5 mL) e hidróxido de sódio aquoso 2M (5 mL) à mistura reacional e a mesma foi agitada durante 4 horas. O tetrahidrofurano foi removido por evaporação. 10 mL de água e 10 mL de éter dietílico foram adicionados e a camada foi separada. A camada aquosa foi lavada com 3 x 2

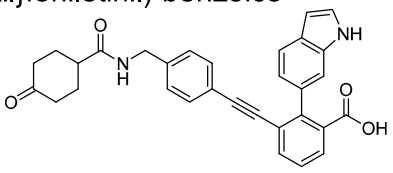
mL de éter dietílico. Adicionou-se cloreto de hidrogênio aquoso 2M (5 mL) à camada aquosa para acidificar a solução. A água foi removida por evaporação e o material resultante foi dissolvido em N,N-dimetilformamida e purificado por meio de HPLC preparativa para se obter o produto como uma espuma branca com um rendimento de 48%. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,71 (s l, 1H) 8,50 (br s, 1H) 8,30 (d, J = 7,92 Hz, 1H) 7,81 (t, J = 8,06 Hz, 2 H) 7,46-7,60 (m, 1H) 7,31-7,38 (m, 2 H) 7,06-7,22 (m, 3 H) 6,93 (d, J = 8,2 1 Hz, 2 H) 6,68 (br s, 1H) 4,48 (s, 2 H) 3,86-4,13 (m, 2 H) 3,31 -3,72 (m, 3H) 1,82-1,98 (m, 2 H) 1,53-1,73 (m, 2 H). MS *m/z* (M+H) 476,2.

[0418]Exemplo 197: Ácido 3-[4-(benzoilamino-metil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico



O ácido 3-[4-(benzoilamino-metil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,75-7,85 (m, 2 H), 7,70 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 7,30-7,60 (m, 6 H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,92 Hz, 2 H), 6,95-7,10 (m, 3 H), 6,48 (d, J = 3,15 Hz, 1H), 4,49 (s, 2 H). MS (ESI) *m/z* 471,49 $(M+1)^+$.

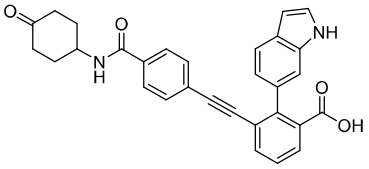
[0419]Exemplo 198: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-{[(4-oxo-ciclo-hexanocarbonil)-amino]-metil}feniletinil)-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-{[(4-oxo-ciclo-hexanocarbonil)-amino]-metil}feniletinil)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, J = 7,62 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,33-7,48 (m, 2 H), 7,26 (t, J = 1,6 1 Hz, 1H), 6,91-7,13 (m, 5 H), 6,48 (d, J = 2,93 Hz, 1H), 4,26 (s, 2 H),

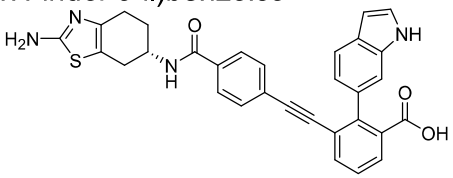
2,18-2,25 (m, 1H), 1,97-2,12 (m, 2 H), 1,54-1,75 (m, 4 H), 1,18-1,44 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 490,86 $(M+H)^+$.

[0420]Exemplo 199: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-oxo-ciclo-hexilcarbamoil)-feniletinil]-benzoico



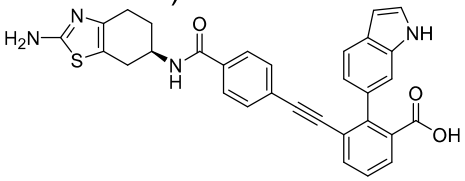
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-oxo-ciclo-hexilcarbamoil)-feniletinil]benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,67-7,82 (m, 2 H), 7,50-7,67 (m, 3 H), 7,36-7,50 (m, 2 H), 7,21-7,31 (m, 1H), 6,94-7,14 (m, 3 H), 6,41-6,56 (m, 1H), 3,80-3,94 (m, 1H), 2,44-2,67 (m, 1H), 2,09-2,44 (m, 2 H), 1.67-2,07 (m, 3H), 1,36-1,67 (m, 2 H). MS (ESI) m /z 477,19 (M + 1) +.

[0421]Exemplo 200: Ácido 3-[4-(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilcarbamoil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)benzoico



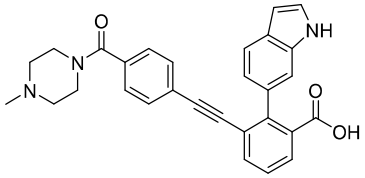
O ácido 3-[4-(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilcarbamoil)-feniletinil]-2-(1H-indol -6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,67-7,82 (m, 2 H), 7,53-7,67 (m, 3 H), 7,37-7,53 (m, 2 H), 7,22-7,33 (m, 1H), 6,98-7,16 (m, 3 H), 6,49 (d, J = 3,2 1 Hz, 1H), 4,18-4,45 (m, 1H), 2,90 (br dd, J = 15,83, 5,28 Hz, 1H), 2,65 (br s, 2H), 2.42-

[0422]Exemplo 201: Ácido 3-[4-(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilcarbamoil)-feniletinil]-2-(1H-indol -6-il)benzoico



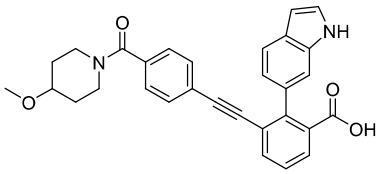
O ácido 3-[4-(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilcarbamoil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,68-7,80 (m, 2 H), 7,54-7,67 (m, 3 H), 7,32-7,50 (m, 2 H), 7,21-7,32 (m, 1H), 6,98-7,15 (m, 3 H), 6,49 (dd, J = 3,22, 0,88 Hz, 1H), 4,26-4,42 (m, 1H), 2,87 (br dd, J = 15,98, 5,13 Hz, 1H), 2,63 (br s, 2 H), 2,51 (br dd, J = 15,83, 8,79 Hz, 1H), 2,02-2,19 (m, 1H), 1,81-2,02 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 533,18 $(M+1)^+$.

[0423]Exemplo 202: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-feniletinil]-benzoico



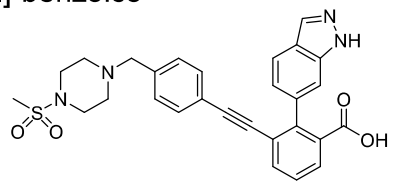
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-feniletinil]benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (dt, J = 7,55, 1,2 1 Hz, 1H), 7,70-7,81 (m, 1H), 7,55-7,70 (m, 1H), 7,37-7,50 (m, 2 H), 7,14-7,26 (m, 4 H), 7,09 (d, J = 7,33 Hz, 2 H), 6,52 (br d, J = 2,93 Hz, 1H), 3,62-3,97 (m, 2 H), 3,41-3,45 (m, 2 H), 2,88-3,26 (m, 4H), 2,80 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 464,28 $(M+1)^+$.

[0424]Exemplo 203: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metoxi-piperidin-1-carbonil)-feniletinil]-benzoico



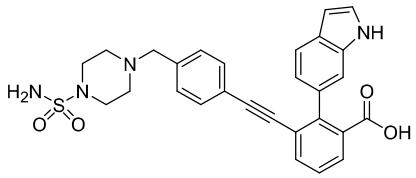
O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metoxi-piperidin-1-carbonil)-feniletinil]benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 1. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (br s, 1H), 7,83-7,98 (m, 1H), 7,77 (dt, J = 7,48, 1,10 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 1 Hz, 1H), 7,33-7,50 (m, 2 H), 7,09-7,23 (m, 4 H), 6,92-7,09 (m, 2 H), 6,58 (ddd, J = 3,22, 2,05, 0,88 Hz, 1H), 3,50-3,41 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,38-2,53 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* 479,4 $(M+1)^+$.

[0425]Exemplo 204: Ácido 2-(1H-indazol-6-il)-3-[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indazol-6-il)-3-[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 (br d, J = 2,05 Hz, 1H), 7,70-7,94 (m, 3 H), 7,37-7,55 (m, 2H), 7,09-7,26 (m, 3 H), 7,04 (d, J = 8,2 1 Hz, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,52-3,67 (m, 4 H), 3,04-3,31 (m, 4 H), 2,87 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 515,2 $(M+1)^+$.

[0426]Exemplo 205: Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-sulfamoil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico



O ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-sulfamoil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico foi preparado pelo mesmo procedimento do Exemplo 145. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (ddd, *J* = 7,62, 6,16, 1,17 Hz, 2 H), 7,58 (d, *J* = 7,92 Hz, 1H), 7,39-7,49 (m, 2 H), 7,26-7,37 (m, 3 H), 7,11-7,17 (m, 2 H), 7,05 (dd, *J* = 8,21, 1,47 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 3,08, 1,03 Hz, 1H), 4,30 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 515,23 $(M+1)^+$.

[0427]Exemplo 206: Inibição da ligação de 5'-biotina-oPL4624 a His-EBNA1 usando a tecnologia Alpha Screen.

[0428]Os ensaios foram realizados utilizando o domínio de ligação ao DNA de EBNA1 (aminoácidos 459-607), que foi marcado com His (His-EBNA1) e o oligonucleotídeo biotinilado autocomplementar (bt) com a sequência 5'-bt-GGGTAGCATATGCTATCTAGATAGCAT-ATGCTACCC-3' (bt-oPL4624; ou 5'-bt-SEQ ID NO: 1). A proteína foi expressa em *E. coli* e purificada de acordo com Barwell, *et al.*, 1995, J Biol Chem. 270: 20556-9). O oligonucleotídeo bt-oPL4624 foi adquirido

da *Integrated DNA Technologies*, Inc (IDT). As *beads*/esferas doadoras e receptoras e as placas de ensaio brancas e opacas de 384 poços da AlphaScreen foram adquiridas da PerkinElmer, Inc.

[0429]Os ensaios continham 15 nM de His-EBNA1, 0,2 nM de bt-oPL4624, 5 µg/mL de esferas doadoras de estreptavidina e esferas receptoras quelantes de níquel AlphaScreen, e uma série de concentrações do composto de teste, variando de 3,2 nM a 100 µM, em um volume total de 40 µL de tampão de ensaio (25 mM de Tris, pH 7,2, 160 mM de NaCl, 1 mM de $MgCl_2$). His-EBNA-1 (30 nM) e bt-oPL4624 (0,4 nM) foram pré-incubados com 10 µg/mL de esferas receptoras quelantes de níquel AlphaScreen, ou 10 µg/mL de esferas doadoras de estreptavidina AlphaScreen, respectivamente, durante 30 minutos à temperatura ambiente no tampão de ensaio. Vinte microlitros da mistura de esferas receptoras/His-EBNA1 e mistura de esferas doadoras/bt-oPL4624 foram transferidos para as placas de ensaio contendo 0,4 µL de diluições em série 1:3 dos compostos de teste previamente preparados em DMSO, em concentrações variando de 0,32 µM a 10 mM. A ligação não específica foi determinada com 5 µg/mL de esferas receptoras AlphaScreen na ausência de His-EBNA1. Após 2 horas de incubação à temperatura ambiente, o sinal de AlphaScreen foi medido no leitor de placas Envision (PerkinElmer, Inc.) a uma excitação de 680 nm e emissão de 570 nm. Os valores de inibição em cada concentração do composto de teste foram determinados definindo-se 100%, como igual aos valores dos dados brutos na ausência de EBNA1, e 0%, como igual aos valores dos dados brutos na presença de EBNA1. Os ajustes de regressão não linear dos valores de inibição para uma equação dose-resposta de um sítio foram realizados usando GraphPad Prism.

[0430]Exemplo 207: Ensaio celular para detecção da inibição de EBNA1 por luciferase

[0431]A inibição *in vivo* de EBNA1 foi determinada para os compostos da descrição por meio de um ensaio celular com o repórter luciferase. A ligação de

EBNA1 à região *Family of Repeat* (FR) é essencial para a infecção latente por EBV e a viabilidade da célula hospedeira, proporcionando, assim, uma leitura baseada em células fisiologicamente significativa. Um derivado de EBNA-1, que é funcionalmente equivalente ao EBNA-1 completo e sem as repetições GGA (90-325), foi clonado em p3xFLAG-*Myc*-CMV™-24 (Sigma-Aldrich Co., LLC) (N803). Para tornar o ensaio mais sensível à redução dos níveis de expressão de EBNA1, o promotor CMV foi retirado e o promotor TK foi inserido a montante de EBNA1. Para aumentar o sinal da luciferase dirigido por EBNA1, o domínio de ativação do herpesvírus VP16 (411-490) foi fundido à extremidade C-terminal de EBNA1 usando os sítios de restrição SacII e BamHI, resultando no plasmídeo pTK-3xFLAG-Myc-EBNA1-VP16AD. O vetor vazio p3xFLAG-Myc-CMV-24 foi usado como um controle. Para criar o plasmídeo com repórter luciferase, a região FR, um *locus* de 21 sítios contíguos de ligação a EBNA1 (7421-8042), foi amplificado por PCR a partir do DNA genômico de EBV e clonado no pGLuc-Basic 2 (New England Biolabs) utilizando os sítios de restrição KpnI e HindIII, resultando no plasmídeo pGLuc2-21xFR.

[0432]Para o ensaio de transfecção transiente, as células HEK293T foram plaqueadas a uma concentração de 4-8 x 10^6 células em uma placa de 10 centímetros em Meio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (Life Technologies Corp.) suplementado com 10% de Soro Fetal Bovino (FBS) (Gemini Bio-Products). Após a incubação durante a noite, a transfecção foi realizada utilizando Lipofectamine 2000 (Life Technologies). 3 µg de pGLuC$_2$-21xFR e 0,6 µg de pTK-3xFLAG-Myc-EBNA-1-VP16AD ou p3xFLAG-*Myc*-CMV-24 (vetor vazio) foram adicionados a 0,5 mL de tampão Optimem (Life Technologies Corp.). Adicionou-se 30 µL de lipofectamina a 0,5 mL de um tampão Optimem separado e incubou-se durante 5 minutos. As misturas de DNA e lipofectamina foram combinadas e incubadas durante 20 minutos à temperatura ambiente e adicionadas, por gotejamento, à placa de 10 cm. As células foram então incubadas durante 6 horas a 37 °C. As células foram coletadas, contadas

e ressuspensas a uma concentração de 2 x 10^5 células/mL e distribuídas utilizando um dispensador MicroFlo (BioTek) em 384 poços da placa de cultura de tecidos (Greiner BioOne), 40 µL (8000 células) por poço. Adicionou-se 160 nL de soluções de compostos da descrição em DMSO em concentrações variando de 50 mM a 976 µM às células (séries de diluição de 2 vezes com 10 pontos, concentração final de 200 µM-390 nM) usando um dispensador *Janus modular Nanohead* (PerkinElmer, Inc.). Os compostos e as células transfectadas foram incubados durante a noite a 37 °C. Gaussia luciferase é secretada no meio. Os 10 µL superiores dos meios celulares dos 384 poços com células HEK293T transfectadas foram transferidos para uma placa de desenvolvimento opaca branca de 384 poços. Adicionou-se 10 µL de substrato a cada poço e incubou-se durante 5 minutos. A bioluminescência foi então medida usando o leitor multiplaca Envision (Perkin Elmer, Inc.). Para normalizar a atividade dos compostos da descrição e filtrar os compostos tóxicos, os 30 µL restantes dos meios celulares (incluindo as células) foram incubados com 6 µL de resazurina, incubados durante 4-6 horas a 37 °C e medidos utilizando o leitor multiplaca Envision. A análise dos dados e as curvas de IC_{50} foram gerados utilizando Prism (GraphPad).

[0433]Exemplo 208: Ensaio de Viabilidade Celular

[0434]Para avaliar ainda mais a eficácia dos inibidores de EBNA1 nas células, foi realizado um teste de citotoxicidade celular. Os inibidores de EBNA1 matam seletivamente as linhagens celulares EBV positivas (Raji, LCL, C666-1) em relação às linhagens celulares EBV negativas (Bjab, DG75, HNE-1). Raji, Bjab e DG75 foram obtidas da *American Type Culture Tissue* (ATCC), C666-1 e HNE-1 foram uma doação de Anne Lee (Universidade de Hong Kong) e a linhagem celular linfoblástica (LCL) foi obtida pela infecção *in vitro* de linfócitos B com a cepa B95.8 de EBV.

[0435]Para realizar este ensaio, 40 µL das diferentes linhagens celulares foram palqueadas a uma concentração de 1x 10^5 células em uma placa de 384 poços transparente (4.000 células/poço). 160 nL do composto, em concentrações variando

de 50 mM a 976 µM, foram adicionados a cada poço (séries de diluição de 2 vezes com 10 pontos, concentração final 200 µM-390 nm) utilizando um dispensador de *Janus Modular Nanohead* (PerkinElmer, Inc.). As células foram incubadas durante 72 horas em uma incubadora a 37 °C com 5% de CO_2 em atmosfera úmida. A viabilidade celular foi inferida usando o indicador de oxidação-redução, a resazurina. Adicionaram-se 8 µL de resazurina a cada poço e após 4 a 6 horas de incubação a 37 °C, o sinal fluorescente foi monitorado usando um comprimento de onda de excitação de 530-560 nm e um comprimento de onda de emissão de 590 nm usando o leitor multiplaca Envision.

[0436]A análise dos dados e as curvas de CC_{50} (concentração de citotoxicidade) foram geradas utilizando o Prism (GraphPad). Um índice de seletividade foi calculado pela determinação da razão entre a CC_{50} da linhagem celular EBV negativa sobre a CC_{50} da linhagem celular EBV positiva.

Tabela 2: Inibição da ligação de 5'-biotina-oPL4624 a His-EBNA1 dos compostos representativos da descrição utilizando a tecnologia Alpha Screen:

Entrada	Composto	Atividade Alpha Screen
1	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-6-iletinil]-benzoico;	++
2	Ácido 3-[3-acetilamino-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
3	Ácido 3-[4-(8-acetil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
4	Ácido 3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
5	Ácido 3-[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++

6	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-benzoico;	+++
7	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-iletinil]-benzoico	++
8	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-benzoico;	+++
9	Ácido 3-{2-[3-(3,3-dimetil-2-oxoazetidin-1-il)fenil]etinil}-2-(1H-pirrol-1-il)benzoico; Ácido 3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+
10	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-iletinil]-benzoico;	++
11	Ácido 3-[1-(3-dimetilamino-propil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+
12	Ácido 3-{1-[2-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-etil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il-etinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
13	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-5-iletinil]-benzoico;	++
14	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-5-iletinil]-benzoico;	++
15	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-indol-6-iletinil]-benzoico;	++
16	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,8]naftiridin-3-iletinil)-benzoico;	+++
17	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-benzoico;	+++
18	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-indol-5-iletinil]-benzoico;	+++

19	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-1H-indol-5-iletinil]-benzoico;	+++
20	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[1-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-benzoico;	+++
21	Ácido 3-[1-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
22	Ácido 3-{1-[2-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-etil]-1H-indol-5-il-etinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
23	Ácido 3-{1-[2-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-etil]-1H-indol-6-il-etinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
24	Ácido 3-{1-[3-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-propil]-1H-indol-5-il-etinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
25	Ácido 3-{1-[3-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-propil]-1H-indol-6-il-etinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
26	Ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-iloximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
27	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-feniletinil]-benzoico;	++
28	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-isopropoximetil-feniletinil)-benzoico;	+++
29	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(1-oxo-hexahidro-1λ^4-tiopiran-4-iloxi)-feniletinil]-benzoico;	++
30	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-6-iletinil)-benzoico;	++
31	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[3-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-6-iletinil]-benzoico;	+++

32	Ácido 3-[3-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilmetil)-1H-indol-6-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
33	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(2-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-6-iletinil)-benzoico;	++
34	Ácido 3-[2-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilmetil)-1H-indol-6-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
35	Ácido 3-[1-(4-etoxi-2-metil-butil)-6-fluor-1H-indol-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
36	Ácido 3-[7-fluor-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-indol-6-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
37	Ácido 3-[1-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-ilmetil)-7-fluor-1H-indol-6-iletinil]-2-(1H-indol-l)-benzoico;	+++
38	Ácido 3-[1-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ^6-tiopiran-4-ilmetil)-6-fluor-1H-indol-5-iletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
39	Ácido 3-(7-fluor-3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-6-iletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
40	Ácido 3-(6-fluor-3-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-5-iletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
41	Ácido 3-((4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	++++
42	Ácido 3-((3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	++++
43	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-(oxazol-5-il)fenil)etinil)benzoico;	+++
44	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-(6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-il)fenil)etinil)benzoico;	+++

45	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((3-metoxi-4-(morfolinometil)fenil)etinil)benzoico;	++
46	Ácido 3-((3-hidroxi-4-(morfolino-4-carbonil)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	++
47	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[3-metoxi-4-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico;	+
48	Ácido 3-((4-((4,4-difluorpiperidin-1-il)metil)-3-metoxifenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	+++
49	Ácido 3-((4-((4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)metil)-3-metoxifenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	
50	Ácido 3-((3-hidroxi-4-(4-morfolinopiperidina-1-carbonil)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	+++
51	Ácido 3-((4-(4,4-difluorpiperidina-1-carbonil)-3-hidroxifenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	+++
52	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenil)etinil)benzoico;	+++
53	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-((1-((trifluormetil)sulfonil)piperidin-4-il)metil)fenil)etinil)benzoico;	+++
54	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((4-((1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)metil)fenil)etinil)benzoico;	+++
55	Ácido 3-((4-((1-acetilpiperidin-4-il)metil)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	+++
56	Ácido 3-((2-acetilisoindolin-5-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	+++
57	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(isopropilsulfonil)isoindolin-5-il)etinil)benzoico;	+++

58	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico;	++
59	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico;	++
60	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico;	++
61	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico;	++
62	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico;	++
63	Ácido 3-((2-((1-acetilpirrolidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	++
64	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico;	++
65	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico;	++
66	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(3-(metilsulfonamido) benzil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico;	+++
67	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(3-(metilsulfonamido) benzil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico;	+++
68	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)isoindolin-5-il)etinil)benzoico;	+++
69	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)isoindolin-5-il)etinil)benzoico;	+++
70	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metil)isoindolin-5-il)etinil)benzoico;	+++

71	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)metil)isoindolin-5-il)etinil)benzoico;	++
72	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)isoindolin-5-il)etinil)benzoico;	++
73	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico;	+++
74	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(isopropilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoico;	+++
75	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-propionil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)etinil)benzoic;	++
76	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico;	+++
77	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-(isopropilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico;	+++
78	Ácido 3-((2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	+++
79	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-((2-propionil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)etinil)benzoico;	+++
80	Ácido 3-[4-(4-ciano-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
81	Ácido 3-[4-(3-ciano-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
82	Ácido 3-[4-(3-carbamoil-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
83	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-trifluormetil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico;	+++

84	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-trifluormetil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico;	+++
85	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metoxi-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico;	+++
86	Ácido 3-[4-(4-carbamoil-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
87	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-metoxi-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico;	+++
88	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-fenoximetil-feniletinil)-benzoico;	+++
89	Ácido 3-[4-(2-fluor-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
90	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(piridin-3-iloximetil)-feniletinil]-benzoico;	+++
91	Ácido 3-[4-(3-cloro-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
92	Ácido 3-[4-(3,4-dicloro-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
93	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2-trifluormetil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico;	+++
94	Ácido 3-[4-(2-ciano-fenoximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
95	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metanossulfonil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico;	+++
96	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(pirimidin-5-iloximetil)-feniletinil]-benzoico;	+++
97	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2-metanossulfonil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico;	+++

98	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-metanossulfonil-fenoximetil)-feniletinil]-benzoico;	+++
99	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[3-(3-metanossulfonamidofenil)fenil]etinil}benzoico;	+++
100	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[6-(oxan-4-iloxi)piridin-3-il]etinil}benzoico;	+++
101	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[2-(propilcarbamoil)-1H-indol-6-il]etinil}benzoico;	+++
102	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilmetil)fenil]etinil}benzoico;	+++
103	Ácido 3-{2-[3-ciano-4-(oxan-4-iloxi)fenil]etinil}-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	+++
104	Ácido 3-[2-(3-{[4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il]metil}fenil)etinil]-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	++
105	Ácido 3-(2-{4-[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]fenil}etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	+++
106	Ácido 3-{2-[3-(5-amino-1H-pirazol-3-il)fenil]etinil}-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	+++
107	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[3-(1,3-oxazol-5-il)fenil]etinil}benzoico;	+++
108	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{2-[4-(oxano-4-carbonil)fenil]etinil}benzoico;	+++
109	Ácido 2-(7-fluor-1H-indol-6-il)-3-feniletinil-benzoico;	++
110	Ácido 2-benzotiazol-6-il-3-feniletinil-benzoico;	++
111	Ácido 2-benzotiazol-5-il-3-feniletinil-benzoico;	++
112	Ácido 2-(2-metil-benzotiazol-5-il)-3-feniletinil-benzoico;	++
113	Ácido 2-(5-fluor-1H-indol-6-il)-3-feniletinil-benzoico;	+++

114	Ácido 2-(6-fluor-1H-indol-5-il)-3-feniletinil-benzoico;	++
115	Ácido 2-[1,8]naftiridin-3-il-3-feniletinil-benzoico;	+
116	Ácido 2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)-3-feniletinil-benzoico;	++
117	Ácido 2-[1,8]naftiridin-2-il-3-feniletinil-benzoico;	++
118	Ácido 3-feniletinil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il)-benzoico;	+
119	Ácido 2-(4-metoxi-1H-indol-6-il)-3-(2-feniletinil)-benzoico;	+++
120	Ácido 3-(2-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
121	Ácido 3-(2-(4-(2-aminotiazol-4-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
122	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(3-sulfamoil-feniletinil)-benzoico;	++
123	Ácido 3-(4-amino-3-sulfamoil-feniletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
124	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(spiro[2H-1-benzopiran-2,1'-4-piperidina-1-t-butilcarboxilato]-4(3H)-ona)etinil)benzoico;	+++
125	Ácido 3-(2-(3-(2-aminotiazol-4-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
126	Ácido 3-(2-(4-(5-(metoxicarbonil)-2-aminotiazol-4-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++++
127	Ácido 3-(2-(4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
128	Ácido 3-(2-(4-(3-amino-1H-pirazol-5-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
129	Ácido 2-amino-4-{4-[3-carboxi-2-(1H-indol-6-il)-feniletinil]-fenil}-tiazol-5-carboxílico;	++++

130	Ácido 3-(2-(4-(2-amino-oxazol-5-il)fenil)etinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
131	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2-metanossulfonilamino-tiazol-4-il)-feniletinil]-benzoico;	++++
132	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[3-(2-metanossulfonilamino-tiazol-4-il)-feniletinil]-benzoico;	++++
133	Ácido 3-(2-(1,4-diidro-2-((4-metoxipiperidin-1-il)metil)-4-oxoquinazolin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	++
134	Ácido 3-(2-(1,4-diidro-2-((4-tiomorfolina-1,1dióxido-1-il)metil)-4-oxoquinazolin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	+++
135	Ácido 3-(2-(2-(trifluormetil)-3,4-diidro-4-oxoquinazolin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	+++
136	Ácido 3-(2-(3,4-diidro-3-(2-metoxietil)-4-oxopirido[2,3-d]pirimidin-6-il)etinil)-2-(1H-indol-6-il)benzoico;	+++
137	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[3-(2-metoxi-6-metil-fenilcarbamoil)-feniletinil]-benzoico;	+++
138	Ácido 3-{3-[4-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
139	Ácido 3-feniletinil-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico;	++++
140	Ácido 3-(4-fluor-feniletinil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico;	++
141	Ácido 3-(4-metoxi-feniletinil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico;	++
142	Ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-feniletinil]-benzoico;	++

143	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etoxi]-feniletinil}-benzoico;	+++
144	Ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1-tiopiran-4-iloxi)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
145	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-morfolin-4-ilmetil-feniletinil)-benzoico;	+++
146	Ácido 3-[4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
147	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico;	++
148	Ácido 3-[4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
149	Ácido 3-(4-{[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil}-feniletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
150	Ácido 3-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperidin-1-ilmetil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
151	Ácido 3-[4-(4-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
152	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico;	+++
153	Ácido 3-[4-(3-hidroxi-azetidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
154	Ácido 3-[4-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
155	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico;	++

156	Ácido 3-(4-dimetilaminometil-feniletinil)-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
157	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-feniletinil)-benzoico;	++
158	Ácido 3-[4-(4,4-difluor-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
159	Ácido 3-[4-(3,3-difluor-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
160	Ácido 3-[4-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
161	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico;	++
162	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-trifluormetil-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico;	+++
163	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(3-metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico;	++
164	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico;	++
165	Ácido 3-[4-(4-ciclohexil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
166	Ácido 3-[4-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
167	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-piperazin-1-ilmetil-feniletinil)-benzoico;	++
168	Ácido 3-[4-(4-benzenossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++

169	Ácido 3-{4-[(1,1-dioxo-hexahidro-1-tiopiran-4-ilamino)-metil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
170	Ácido 3-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
171	Ácido 3-[4-(4-dimetilcarbamoil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
172	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-ilmetil)-feniletinil]-benzoico;	+++
173	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-tiazol-2-il-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico;	+++
174	Ácido 3-{4-[(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilamino)-metil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
175	Ácido 3-{4-[(2-Amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilamino)-metil]-feniletinil}-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
176	Ácido 3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico;	++
177	Ácido 3-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico;	+
178	Ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-[4-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico;	++
179	Ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico;	++
180	Ácido 3-[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-benzoico;	+++
181	Ácido 3-[4-(4,4-difluor-piperidin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-5-il)-benzoico;	+++

182	Ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico;	+++
183	Ácido 3-[4-(4-etanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
184	Ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1-tiopiran-4-iloxi)-feniletinil]-2-(1H-indol-5-il)-benzoico;	+++
185	Ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-iloxi)-feniletinil]-2-(1H-indazol-6-il)-benzoico;	++
186	Ácido 3-[2-fluor-4-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
187	Ácido 3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1-tiopiran-4-iloximetil)-2-fluor-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
188	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(2-metanossulfonil-2,7-diaza-spiro[3.5]não-7-ilmetil)-feniletinil]-benzoico;	++
189	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(5-metanossulfonil-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-ilmetil)-feniletinil]-benzoico;	++
190	Ácido 3-[4-(4-ciclopropanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	++
191	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-{4-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-feniletinil}-benzoico;	+++
192	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(7-metanossulfonil-2,7-diaza-spiro[3.5]não-2-ilmetil)-feniletinil]-benzoico;	++
193	Ácido 2-(1H-indol-5-il)-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-feniletinil]-benzoico;	+++
194	N-(N,N-dimetilsulfamoil)-2-(1H-indol-6-il)-3-((4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)metil)fenil)etinil)benzamida;	+++

195	2-(1H-indol-6-il)-N-(metilsulfonil)-3-((4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)metil)fenil)etinil)benzamida;	++
196	6-[2-[4-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-feniletinil]-6-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-1H-indol;	+++
197	Ácido 3-[4-(benzoilamino-metil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
198	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-(4-{[(4-oxo-ciclohexanocarbonil)-amino]-metil}-feniletinil)-benzoico;	++++
199	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-oxo-ciclohexilcarbamoil)-feniletinil]-benzoico;	++++
200	Ácido 3-[4-(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilcarbamoil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
201	Ácido 3-[4-(2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilcarbamoil)-feniletinil]-2-(1H-indol-6-il)-benzoico;	+++
202	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-feniletinil]-benzoico;	++
203	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-metoxi-piperidina-1-carbonil)-feniletinil]-benzoico;	+++
204	Ácido 2-(1H-Indazol-6-il)-3-[4-(4-metanossulfonil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico; e	++
205	Ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(4-sulfamoil-piperazin-1-ilmetil)-feniletinil]-benzoico	+++

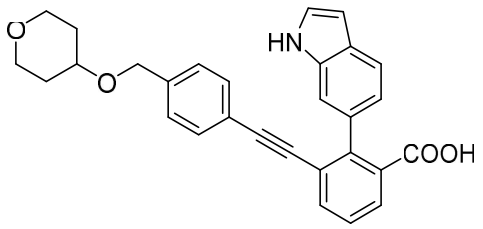
Atividade Alpha Screen: IC_{50} <1 μM = ++++; 1 μM <IC_{50} <10 μM = +++; 10 μM <IC_{50} <100 μM = ++; 100 μM <IC_{50} <1 mM = +.

[0437]As divulgações de cada patente, pedido de patente e publicação aqui citadas são incorporadas aqui por referência na sua totalidade.

[0438]Embora a invenção tenha sido descrita com referência a formas de realização específicas, é evidente que outras formas de realização e variações desta invenção podem ser concebidas pelos técnicos no assunto sem se afastarem do verdadeiro espírito e escopo da invenção. As reivindicações anexas devem ser interpretadas como incluindo todas essas formas de realização e variações equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que é ácido 2-(1H-indol-6-il)-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloximetil)-feniletinil]-benzóico:



,

ou um sal do mesmo.

2. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto como definido na reivindicação 1, e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável, opcionalmente compreendendo pelo menos um agente antiviral e/ou anticancerígeno adicional.

3. Uso do composto como definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar e/ou prevenir uma doença ou distúrbio provocado pela atividade de EBNA1 em um indivíduo, em que a doença ou distúrbio é pelo menos um selecionado a partir do grupo consistindo em mononucleose infecciosa, síndrome da fadiga crônica, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide.

4. Uso do composto como definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar e/ou prevenir uma doença ou distúrbio provocado pela atividade de EBNA1 em um indivíduo, em que a doença ou distúrbio é pelo menos um câncer selecionado a partir do grupo consistindo em linfoma anaplásico de células grandes, linfoma angioimunoblástico de células T, linfoma hepatoesplênico de células T, linfoma de células B, linfoma de Burkitt, reticuloendoteliose, reticulose, microglioma, linfoma difuso de grandes células B, linfoma extranodal de células T/NK, linfoma angiocêntrico, linfoma folicular, linfoma imunoblástico, linfoma do tecido linfático associado à mucosa,

leucemia linfocítica crônica de células B, linfoma de células do manto, linfoma mediastinal de grandes células B, linfoma linfoplasmocítico, linfoma de células B da zona marginal nodal, linfoma esplênico de zona marginal, linfoma intravascular de grandes células B, linfoma primário de efusão, granulomatose linfomatoide, linfadenopatia angioimunoblástica, leiomiossarcomas, doença linfoproliferativa ligada ao X, linfoma de Hodgkin e câncer de mama.

5. Uso do composto como definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar e/ou prevenir uma doença ou distúrbio provocado pela atividade de EBNA1 em um indivíduo, em que a doença ou distúrbio é carcinoma nasofaríngeo.

6. Uso do composto como definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar e/ou prevenir uma doença ou distúrbio provocado pela atividade de EBNA1 em um indivíduo, em que a doença ou distúrbio é carcinoma gástrico.

7. Uso do composto como definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar e/ou prevenir uma doença ou distúrbio provocado pela atividade de EBNA1 em um indivíduo, em que a doença ou distúrbio é linfoma não-Hodgkin.

8. Uso do composto como definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar e/ou prevenir uma doença ou distúrbio provocado pela atividade de EBNA1 em um indivíduo, em que a doença ou distúrbio é um distúrbio linfoproliferativo pós-transplante.

9. Uso do composto como definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar/ou prevenir a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e/ou uma doença ou distúrbio associado à infecção pelo EBV em um indivíduo.

10. Uso do composto como definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para tratar/ou prevenir infecção viral lítica e/ou latente do EBV em um indivíduo.

11. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição farmacêutica é formulada para ser administrada ao indivíduo por pelo menos uma via selecionada a partir do grupo consistindo em via oral, nasal, inalação, tópica, bucal, retal, pleural, peritoneal, vaginal, intramuscular, subcutânea, transdérmica, epidural, intratraqueal, ótica, intraocular, intratecal e intravenosa.