

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

(21) **PI0612542-5 A2**

(22) Data de Depósito: 31/05/2006
(43) Data da Publicação: 23/11/2010
(RPI 2081)



★ B R P I 0 6 1 2 5 4 2 A 2 ★

(51) *Int.Cl.:*
C07D 209/18
A61K 31/405
A61P 35/00

(54) Título: **DERIVADOS DE INDOL COM ATIVIDADE ANTITUMORAL**

(30) Prioridade Unionista: 10/06/2005 EP 05012562.4

(73) Titular(es): SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE
RIUNITE S.P.A

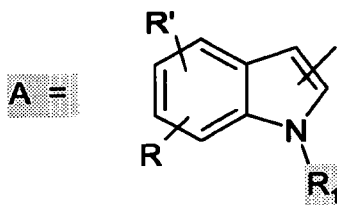
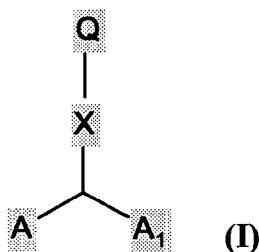
(72) Inventor(es): CLAUDIO PISANO, FRANCO ZUNINO,
GIANFRANCO BATTISTUZZI, GIUSEPPE GIANNINI, LOREDANA
VESCI, MARIA DI MARZO, MAURO MARZI

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006062798 de 31/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/131484de 14/12/2006

(57) Resumo: DERIVADOS DE INDOL COM ATIVIDADE ANTITUMORAL. A presente invenção refere-se a derivados de indol de fórmula (I + A) inserir fórmulas com atividade antitumoral e quimiossensibilizante. Também são descritas composições farmacêuticas contendo os compostos acima mencionados, para o tratamento de tumores.





PI0612542-5

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE INDOL COM ATIVIDADE ANTITUMORAL".

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a derivados de indol com atividade antitumoral, assim como às composições farmacêuticas contendo os compostos acima mencionados, para o tratamento de tumores.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A terapia de tumores estão sendo atualmente conseguida por intervenção cirúrgica, tratamento com radiação e quimioterapia. As desvantagens desta última são principalmente devidas à toxicidade dos fármacos citotóxicos, que normalmente não se limita às células cancerosas, e à resistência adquirida das células cancerosas a alguns dos fármacos mais amplamente usados, o que reduz a eficácia a longo prazo da terapia.

A eliminação do tumor primário por cirurgia nem sempre é possível e, em qualquer caso, não impede que os tumores mais metastatizantes, como, por exemplo, câncer de mama ou melanoma, invadam outros órgãos alvo.

Tornou-se evidente que é improvável que a terapia de tumores metastatizantes ocasione uma cura completa do paciente; conseqüentemente, o tratamento com fármacos citotóxicos é atualmente visto como um método paliativo e de prolongamento da vida, em vez de um método curativo. Um tratamento crônico com um fármaco com baixa toxicidade seria preferível, voltado, ao mesmo tempo, para o controle da progressão da doença.

Durante os últimos anos, o desenvolvimento de fármacos para câncer se deslocou dos quimioterápicos citotóxicos convencionais para uma abordagem voltada mais para a base do mecanismo com a finalidade comum de interromper o crescimento do tumor. O rápido progresso na pesquisa da cromatina e a compreensão do controle epigenético forneceram uma pletora de alvos em potencial para intervenção no câncer.

Histona desacetilases (HDACs) foram amplamente implicadas no crescimento e controle transcricional, e a inibição da atividade de HDAC usando moléculas pequenas causa apoptose em células tumorais. Inibidores da histona desacetilase são agora conhecidos como
5 potentes indutores da interrupção do crescimento, diferenciação ou morte celular apoptótica em várias células transformadas em cultura e em animais portadores de tumores (Marks, P.A., Current Opinions in Oncology, 2001, Nov. 13 (6): 477-83; Marks, P., Nat. Rev. Cancer 2001 Dec.1 (3):194-202).

10 Por outro lado, conforme anteriormente antecipado, outro aspecto muito importante e agudamente percebido da terapia oncológica é o surgimento de resistência ao fármaco usado pelas células tumorais tratadas. As células que desenvolvem resistência a um fármaco são freqüentemente capazes de resistir aos efeitos de muitos outros
15 fármacos antitumorais, mesmo que esses não sejam relacionados quimicamente ou ajam com diferentes mecanismos de ação (Annu. Rev. Med 1991,42: 277-286; Drugs of the Future 1997,22: 653-660).

Inúmeros tumores, como, por exemplo, tumores do córtex adrenal, cólon, rins e jejuno e carcinoma de fígado manifestam resis-
20 tência a fármacos logo no início do tratamento com fármacos antitumorais (Barrows, L. R. Antineoplastic and Immunoactive Drugs, 1995 ; 75; 1236-1262).

Em outros casos, as células tumorais adquirem resistência de maneira similar à da resistência bacteriana a antibióticos. Esse tipo
25 de resistência tem alterações genéticas ou epigenéticas; essas alterações permitem que as células filhas proliferem em um meio no qual o agente antitumoral esteja presente.

Qualquer que seja a causa de resistência, leva à ineficácia do tratamento antineoplásico a longo prazo.

30 O pedido de patente WO99/00381 descreve derivados de bis-indol com atividade antimetastática.

O pedido de patente WO02/36561, depositado no nome do

requerente, descreve compostos bis-heterocíclicos utilizáveis como agentes antitumorais.

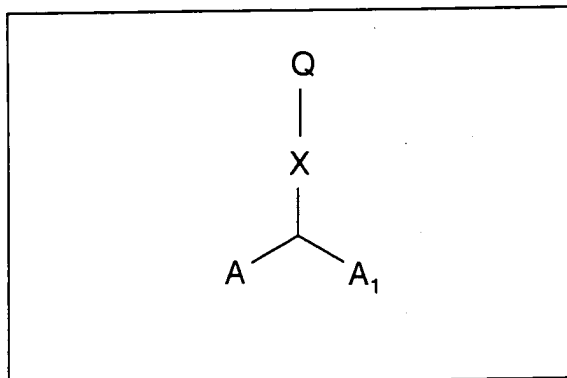
Em conclusão, no campo da oncologia, há uma necessidade fortemente percebida de novos compostos dotados de atividade antitumoral e/ou quimiossensibilizante, isto é, compostos que sejam ativos contra tumores resistentes a fármacos e/ou capazes de tornar fármacos antitumorais conhecidos ativos contra tumores contra os quais eles eram ineficazes devido ao surgimento das condições acima mencionadas de resistência ao fármaco.

10 DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Descobriu-se que uma classe de derivados de indol possui os requisitos essenciais para essa atividade antitumoral, antimetastática e quimiossensibilizante.

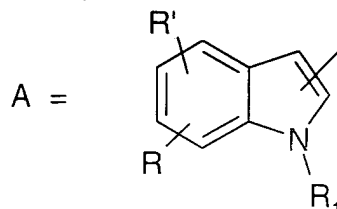
Os compostos da presente invenção se mostraram mais potentes do que os compostos homólogos descritos no pedido de patente WO02/36561, para inibir a proliferação de células de leucemia pró-mielocítica NB4 (veja os resultados apresentados na tabela 1 e na tabela 2 na seção de exemplos). Esses resultados antiproliferativos surpreendentes revelou para essa nova classe de compostos uma potencialidade anticâncer para o tratamento de pacientes com câncer resistente às terapias atualmente usadas.

Conseqüentemente, o principal objeto da presente invenção são os compostos de indol de fórmula (I) abaixo, que são agentes utilizáveis como agentes antitumorais, antimetastáticos e quimiossensibilizantes.



(I)

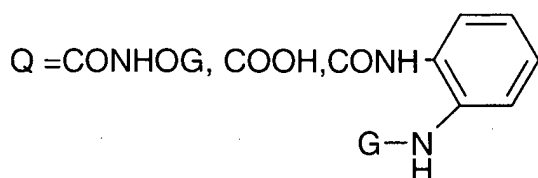
em que



A_1 é H ou A, em que R, R' e R_1 são iguais para ambos
5 os anéis indol;

X é um (C_2 - C_{10}) alquilenos saturado ou insaturado (alcenileno ou alcinileno), linear ou ramificado, opcionalmente substituído com OH, ou uma (C_6 - C_{12}) arila, (C_3 - C_{10}) heteroarila contendo pelo menos um heteroátomo selecionado de N, O ou S, em que, nos grupos cíclicos, pelo menos um dos $-CH-$ é opcionalmente substituído com C-halogênio ou C-(C_1 - C_3) alquila;

$Q = SH, COCONR_2R_3, COCF_3,$



em que:

15 G é H ou uma glicosila;

R_2, R_3 são iguais ou diferentes e são H ou uma (C_1 - C_4) alquila;

R_1 é selecionado do grupo que consiste em H, (C_1 - C_4) alquila, (C_6 - C_{12}) arila, (C_6 - C_{12}) aril-(C_1 - C_4) alquilenos, (C_1 - C_4) alcenoíla e
20 (C_1 - C_4)-alquil-(C_6 - C_{10})-arileno;

R e R', iguais ou diferentes, são selecionados do grupo que consiste em:

H;

(C_1 - C_{10}) alquila saturada ou insaturada, linear ou ramificada,
25 opcionalmente substituída com uma (C_3 - C_{10}) heteroarila ou (C_3 - C_{10}) heterociclil-(C_1 - C_4) alquilenos, em que o heterociclo contém pelo menos um heteroátomo selecionado de N, O ou S, ou com um grupo -

NR_5R_6 , em que R_5 , R_6 são iguais ou diferentes e são H, (C_1-C_4) alquila linear ou ramificada, (C_1-C_4) -alcanoíla;

OR_4 , em que $R_4 = H$, (C_1-C_4) alquila, mesila, tosila, (C_1-C_4) alcanoíla, glicosila;

5 halogênio, azida, nitro, nitrila e NR_5R_6 .

A presente invenção também compreende tautômeros, isômeros geométricos, formas opticamente ativas, como enantiômeros, diastereômeros e formas de racemato, assim como sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I).

10 Sais farmaceuticamente aceitáveis preferidos da fórmula (I) são sais de adição de ácido formados com ácidos farmaceuticamente aceitáveis, como os sais cloridrato, bromidrato, sulfato ou bissulfato, fosfato ou hidrogênio fosfato, acetato, benzoato, succinato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartarato, gluconato, metanossulfonato, benzenossulfonato e para-toluenossulfonato.

Dentro do âmbito da presente invenção, exemplos de grupo (C_1-C_4) alquila linear ou ramificada são entendidos como incluindo metila, etila, propila e butila e seus possíveis isômeros, como, por exemplo, isopropila, isobutila e terc-butila.

20 O termo "alquilenos" refere-se a um radical hidrocarboneto divalente de cadeia linear ou ramificada. Exemplos de "alquilenos", conforme aqui usado, incluem, mas não se limitam a, metileno, etileno, propano-1,3-diila, propano-1,2-diila e similares.

25 Exemplos de grupos (C_6-C_{12}) arila ou (C_6-C_{12}) aril - (C_1-C_4) alquila são fenila, 1- ou 2-naftila, antracenila, benzila, 2-feniletil 1-feniletila, 3-fenilpropila, 2-antracenilpropila, 1-antracenilpropila, naftilmetila, 2-naftiletila, 1-naftiletila, 3-naftilpropila, 2-naftilpropila, 1-naftilpropila.

30 Conforme aqui usado, o termo " (C_3-C_6) heterociclo" ou o termo " (C_3-C_6) heterocíclica" refere-se a um anel não aromático de três a seis elementos monovalente contendo uma ou mais substituições heteroatômicas, independentemente selecionadas de S, O, ou N e com zero a cinco graus de insaturação. Exemplos de "heterocíclico", con-

forme aqui usado, incluem, mas não se limitam a, tetraidrofurila, pirani-
ia, 1,4-dioxaniila, 1,3-dioxaniila, piperidiniila, pirroliidiniila, tetraidrotiopiraniila,
tetraidrotiofenila, e similares.

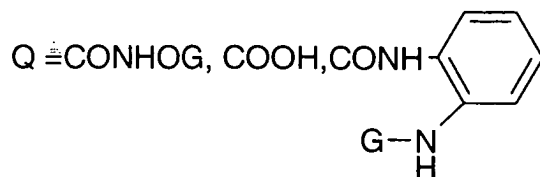
Conforme aqui usado, o termo "(C₃-C₆) heterociclileno" refe-
5 re-se a um radical anel heterocíclico não aromático de três a seis e-
lementos divalente contendo um ou mais heteroátomos independente-
mente selecionados de S, O, ou N e com zero a cinco graus de in-
saturação. Exemplos de "heterociclileno", conforme aqui usado, incluem,
mas não se limitam a, tetraidrofurano-2,5-diila, piran-2,4-diila, 1,4-
10 dioxano-2,3-diila, 1,3-dioxano-2,4-diila, piperidina-2,4-diila, piperidina-1,4-
diila, pirrolidina-1,3-diila, e outros.

O que se entende por halogênio é flúor, cloro, bromo e
iodo.

Exemplos do resíduo glicosila são 6-D-galactosila e 6-D-
15 glucosila.

De acordo com modalidades independentemente preferidas
da invenção, X é um (C₂-C₁₀) alquilenos saturado ou insaturado (alceni-
leno ou alcinileno) linear;

A₁ é A;



20

G, R₁, R₂ e R₃ são H;

e R e R' são iguais ou diferentes e são H, (C₁-C₁₀) alquila
linear, opcionalmente substituída com uma (C₃-C₁₂) heteroarila contendo
pelo menos um heteroátomo selecionado de N, O ou S, ou com um
25 grupo -NR₅R₆ ou

OR₄, em que R₄ é (C₁-C₄) alquila.

Os seguintes são alguns dos compostos mais preferidos de
acordo com a invenção:

3-[4-[bis-(1H-indol-3-il)-metil]-fenil]-N-hidróxi-acrilamida
30 (ST2887),

- hidroxiamida de ácido 5,5-bis-(1H-indol-3-il)-pentanóico (ST2743),
- hidroxiamida de ácido 6,6-bis-(1H-indol-3-il)-hexanóico (ST2754),
- 5 hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(1H-indol-3-il)-heptanóico (ST2741),
- hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(4-flúor-1H-indol-3-il)-heptanóico (ST3052),
- hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(5-metil-1H-indol-3-il)-heptanóico (ST3044),
- 10 hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(7-etil-1H-indol-3-il)-heptanóico (ST3126),
- hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(7-metóxi-1H-indol-3-il)-heptanóico (ST3043),
- 15 hidroxiamida de ácido 8,8-bis-(1H-indol-3-il)-octanóico (ST2889),
- N-hidróxi-4,4-bis-(1H-indol-3-il)-butiramida (ST2408),
- N-hidróxi-6-(1H-indol-3-il)-hexanamida (ST2995),
- hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(5-morfolin-4-ilmetil-3H-indol-3-il)-heptanóico (ST3307),
- 20 hidroxiamida de ácido 7-(1H-indol-3-il)-7-(1H-indol-2-il)-heptanóico (ST3292), e
- ácido 7,7-bis-(1H-indol-3-il)-heptanóico (ST3127).

Os resultados experimentais obtidos (relatados na seção intitulada "Exemplos") mostram que os compostos de fórmula (I), tanto isoladamente, quanto em combinação com outros fármacos antitumorais conhecidos, são agentes úteis para o tratamento de tumores.

Um objeto adicional da invenção aqui descrita são compostos com a fórmula genérica (I) e seu uso no campo médico.

30 Um objeto adicional da invenção aqui descrita é uma composição farmacêutica contendo como ingrediente ativo um composto de fórmula (I) e pelo menos um excipiente e/ou diluente farmacêuticamen-

te aceitável.

Um objeto adicional da invenção aqui descrita são compostos com a fórmula genérica (I) e um processo para sua preparação.

Um objeto adicional da invenção aqui descrita é uma composição farmacêutica contendo como ingrediente ativo um composto de fórmula (I), para o tratamento de uma patologia tumoral, em que o tumor é selecionado do grupo que consiste em sarcoma, carcinoma, carcinóide, tumor ósseo, tumor neuroendócrino, leucemia linfóide, leucemia pró-mielocítica aguda, leucemia mielóide, leucemia monocítica, leucemia megacarioblástica e doença de Hodgkin.

Um objeto adicional da invenção aqui descrita é uma composição farmacêutica contendo como ingrediente ativo um composto Formula (I), para o tratamento de uma patologia tumoral, em que o tumor tenha mostrado resistência medicamentosa aos antibióticos anteriormente usados para seu tratamento, em que o dito composto de fórmula (I) exerce um efeito quimiossensibilizante sobre o dito tumor resistente a fármaco.

Um objeto adicional da invenção aqui descrita é uma composição farmacêutica contendo como ingrediente ativo um composto de fórmula (I), em combinação com um ou mais agentes antitumorais conhecidos, em que o composto antitumoral é selecionado do grupo que consiste em agentes de alquilação, inibidores da topoisomerase, agentes antitubulina, compostos de intercalação, antimetabólitos, produtos naturais como alcalóides da vinca, epipodofilotoxinas, antibióticos, enzimas, taxanos e compostos de citodiferenciação. Dentre os agentes antitumorais de citodiferenciação, o preferido é ácido retinóico todo trans.

Outro objeto da presente invenção é um processo para a preparação das composições farmacêuticas, conforme acima explicadas, compreendendo a mistura do(s) composto(s) de fórmula (I) com o(s) excipiente(s) e/ou diluente(s) adequado(s).

Um objeto adicional da invenção aqui descrita é o uso de

um composto de fórmula (I) para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma patologia tumoral.

Um objeto adicional da invenção aqui descrita é o uso de um composto de fórmula (I) para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma patologia tumoral, em que o tumor tenha mostrado resistência aos fármacos antitumorais anteriormente usados para seu tratamento, em que o dito composto de fórmula (I) exerce um efeito quimiossensibilizante sobre o dito tumor resistente ao fármaco.

Um objeto adicional da invenção aqui descrita é o uso de um composto de fórmula (I), em combinação com um ou mais agentes antitumorais conhecidos, para a preparação de um medicamento para o tratamento de patologias tumorais.

Um objeto adicional da invenção aqui descrita é o uso de um composto de fórmula (I) em combinação com ácido retinóico todo trans para a preparação de um medicamento para o tratamento de leucemia pró-mielocítica aguda.

Outro objeto da invenção é um método de tratamento de um mamífero que sofra de uma patologia tumoral, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz do(s) composto(s) de fórmula (I).

"Quantidade terapeuticamente eficaz" é uma quantidade eficaz para atingir o resultado de medicamento desejável no sujeito tratado. As composições farmacêuticas podem conter veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados, veículos biologicamente compatíveis adequados para administração a um animal (por exemplo, salina fisiológica) e eventualmente compreender auxiliares (como excipientes, estabilizadores ou diluentes) que facilitem o processamento dos compostos ativos em preparações que possam ser usadas farmacêuticamente.

As composições farmacêuticas podem ser formuladas de qualquer maneira aceitável para atender às necessidades do modo de administração. O uso de biomateriais e outros polímeros para distribui-

ção de fármacos, assim como as diferentes técnicas e modelos para validar um modo de administração específico, são descritos na literatura.

5 Modificações dos compostos da invenção para melhorar a penetração da barreira hêmato-encefálica também seriam úteis.

Qualquer modo de administração aceito pode ser usado e determinado por aqueles versados na técnica. Por exemplo, a administração pode ser por várias vias parenterais, como as vias subcutânea, intravenosa, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, 10 transdérmica, oral ou bucal.

A administração parenteral pode ser por injeção de bolus ou por perfusão gradual com o tempo. Preparações para administração parenteral incluem soluções, suspensões e emulsões aquosas ou não aquosas estéreis, que podem conter agentes auxiliares ou excipientes 15 conhecidos na técnica, e podem ser preparadas por métodos de rotina. Além disso, pode-se administrar a suspensão dos compostos ativos como suspensões para injeção oleosa apropriadas. Solventes ou veículos lipofílicos adequados incluem óleos graxos, por exemplo, óleo de gergelim, ou ésteres de ácidos graxos sintéticos, por exemplo, óleo 20 de gergelim, ou ésteres de ácidos graxos sintéticos, por exemplo, etileoleato ou triglicerídeos.

Suspensões para injeção aquosas que podem conter substâncias que aumentem a viscosidade da suspensão incluem, por exemplo, carboximetil celulose sódica, sorbitol e/ou dextrano. Opcional- 25 mente, a suspensão também pode conter estabilizadores.

Composições farmacêuticas incluem soluções adequadas para administração por injeção e contêm de cerca de 0,01 a 99 por cento, de preferência de cerca de 20 a 75 por cento de composto ativo juntamente com o excipiente. Composições que podem ser admi- 30 nistradas por via retal incluem supositórios.

Deve-se entender que a dosagem administrada dependerá da idade, sexo, saúde e peso do recipiente, do tipo de tratamento

concomitante, caso haja, da freqüência do tratamento e da natureza do efeito desejado. A dosagem será ajustada ao sujeito individual, conforme é entendido e determinável por aqueles versados na técnica. A dose total requerida para cada tratamento pode ser administrada por

5 múltiplas doses ou em uma dose única. A composição farmacêutica da presente invenção pode ser administrada isoladamente ou juntamente com outras terapias dirigidas ao estado ou dirigidas a outros sintomas do estado. Normalmente, a dosagem diária de ingrediente ativo está compreendida entre 0,01 e 100 miligramas por quilograma

10 de peso corporal.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados ao paciente por via intravenosa em um veículo farmaceuticamente aceitável, como salina fisiológica.

Podem-se usar métodos padronizados para distribuição intracelular de peptídios, por exemplo, distribuição mediante lipossomos. Esses métodos são bem conhecidos por aqueles versados na técnica. As formulações desta invenção são utilizáveis para administração parenteral, como intravenosa, subcutânea, intramuscular e intraperitoneal.

15

Conforme se sabe na técnica médica, a dosagem para qualquer paciente depende de muitos fatores, incluindo o tamanho do paciente, área de superfície corporal, idade, composto particular a ser administrado, sexo, tempo e via de administração, saúde geral e outros fármacos que estejam sendo administrados concomitantemente.

20

Todas as referências aqui citadas são inteiramente incorporadas por referência aqui, incluindo todos os dados, tabelas, figuras e textos apresentados nas referências citadas.

25

Além disso, o conteúdo inteiro das referências citadas nas referências aqui citadas também são inteiramente incorporadas por referência. Referências a etapas de métodos conhecidas, etapas de métodos convencionais, métodos conhecidos ou métodos convencionais não são, de forma alguma, uma admissão de que qualquer aspecto, descrição ou modalidade da presente invenção é descrito, ensinada ou

30

sugerida na técnica relevante.

Uma vez entendidas as características dos métodos e produtos descritos no presente pedido, a necessidade e o tipo de etapas adicionais podem ser facilmente deduzidos por revisão da técnica anterior, assim como as figuras e exemplos não limitativos a seguir, que descrevem os detalhes básicos e algumas aplicações da invenção.

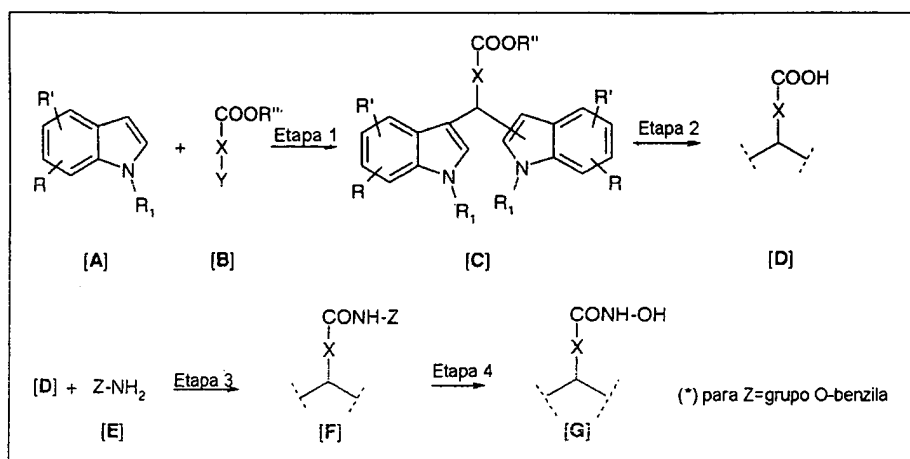
Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados a partir de materiais de partida prontamente disponíveis, usando-se métodos e procedimentos genéricos. Deve-se notar que, quando são dadas condições experimentais típicas ou preferidas (isto é, temperaturas de reação, tempo, moles de reagentes, solventes, etc), outras condições experimentais também podem ser usadas, a menos que declarado de outra forma. As condições de reação ótimas podem variar com os reagentes ou solventes particulares usados, mas essas condições podem ser determinadas por aqueles versados na técnica por procedimentos de otimização rotineiros.

Um processo para a preparação dos compostos de fórmula (I), em que A é A1, compreende a dimerização do derivado indol de partida na presença de um aldeído ou acetal.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados, por exemplo, de acordo com o seguinte esquema genérico.

ESQUEMA GENÉRICO I

[para Q = CONHOH; COOH; CH=CH-CONHOH; CONH(2-amino-fenila)]



Y = CHO; CH(OR'')₂

Z = OH; O-benzila; 2-aminofenila

e R'' é C₁-C₄ alquila

Procedimento genérico para a Etapa 1:

- 5 A Etapa 1 é realizada em solventes orgânicos, polares ou não polares, próticos ou apróticos, ou misturas deles, isto é, diclorometano, dicloroetano, acetonitrila, metanol, etanol, dimetilformamida, água, ácido acético. O reagente B é reagido como aldeído ou acetal livre, e a reação é catalisada por ácidos orgânicos, inorgânicos ou de
- 10 Lewis, isto é, HCl (Herbert R *et al.*, *J Chem Soc*, 1969, 1505), ácido trifluoroacético [Tominaga Y *et al.*, *Heterocycles*, 2001, 55 (8), 1447-1450], ácido acético (Wang QM *et al.*, *Synlett*, 1995, 12, 1267-1268), triflato de disprósio [Chen D *et al.*, *Tetrahedron Lett*, 1996, 37 (26), 4467-4470], perclorato de lítio [Yadav JS *et al.*, *Synthesis*, 2001, (5),
- 15 783-787]. Usam-se temperaturas de -10 °C a 150 °C. Os compostos C podem ser purificados por cromatografia instantânea em sílica-gel.

Procedimento genérico para a Etapa 2:

- A etapa 2 normalmente é realizada em uma mistura de água e solventes orgânicos, como metanol, etanol, usando-se uma
- 20 base inorgânica, como NaOH, LiOH. Depois de agitar à temperatura ambiente, a mistura de reação é acidificada com HCl a 1 N, e os compostos D são purificados por extração com solventes orgânicos, isto é, diclorometano, acetato de etila.

Procedimento genérico para a Etapa 3:

- 25 A etapa 3 é realizada em solventes orgânicos, polares ou não polares, apróticos, ou misturas deles, isto é, diclorometano, dicloroetano, dimetilformamida, tetraidrofurano, dioxano. Podem-se usar diferentes agentes de condição e/ou ativação, como DCC, EDC, HOBt, HATU, PyBOP [Lloyd-Williams P., Albericio F.e Giralt E., *Chemical Approaches to the synthesis of peptides and proteins*, (1997) e ref.], e a
- 30 reação é catalisada usando-se uma base orgânica, como N-metilmorfolina, N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, DBU [Sandanayaka

VP *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42 (28), 4605-4607. Bailen MA *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42 (30), 5013-5016]. Usam-se temperaturas de -10 C a 100 C. Os compostos F são purificados por cromatografia em gel de sílica ou por cromatografia de alto desempenho em fase reversa (RP-HPLC).

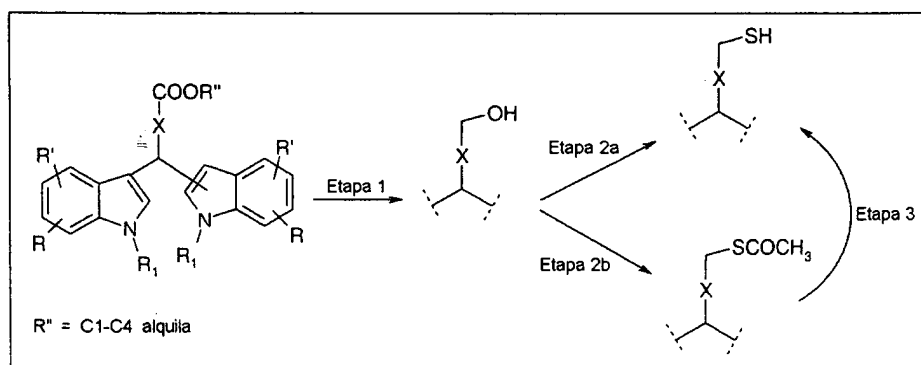
Procedimento genérico para a Etapa 4:

Se Z do intermediário F for um grupo O-benzila, a reação é realizada em solventes orgânicos, isto é, metanol, usando-se pressões de hidrogênio de 1,05 kg/cm² a 4,22 kg/cm² (15 psi a 60 psi), e diferentes catalisadores, como Pd/C a 10 %, Pd/BaSO₄ a 5 ou 10 % [Nikam SS *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36 (2), 197-200]. Os produtos G finais são purificados por evaporação do solvente e, finalmente, cromatografia de coluna em gel de sílica ou cromatografia de alto desempenho em fase reversa.

Quando Q é -SH, pode-se seguir o seguinte Esquema II.

ESQUEMA II

[para Q = -SH]

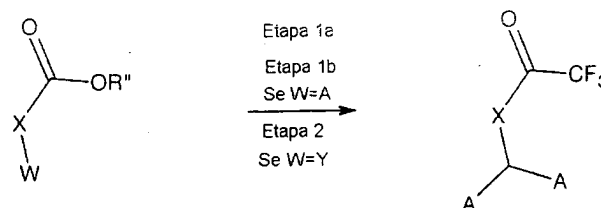


De acordo com o Esquema II acima, o composto de partida da etapa 1 (que corresponde ao composto C do Esquema I) é tratado com NaBH₄. De acordo com a etapa 2a, o composto obtido através da etapa 1 é reagido com reagente de Lawesson [vide Rajagopalan, S. *et al.*, *Synth. Comm.* 1997, 27 (1), 187-194]. De acordo com a etapa 2b, o composto obtido através da etapa 1 é reagido com CH₃COSH, DEAD, TPP [vide Wisniewski, K. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999 (9), 2801-2804]. Na etapa 3, os compostos obtidos

através da etapa 2a ou da etapa 2b são tratados com NaOH para fornecer os compostos correspondentes de fórmula I.

Quando Q é $-\text{COCF}_3$, pode-se seguir o seguinte Esquema III.

5 ESQUEMA III



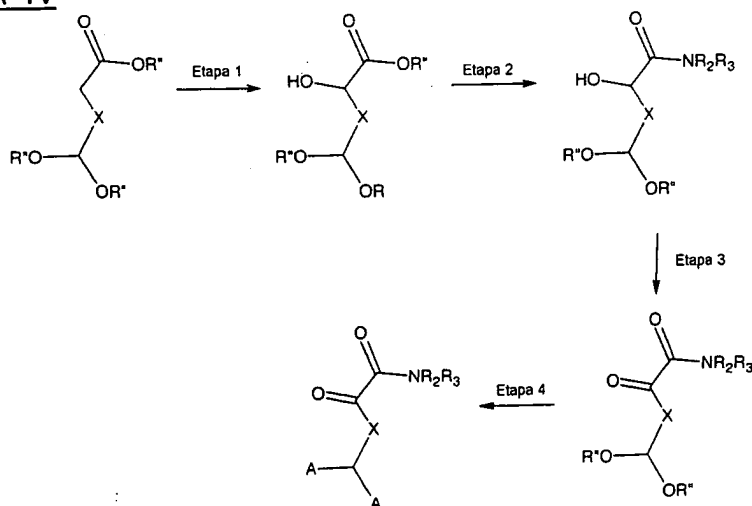
em que $W = A$ ou Y e $R'' = \text{C}_1\text{-C}_4$ alquila

De acordo com o Esquema III acima, o composto de partida da etapa 1a é tratado com $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ e NBu_4F . [vide Wiedemann, J. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, 37 (6), 820-821]. Se for efetuada a etapa 1b, o composto de partida é tratado com ClCOCOCI ou SOCl_2 ; TFAA, Piridina [vide Boivin, J. *et al.*, *Tetrahedron* 1995, 51 (9), 2573-2584, ou Frey, R.R. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002 (12), 3443-3447].

A etapa 2 é realizada como a etapa 1 do Esquema I [para $Q = \text{CONHOH}$; COOH ; CH=CH-CONHOH ; $\text{CONH(2-amino-fenila)}$]

Quando Q é $-\text{COCONR}_2\text{R}_3$, pode-se seguir o seguinte Esquema IV.

ESQUEMA IV



em que R" é C₁-C₄ alquila

De acordo com o Esquema iv acima, o composto de partida da etapa 1 é tratado com LiHMDS e oxaziridina de Davis.

De acordo com a etapa 2, o composto obtido através da
5 etapa 1 é reagido com R₂R₃NH.

De acordo com a etapa 3, o composto obtido através da etapa 2 é reagido com periodinano de Dess-Martin. [Wada, C.K. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003 (13), 3331-3335].

A etapa 4 é realizada como a etapa 1 no Esquema Genérico I [para Q = CONHOH; COOH; CH=CH-CONHOH; CONH(2-amino-
10 fenila)].

Os exemplos a seguir ilustram adicionalmente a invenção, sem limitar seu âmbito.

EXEMPLOS

15 EXEMPLO 1:

Preparação de hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(1H-indol-3-il)-heptanóico (ST2741)

Etapa 1. Uma solução de B (éster etílico de ácido 7-oxoheptanóico, 274,5 mg, 1,59 mmols), A (1H-indol, 373,3 mg, 3,18
20 mmols) e triflato de disprosio (1,45 g, 2,38 mmols) em MeOH/H₂O (7,5 mL/2,5 mL) foi agitada durante 36 h à temperatura ambiente. Então, a mistura de reação foi diluída com diclorometano (DCM) e lavada com H₂O (x 3 vezes). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi
25 purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica usando-se um gradiente de eluição de hexano/acetato de etila para fornecer 0,4 g de C [éster etílico de ácido 7,7-bis-(1H-indol-3-il)-heptanóico, y = 65 %].

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,30 (t, 3H, CH₃); 1,46 (br m, 4H, CH₂); 1,66 (br m, 2H, CH₂); 2,30 (m, 4H, CH₂); 4,18 (q, 2H, OCH₂); 4,51 (t, 1H, CH); 6,92 (s, 2H); 7,00-7,40 (m, 6H, CH arom); 7,65 (d, 2H, CH arom); 7,88 (s, 2H).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,48; 25,18; 28,16;

29,47; 34,15; 34,60; 35,87; 60,43; 111,27; 119,07; 119,71; 120,37;
121,61; 121,78; 127,22; 136,67; 174,16.

ES-MS m/z : 411,6 $[M+Na]^+$.

Etapa 2. A uma solução de intermediário C [éster etílico de
5 ácido 7,7-bis-(1H-indol-3-il)-heptanóico, 380 mg, 0,98 mmols] em THF:
MeOH: H₂O 3:3:1 (3,8 mL), adicionou-se NaOH sólido (235 mg, 5,88
mmoles), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente
durante 15 h. A solução foi acidificada (pH~1) com HCl a 1N e, en-
tão, extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com H₂O (x 3),
10 então, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão
reduzida para fornecer 0,33 g de D [ácido 7,7-bis-(1H-indol-3-il)-
heptanóico, ST 3127, $y = 93\%$].

¹H-RMN (300 MHz, Acetona-d₆) δ (ppm): 1,45 (br m, 4H,
CH₂); 1,59 (quint, 2H, CH₂); 2,26 (m, 4H, CH₂); 4,52 (t, 1H, CH);
15 6,87-6,95 (m, 2H, CH_{arom}); 6,99-7,07 (m, 2H, CH_{arom}); 7,21 (d, 2H,
CH_{arom}); 7,34 (d, 2H, CH_{arom}); 7,59 (d, 2H, CH_{arom}); 9,89 (s, 2H,
NH).

¹³C-RMN (75 MHz, Acetona-d₆) δ (ppm): 25,06; 28,14;
29,29; 33,57; 34,19; 35,81; 111,39; 118,42; 119,50; 119,95; 121,16;
20 121,99; 127,56; 137,39; 174,02.

ES-MS m/z : 359,2 $[M-H]^-$ e 383,2 $[M+Na]^+$.

Etapa 3. A uma solução de intermediário D [ácido 7,7-bis-
(1H-indol-3-il)-heptanóico, 140 mg, 0,388 mmols] e PyBOP (259,5 mg,
0,465 mmols) em DCM (1 mL) foram adicionados NMM (0,213 mL,
25 1,94 mmols) e E (cloridrato de O-benzilidroxilamina, 74,3 mg, 0,465
mmols). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 h,
então, diluída com acetato de etila e lavada com H₂O (x 3). A cama-
da orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada
sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma TLC preparató-
ria em gel de sílica usando hexano/acetato de etila a 7:3 como siste-
30 ma eluente, para fornecer 0,12 g de F [benzilóxi-amida de ácido 7,7-
bis-(1H-indol-3-il)-heptanóico, $y = 70\%$].

¹H-RMN (300 MHz, Acetona-d₆) δ (ppm): 1,41 (br m, 4H, CH₂); 1,57 (quint, 2H, CH₂); 2,02 (br m, 2H, CH₂); 2,26 (q, 2H, CH₂); 4,49 (t, 1H, CH); 4,84 (s, 2H, CH₂); 6,89 (m, 2H, CH_{arom}); 7,01 (m, 2H, CH_{arom}); 7,21 (s-d, [J = 1,59 Hz], 2H, CH); 7,28-7,42 (m, 7H, CH_{arom}); 7,57 (d, 2H, CH_{arom}); 9,92 (br s, 2H, NH).

¹³C-RMN (75 MHz, Acetona-d₆) δ (ppm): 25,46; 28,13; 29,29; 32,91; 34,17; 35,81; 77,46; 111,32; 111,37; 118,34; 119,47; 119,94; 121,10; 121,81; 121,96; 127,52; 127,55; 128,35; 128,42; 129,12; 137,32; 161,09.

ES-MS m/z: 464,4 [M-H]⁻ e 488,5 [M+Na]⁺.

Etapa 4. Paládio sobre carbono ativado (10%, cat.) foi adicionado a uma solução de intermediário F [benzilóxi-amida de ácido 7,7-bis-(1H-indol-3-il)-heptanóico, 79 mg, 0,170 mmols] em MeOH (4 mL). Após 6 h de agitação sob atmosfera de hidrogênio 1,05 kg/cm² (15 psi), a mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia preparatória em fase reversa (coluna Lichrosorb RP-18, 7 μm, eluentes: CH₃CN/H₂O a 1:1, fluxo = 10 mL/min), fornecendo 50,0 mg de G [hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(1H-indol-3-il)-heptanóico, ST 2741, y = 78%].

¹H-RMN (300 MHz, Acetona-d₆) δ (ppm): 1,42 (br, 4H, CH₂); 1,57 (quint, 2H, CH₂); 2,06 (br, 2H, CH₂); 4,48 (t, 1H, CH); 6,89 (m, 2H, CH arom); 6,99 (m, 2H, CH arom); 7,20 (s, 2H, CH arom); 7,33 (d, 2H, CH arom); 7,57 (d, 2H, CH arom); 9,92 (br, 2H, NH).

¹³C-RMN (75 MHz, Acetona-d₆) δ (ppm): 24,66; 31,65; 33,22; 34,84 (alguns sinais sob o sinal do solvente); 110,37; 117,32; 118,45; 118,89; 120,09; 120,80; 120,94; 126,50; 136,28; 169,81.

ES-MS m/z: 374,4 [M-H]⁻.

EXEMPLO 2:

Preparação de hidroxiamida de ácido 5,5-bis-(1H-indol-3-il)-pentanóico (ST2743)

Etapa 1. Uma solução de A (1H-indol, 1,12 g, 9,75

mmols), B [éster metílico de ácido 5,5-dimetóxi-pentanóico; 521,3 mg, 2,96 mmols] e triflato de disprósio (2,64 g, 4,33 mmols) em MeOH/H₂O (6 mL/4 mL) reagiu como no exemplo 1 (a 60°C) para fornecer 0,74 g de C [éster metílico de ácido 5,5-bis-(1H-indol-3-il)-
 5 pentanóico, y = 72 %].

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,78 (m, 2H, CH₂); 2,28 (q, 2H, CH₂); 2,41 (t, 2H, CH₂); 3,68 (s, 3H, CH₃); 4,53 (t, 1H, CH); 6,95 (s, 2H); 7,00-7,32 (m, 6H, CH arom); 7,63 (d, 2H, CH arom); 7,89 (s, 2H, NH).

10 ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23,84; 34,02; 34,26; 35,28; 51,65; 111,25; 119,13; 119,64; 119,88; 121,69; 121,84; 127,11; 136,68; 174,40.

ES-MS m/z: 369,5 [M+Na]⁺.

Etapa 2. Intermediário C [éster metílico de ácido 5,5-bis-(1H-indol-3-il)-
 15 pentanóico, 495 mg, 1,43 mmols] e NaOH sólido (457 mg, 11,4 mmols) em MeOH/DCM (3 mL/1mL) reagiram como no exemplo 1 para fornecer 0,45 g de D [ácido 5,5-bis-(1H-indol-3-il)-pentanóico, y = 95 %].

20 ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,78 (m, 2H, CH₂); 2,28 (q, 2H, CH₂); 2,41 (t, 2H, CH₂); 4,53 (t, 1H, CH); 6,95 (s, 2H); 7,00-7,36 (m, 6H, CH arom); 7,63 (d, 2H, CH arom); 7,89 (s, 2H, NH).

25 ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 23,58; 33,96; 34,18; 35,17; 111,29; 119,14; 119,61; 119,76; 121,71; 121,85; 122,04; 127,07; 136,64; 179,85.

ES-MS m/z: 331,4 [M-H]⁻.

Etapa 3. Uma solução de intermediário D [ácido 5,5-bis-(1H-indol-3-il)-
 30 pentanóico, 202 mg, 0,608 mmols], PyBOP (406,2 mg, 0,73 mmols), NMM (0,33 mL, 3,04 mmols) e E (cloridrato de O-benzilidroxilamina, 116,5 mg, 0,73 mmoles) em DCM (4 mL) reagiu nas mesmas condições do exemplo 1 para fornecer 0,16 g de F [benzilóxi-amida de ácido 5,5-bis-(1H-indol-3-il)-pentanóico, y = 60 %].

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,78 (m, 2H, CH_2); 2,07 (br, 2H, CH_2); 2,20 (m, 2H, CH_2); 4,48 (t, 1H, CH); 4,86 (s, 2H, CH_2O); 6,97-7,22 (m, 6H, CH arom); 7,27-7,43 (br, 2H, CH arom); 7,56 (d, 2H, CH arom); 8,08 (s, 2H, NH).

5 ES-MS m/z: 436,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$ e 460,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Etapla 4. A reação de intermediário F [benzilóxi-amida de ácido 5,5-bis-(1H-indol-3-il)-pentanóico, 132 mg, 0,30 mmol] foi realizada como no exemplo 1 para fornecer 0,10g de G [hidroxiamida de ácido 5,5-bis-(1H-indol-3-il)-pentanóico, ST 2743, $y = 97\%$].

10 ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OH) δ (ppm): 1,69 (br quint, 2H, CH_2); 2,22 (br m, 4H, CH_2); 4,44 (t, 1H, CH); 6,86 (m, 2H, CH arom); 7,00 (t, 2H, CH arom); 7,20 (m, 4H, CH arom); 7,27 (d, 2H, CH arom); 7,47 (d, 2H, CH arom).

^{13}C -RMN (75 MHz, CD_3OH) δ (ppm): 25,80; 35,22; 36,45; 15 36,62; 112,11; 119,18; 120,24; 120,42; 122,08; 122,84; 128,41; 138,40; 179,45.

ES-MS m/z: 346,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

EXEMPLO 3:

20 Preparação de hidroxiamida de ácido 6,6-bis-(1H-indol-3-il)-hexanóico (ST2754)

ST 2754 foi sintetizado conforme descrito no exemplo 1.

Etapla 1. Uma solução de A (1H-indol, 740 mg, 6,32 mmols), B [éster etílico de ácido 6-oxo-hexanóico; 500 mg, 3,16 mmols] e triflato de disprósio (2,89 g, 4,74 mmols) em $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (13 mL/8 mL) reagiu como no exemplo 1 (a 65°C) para fornecer 0,60 g de C [éster etílico de ácido 6,6-bis-(1H-indol-3-il)-hexanóico, $y = 50\%$].

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,25 (t, 3H, CH_3); 1,48 (m, 2H, CH_2); 1,74 (q, 2H, CH_2); 2,28 (m, 4H, CH_2); 4,13 (q, 2H, CH_2); 4,50 (t, 1H, CH); 6,94 (s, 2H); 7,02-7,40 (m, 6H, CH arom); 30 7,63 (d, 2H, CH arom); 7,91 (s, 2H, NH).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14,33; 25,26; 27,94; 34,02; 34,49; 35,58; 60,34; 111,24; 119,11; 119,71; 120,27; 121,60;

121,83; 127,20; 136,70; 174,12.

ES-MS m/z: 375,6 [M+H]⁺.

Etapa 2. Intermediário C [éster etílico de ácido 6,6-bis-(1H-indol-3-il)-hexanóico], 300 mg, 0,80 mmol] e NaOH sólido (400 mg, 9,6 mmols) em MeOH/DCM (4 mL/0,5 mL) reagiu como no exemplo 1 para fornecer 0,27 g de D [ácido 6,6-bis-(1H-indol-3-il)-hexanóico, y = 97 %].

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,48 (m, 2H, CH₂); 1,71 (m, 2H, CH₂); 2,29 (m, 4H, CH₂); 4,50 (t, 1H, CH); 6,90-7,40 (m, 8H, CH arom); 7,63 (d, 2H, CH arom); 7,90 (s, 2H, NH).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 15,35; 24,91; 27,82; 34,01; 35,44; 111,20; 119,15; 119,70; 120,24; 121,54; 121,87; 127,17; 136,69; 179,48.

ES-MS m/z: 345,5 [M-H]⁻.

Etapa 3. Uma solução de intermediário D [ácido 6,6-bis-(1H-indol-3-il)-hexanóico, 232 mg, 0,69 mmol], PyBOP (422,2 mg, 0,76 mmol), NMM (0,38 mL, 3,45 mmols) e E (cloridrato de O-benzilidroxilamina, 121,1 mg, 0,76 mmol) em DCM (3 mL) reagiu nas mesmas condições do exemplo 1 para fornecer 0,19 g de F [benzilóxi-amida de ácido 6,6-bis-(1H-indol-3-il)-hexanóico, y = 62 %].

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,32 (br, 2H, CH₂); 1,63 (m, 2H, CH₂); 1,86 (br, 2H, CH₂); 2,17 (m, 2H, CH₂); 4,43 (t, 1H, CH); 4,78 (s, 2H, CH₂O); 6,80-7,20 (m, 6H, CH arom); 7,33 (s, 5H, CH arom); 7,58 (d, 2H, CH arom); 7,95 (s, 2H, NH).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 25,46; 27,71; 32,99; 33,95; 35,37; 60,54; 111,30; 119,07; 119,64; 119,87; 120,09; 120,80; 121,68; 121,81; 127,12; 128,72; 129,34; 136,66; 161,09.

ES-MS m/z: 452,7 [M+H]⁺.

Etapa 4. A reação de intermediário F [benziloxiamida de ácido 6,6-bis-(1H-indol-3-il)-hexanóico, 162,7 mg, 0,36 mmol] foi realizada como no exemplo 1 para fornecer 67 mg de G [hidroxiamida de ácido 6,6-bis-(1H-indol-3-il)-hexanóico, ST 2754, y = 54%].

^1H -RMN (200 MHz, CD_3OH) δ (ppm): 1,44 (m, 2H, CH_2); 1,69 (m, 2H, CH_2); 2,05 (t, 2H, CH); 2,25 (q, 2H, CH_2); 4,44 (t, 1H, CH); 6,89 (t, 2H, CH arom); 7,05 (m, 4H, CH arom); 7,31 (d, 2H, CH arom); 7,50 (d, 2H, CH arom).

5 ^{13}C -RMN (50 MHz, CD_3OH) δ (ppm): 25,03; 27,28; 32,05; 33,35; 34,75; 110,05; 117,65; 118,25; 119,77; 120,08; 120,69; 126,39; 136,20; 179,45.

ES-MS m/z: 360,3 $[\text{M}-\text{H}]^-$ e 384,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

EXEMPLO 4:

10 Preparação de N-Hidróxi-4,4-bis-(1H-indol-3-il)-butiramida (ST2408)

Etapa 1. Uma solução de A (1H-indol, 3,1 g, 26,5 mmols), B [ácido 4-oxo-butírico; 4,8 mL, 7,69 mmols] e triflato de disprósio (1,55 g, 2,5 mmols) em EtOH 95%/H₂O (32 mL/16 mL) reagiu como
15 no exemplo 1 para fornecer 0,36 g de C [éster metílico de ácido 5,5-bis-(1H-indol-3-il)-pentanóico, $y = 15\%$].

^1H -RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,28 (m, 2H, CH_2); 2,48 (q, 2H, CH_2); 4,48 (t, 1H, CH); 6,80-7,16 (m, 6H, CH arom); 7,36 (d, 2H, CH arom); 7,56 (d, 2H, CH arom); 9,20 (s, 2H).

20 ES-MS m/z: 317,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Etapa 3. Uma solução de intermediário D [ácido 4,4-bis-(1H-indol-3-il)-butírico, ST 1961, 220 mg, 0,69 mmol], PyBOP (392 mg, 0,70 mmol), TEA (0,40 mL, 2,77 mmols) e E (cloridrato de O-benzilidroxilamina, 113 mg, 0,70 mmol) em DCM (40 mL) reagiu nas
25 mesmas condições do exemplo 1 para fornecer 0,20 g de F [N-benzilóxi-4,4-bis-(1H-indol-3-il)-butiramida, $y = 68\%$].

^1H -RMN (200 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2,18 (t, 2H, CH_2); 2,57 (q, 2H, CH_2); 4,43 (t, 1H, CH); 4,80 (s, 2H, CH_2O); 6,92 (t, 2H, CH arom); 6,98-7,17 (m, 4H, CH arom); 7,27 (m, 7H, CH arom); 7,56
30 (d, 2H, CH arom).

^{13}C -RMN (50 MHz, CD_3OH) δ (ppm): 30,65; 30,74; 33,11; 77,00; 110,25; 117,38; 117,78; 118,34; 120,20; 121,09; 126,39; 127,50;

127,62; 128,34; 135,04; 136,48; 171,18.

ES-MS m/z: 422,3 [M-H]⁻ e 424,5 [M+H]⁺.

Etapa 4. A reação de intermediário F, [N-benzilóxi-4,4-bis-(1H-indol-3-il)-butiramida, 200 mg, 0,47 mmol] foi realizada como no exemplo 1 para fornecer 0,11 g de G [N-hidróxi-4,4-bis-(1H-indol-3-il)-butiramida, ST 2408, y = 71%].

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OH) δ (ppm): 2,20 (t, 2H, CH₂); 2,57 (q, 2H, CH₂); 4,46 (t, 1H, CH); 6,95 (t, 2H, CH arom); 6,98-7,19 (m, 4H, CH arom); 7,27 (d, 2H, CH arom); 7,47 (d, 2H, CH arom).

¹³C-RMN (50 MHz, CD₃OH) δ (ppm): 30,80; 30,93; 33,19; 110,23; 117,36; 117,87; 118,32; 120,18; 121,05; 126,41; 136,48; 171,31.

ES-MS m/z: 332,4 [M-H]⁻.

EXEMPLO 5:

Preparação de hidroxiamida de ácido 8,8-bis-(1H-indol-3-il)-octanóico (ST2889)

Etapa 1. Uma solução de B (éster etílico de ácido 8-oxooctanóico, 920,0 mg, 4,94 mmol), A (1H-indol, 1,16 g mg, 9,88 mmols) e triflato de disprósio (4,5 g, 7,41 mmols) em MeOH/H₂O (21 mL/7 mL) reagiu nas mesmas condições do exemplo 1 (16 h a 50 °C) para fornecer 0,4 g de C [éster etílico de ácido 8,8-bis-(1H-indol-3-il)-octanóico, y = 23 %].

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,31 (t, 3H, CH₃); 1,42 (br, 4H, CH₂); 1,64 (m, 2H, CH₂); 2,30 (m, 4H, CH₂); 4,18 (q, 2H, OCH₂); 4,51 (t, 1H, CH); 6,95 (s, 2H); 7,10 (t, 2H, CH arom); 7,21 (t, 2H, CH arom); 7,33 (d, 2H, CH arom); 7,66 (d, 2H, CH arom); 7,90 (s, 2H, NH).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14,39; 25,13; 28,26; 29,24; 29,53; 34,12; 34,52; 35,94; 60,35; 111,25; 119,08; 119,76; 120,51; 121,60; 121,80; 127,29; 136,73; 174,18.

ES-MS m/z: 401,3 [M-H]⁻ e 425,5 [M+Na]⁺.

Etapa 2. A reação de intermediário C [éster etílico de áci-

do 8,8-bis-(1H-indol-3-il)-octanóico, 340 mg, 0,846 mmol] e LiOH sólido (177,5 mg, 4,23 mmols) em MeOH/H₂O (2,9 mL/0,3 mL) foi realizada como no exemplo 1 para fornecer 0,3 g de D [ácido 8,8-bis-(1H-indol-3-il)-octanóico, $y = 95\%$].

5 ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,39 (br, 6H, CH₂); 1,62 (quint, 2H, CH₂); 2,24 (m, 2H, CH₂); 2,33 (t, 2H, CH₂); 4,49 (t, 1H, CH); 6,98 (s, 2H, CH_{arom}); 7,07 (t, 2H, CH_{arom}); 7,18 (t, 2H, CH_{arom}); 7,34 (d, 2H, CH_{arom}); 7,63 (d, 2H, CH_{arom}); 7,86 (s, 2H, NH).

10 ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24,75; 28,16; 29,08; 29,42; 34,02; 34,11; 35,82; 111,17; 119,11; 119,75; 120,54; 121,50; 121,83; 127,26; 136,70; 179,73.

ES-MS m/z : 373,0 [M-H]⁻ e 397,4 [M+Na]⁺.

15 Etapa 3. Em um balão, reagente E (cloridrato de hidroxilamina, 56,0 mg, 0,80 mmol) e DBU (122,6 mg, 0,80 mmol) foram dissolvidos em DMF (0,8 mL), e a solução resultante foi adicionada a uma solução de intermediário D [ácido 8,8-bis-(1H-indol-3-il)-octanóico, 200 mg, 0,537 mmol], HATU (224,6 mg, 0,591 mmol) e DIEA (187,1 μ L, 1,07 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min e, então, diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com H₂O (x 3), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma cromatografia de coluna em gel de sílica usando-se um gradiente de eluição de DCM/MeOH para fornecer 0,12 g de F [hidroxiamida de 20 ácido 8,8-bis-(1H-indol-3-il)-octanóico, ST 2889, $y = 57\%$].

25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,14-1,28 (br m, 6H, CH₂); 1,41 (quint, 2H, CH₂); 1,87 (t, 2H, CH₂); 2,13 (br, 2H, CH₂); 4,32 (t, 1H, CH); 6,83 (t, 2H, CH_{arom}); 6,96 (t, 2H, CH_{arom}); 7,18 (s, 2H, CH_{arom}); 7,26 (d, 2H, CH_{arom}); 7,46 (d, 2H, CH_{arom}); 30 8,59 (s, 1H); 10,26 (s, 1H); 10,68 (s, 2H, NH).

¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 25,83; 28,48; 29,35; 29,48; 32,93; 34,09; 35,73; 110,95; 118,51; 119,57; 119,65; 121,21;

122,52; 127,37; 137,14; 169,80.

ES-MS m/z: 388,2 [M-H]⁻ e 412,7 [M+Na]⁺.

EXEMPLO 6:

Preparação de hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(7-metóxi-1H-indol-3-il)-heptanóico (ST3043)

Etapa 1. Uma solução de B (éster etílico de ácido 7-oxo-heptanóico, 58 mg, 0,34 mmol), A (7-metóxi-1H-indol, 100 mg, 0,68 mmol) e ácido trifluoroacético (0,03 mmol) em CH₃CN (1 mL) foi agitada durante 72 h à temperatura ambiente, então, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O composto C [éster etílico de ácido 7,7-bis-(7-metóxi-1H-indol-3-il)-heptanóico] não foi isolado e foi caracterizado por ES-MS (m/z: 449,6 [M+H]⁺).

Etapa 2. O intermediário bruto C [éster etílico de ácido 7,7-bis-(7-metóxi-1H-indol-3-il)-heptanóico], obtido na etapa 1 reagiu com LiOH sólido (43 mg, 1,02 mmol) em MeOH/THF/H₂O a 3:3:1 (2 mL) conforme descrito no exemplo 1 para fornecer produto D [ácido 7,7-bis-(7-metóxi-1H-indol-3-il)-heptanóico], que não foi isolado e foi caracterizado por ES-MS (m/z: 419,4 [M-H]⁻).

Etapa 3. O intermediário bruto D [ácido 7,7-bis-(7-metóxi-1H-indol-3-il)-heptanóico] da etapa 2 reagiu com PyBOP (265,2 mg, 0,51 mmol), DIEA (0,30 mL, 1,7 mmol) e E (cloridrato de O-benzilhidroxilamina, 271,3 mg, 1,7 mmoles) em DCM (2 mL) como no exemplo 1 para fornecer F [benziloxiamida de ácido 7,7-bis-(7-metóxi-1H-indol-3-il)-heptanóico]; ES-MS (m/z: 526,8 [M+H]⁺).

Etapa 4. O intermediário F [benziloxiamida de ácido 7,7-bis-(7-metóxi-1H-indol-3-il)-heptanóico] obtido na etapa 3 foi dissolvido em MeOH e Pd/BaSO₄ a 10% (cat) foi adicionado. A solução foi mecanicamente agitada sob atmosfera de hidrogênio 3,87 kg/cm² (55 psi) durante uma noite. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo sólido foi purificado por RP-HPLC preparatória (coluna Lichrosorb RP-18, 7 μm, eluentes: CH₃CN/H₂O + 0,1 % de TFA a 60: 40), fornecendo 60,0 mg de G

[hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(7-metóxi-1H-indol-3-il)-heptanóico, ST 3043, rendimento global = 40%].

^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,27 (br, 4H, CH_2); 1,42 (m, 2H, CH_2); 1,87 (t, 2H, CH_2); 2,09 (br, 2H, CH_2); 4,27 (t, 1H, CH); 6,56 (d, 2H, CH arom); 6,78 (t, 2H, CH arom); 7,05 (m, 4H, CH arom); 8,63 (s, 1H); 10,29 (s, 1H); 10,79 (s, 2H, NH).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 25,97; 28,37; 29,44; 33,11; 34,32; 35,79; 55,75; 101,96; 112,73; 119,14; 120,20; 122,24; 127,20; 128,96; 146,82; 169,89.

ES-MS m/z : 434,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$ e 458,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

EXEMPLO 7:

Preparação de hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(5-metil-1H-indol-3-il)-heptanóico (ST3044)

ST 3044 foi sintetizado como no exemplo 6.

Etapa 1. Reagente A (5-metil-1H-indol, 100 mg, 0,762 mmol) e B [éster etílico de ácido 7-oxo-heptanóico, 65,6 mg, 0,381 mmol] reagiram para fornecer C [éster etílico de ácido 7,7-bis-(5-metil-1H-indol-3-il)-heptanóico, que não foi isolado e foi caracterizado por ES-MS (m/z : 417,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Etapa 2. O intermediário D [ácido 7,7-bis-(5-metil-1H-indol-3-il)-heptanóico], não isolado, foi caracterizado por ES-MS (m/z : 387,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$).

Etapa 3. O intermediário F [benziloxiamida de ácido 7,7-bis-(5-metil-1H-indol-3-il)-heptanóico] foi purificado por uma cromatografia flash em gel de sílica com um gradiente de eluição de hexano/acetato de etila e caracterizado por ES-MS (m/z : 494,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Etapa 4. Produto G [hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(5-metil-1H-indol-3-il)-heptanóico, ST3044] foi purificado por filtração da mistura de reação e evaporação do solvente sob pressão reduzida (55 mg, rendimento global = 36%).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,27 (br, 4H, CH_2); 1,42 (m, 2H, CH_2); 1,88 (t, 2H, CH_2); 2,09 (br, 2H, CH_2); 2,28 (s, 3H,

CH_3); 4,25 (t, 1H, CH); 6,79 (d, 2H, CH arom); 7,09 (s, 2H, CH arom); 7,15 (d, 2H, CH arom); 7,25 (s, 2H, CH arom); 8,61 (s, 1H); 10,27 (s, 1H); 10,53 (s, 2H, NH).

^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 22,03; 25,93; 28,37;
 5 29,39; 33,04; 34,39; 35,75; 111,69; 119,00; 119,23; 122,64; 122,85;
 126,77; 127,58; 135,56; 169,82.

ES-MS m/z : 402,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$ e 426,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

EXEMPLO 8:

Preparação de hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-heptanóico (ST3052).
 10 indol-3-il)-heptanóico (ST3052).

ST 3052 foi sintetizado como no exemplo 6.

Etapa 1. Reagente A (4-fluoro-1H-indol, 100 mg, 0,74 mmol) e B [éster etílico de ácido 7-oxo-heptanóico, 63,7 mg, 0,37 mmol] reagiram para fornecer C [éster etílico de ácido 7,7-bis-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-heptanóico], que não foi isolado e foi caracterizado por
 15 ES-MS (m/z : 425,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Etapa 2. O intermediário D [ácido 7,7-bis-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-heptanóico] não foi isolado e foi caracterizado por ES-MS (m/z : 395,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$).

Etapa 3. O intermediário F [benziloxiamida de ácido 7,7-bis-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-heptanóico] foi grosseiramente purificado por uma cromatografia flash em gel de sílica com um gradiente de eluição de hexano/acetato de etila e caracterizado por ES-MS (m/z : 502,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Etapa 4. Produto G [hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-heptanóico, ST 3052] foi purificado por filtração da mistura de reação, evaporação do solvente e RP-HPLC preparatória (coluna Lichrosorb RP-18, 7 μm ; eluentes: $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ a 50:50; fluxo = 10 mL/min, 55 mg, rendimento global = 35%).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,29 (br, 4H, CH_2); 1,42 (quint, 2H, CH_2); 1,87 (t, 2H, CH_2); 2,03 (q, 2H, CH_2); 4,67 (t, 1H, CH); 6,58-6,66 (m, 2H, CH arom); 6,98 (m, 4H, CH arom); 7,13

(d, 2H, *CH* arom); 8,60 (s, 1H); 10,27 (s, 1H); 11,01 (s, 2H, *NH*).

¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 25,87; 28,47; 29,39; 33,01; 35,15; 37,89; 103,98 (d, 1C arom, *J* = 19,6 Hz); 108,59; 115,75 (d, 1C arom *J* = 19,0 Hz); 118,89 (d, 1C arom, *J* = 3,97 Hz);
 5 121,80 (d, 1C arom, *J* = 7,95 Hz); 123,12; 139,97 (d, 1C arom, *J* = 12,0 Hz); 157,11 (d, 1C, C-F, *J* = 243,7 Hz); 169,78.

ES-MS *m/z*: 410,5 [M-H]⁻; 434,4 [M+Na]⁺ e 450,4 [M+K]⁺.

EXEMPLO 9:

Preparação de 3-{4-[bis-(1H-indol-3-il)-metil]-fenil}-N-hidróxi-
 10 acrilamida (ST2887).

Etapa 1. A reação de A (1H-indol, 234 mg, 2 mmols) e B [ácido 3-(4-formil-fenil)-acrílico, 176 mg, 1 mmol] foi realizada como no exemplo 1 para se obter o ácido C [ácido 3-{4-[bis-(1H-indol-3-il)-metil]-fenil}-acrílico] utilizado bruto para a etapa 2.

15 ¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 5,86 (s, 1H, *CH*); 6,44 (d, 1H, *CH*, *J* = 16,1 Hz); 6,86 (m, 4H, *CH* arom); 7,04 (t, 2H, *CH* arom); 7,25-7,59 (m, 9H, 8*CH* arom + 1 dupla ligação *CH*); 10,85 (s, 2H, *NH*).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 57,58; 112,24;
 20 118,24; 118,98; 119,79; 121,68; 124,36; 127,28; 128,87; 129,56; 132,62; 137,32; 144,68; 148,30; 168,38.

ES-MS *m/z*: 391,15 [M-H]⁻.

Etapa 2. A reação foi realizada como na Etapa 3 do exemplo 3. A purificação por RP-HPLC preparatória (coluna Lichrosorb
 25 RP-18, 7 μm; eluentes: H₂O/CH₃CN a 50:50; fluxo = 10 mL/min) forneceu o produto F [3-{4-[bis-(1H-indol-3-il)-metil]-fenil}-N-hidróxi-acrilamida, ST 2887].

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 5,85 (s, 1H, *CH*); 6,39 (d, 1H, *CH*, *J* = 15,95 Hz); 6,86 (m, 4H, *CH* arom); 7,03 (t, 2H, *CH* arom); 7,25-7,48 (m, 9H, 8*CH* arom + 1 dupla ligação *CH*); 8,99
 30 (s, 1H); 10,71 (s, 1H); 10,85 (s, 2H, *NH*).

¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 57,58; 114,16;

120,28; 120,90; 121,72; 123,60; 126,11; 126,27; 129,23; 130,03;
131,52; 135,13; 139,26; 140,96; 149,35; 165,58.

ES-MS m/z: 405,71 [M-H]⁻.

EXEMPLO 10:

5 Preparação de (2-amino-fenil)-amida de ácido 7,7-bis-(1H-indol-3-il)-heptanóico (ST3071)

Etapa 3. O intermediário D [ácido 7,7-bis-(1H-indol-3-il)-heptanóico, 60 mg, 0,167 mmol] obtido na etapa 2 no exemplo 1 foi dissolvido em DCM (1 mL), então, PyBOP (95,3 mg, 0,184 mmol) e
10 DIEA (87 µL, 0,50 mmol) foram adicionados. Após 5 min de agitação, a solução resultante foi adicionada a uma solução de E (2-aminofenilamina; 86 mg, 0,835 mmol) em DCM (1 mL), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2h. Então, o solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido
15 em acetato de etila. A solução foi lavada com HCl a 0,5N, uma solução saturada de NaHCO₃ e água (x2). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi grosseiramente purificado por uma cromatografia flash em gel de sílica usando-se hexano/acetato de etila como sistema eluente,
20 para fornecer F [(2-amino-fenil)-amida de ácido 7,7-bis-(1H-indol-3-il)-heptanóico, ST 3071, 50 mg, y = 67%]

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,36 (br, 4H, CH₂); 1,54 (br m, 2H, CH₂); 2,23 (m, 4H, CH₂); 4,36 (t, 1H, CH); 4,79 (s, 2H, CH₂-O); 6,52 (t, 2H, CH arom); 6,70 (d, 2H, CH arom); 6,80-7,05
25 (m, 4H, CH arom); 7,06-7,32 (m, 4H, CH arom); 7,50 (d, 2H, CH arom); 9,06 (s, 1H, NH); 10,72 (s, 2H, NH).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 26,16; 28,45; 29,53; 34,11; 35,70; 36,60; 112,02; 116,60; 116,89; 118,58; 119,57; 119,73; 121,29; 122,61; 124,30; 126,01; 126,40; 127,40; 137,19; 142,62;
30 171,89.

ES-MS m/z: 451,2 [M+H]⁺ e 449,4 [M-H]⁻.

EXEMPLO 11:

Preparação de N-hidróxi-3-(1H-indol-3-il)-acrilamida (ST2913)

Reagente E (cloridrato de hidroxilamina, 112,0 mg, 1,61 mmol) e DBU (254,0 mg, 1,61 mmol) foram dissolvidos em DMF (0,5 mL), e a solução resultante foi adicionada a uma suspensão de D
 5 [ácido 3-(1H-indol-3-il)-acrílico, 151 mg, 0,806 mmol], HATU (337,1 mg, 0,887 mmol) e DIEA (281,0 µL, 1,61 mmol) em DMF/DCM (1,5 mL/2 mL). A reação foi tratada conforme descrito na Etapa 3 do exemplo 3, e a purificação final por RP-HPLC preparatória (coluna Lichrosorb RP-18, 7 µm; eluentes: H₂O/CH₃CN a 70:30; fluxo = 10 mL/min) forneceu
 10 o produto F [N-hidróxi-3-(1H-indol-3-il)-acrilamida, ST 2913, 70 mg, y = 43%].

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6,40 (d, 1H, CH=C, J = 15,8 Hz); 7,08-7,22 (m, 2H, CH arom); 7,43 (m, 1H, CH arom); 7,54 (d, 1H, CH=C, J = 15,9 Hz); 7,78 (m, 2H, CH arom); 8,82 (s,
 15 1H); 10,42 (s, 1H); 11,53 (s, 1H, NH).

¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 112,75; 112,97; 113,56; 120,39; 121,02; 122,87; 125,57; 130,83; 133,40; 138,02; 165,28.

ES-MS m/z: 201,1 [M-H]⁻ e 224,86 [M+Na]⁺.

20 EXEMPLO 12:

Preparação de N-hidróxi-6-(1H-indol-3-il) hexanamida (ST2995)

Etapa 3. Em um balão, reagente E (cloridrato de hidroxilamina, 120,8 mg, 1,74 mmol) e DIEA (302,6 µL, 1,74 mmol) foram dissolvidos em DMF (0,5 mL), e a solução resultante foi adicionada a
 25 uma solução de D [ácido 6-(1H-indol-3-il)hexanóico, 200 mg, 0,869 mmol], HATU (363 mg, 0,956 mmol) e DIEA (302,6 µL, 1,74 mmol) em DMF (2 mL). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2h e, então, diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com HCl a 1N, NaHCO₃ 3%, salmoura (x 2), secada
 30 sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. A precipitação a partir de DCM, filtração e lavagens finais do precipitado

com DCM forneceram 0,17 g de F [hidroxiamida de ácido 8,8-bis-(1H-indol-3-il)-octanóico, ST 2995, $y = 80\%$).

^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,33 (m, 2H, CH_2); 1,65 (m, 4H, CH_2); 1,94 (t, 2H, CH_2); 2,66 (t, 2H, CH_2); 6,95 (t, 1H, CH arom); 7,05 (m, 2H, CH arom); 7,32 (d, 1H, CH arom); 7,48 (d, 1H, CH arom); 8,65 (s, 1H); 10,32 (s, 1H); 10,73 (s, 1H).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 25,32; 25,79; 29,34; 30,39; 33,06; 112,03; 115,34; 118,78; 119,03; 121,49; 122,80; 127,96; 137,05; 169,86.

ES-MS m/z : 245,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ e 247,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ e 269,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

EXEMPLO 13:

Preparação de hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(7-etil-1H-indol-3-il)-heptanóico (ST3126)

Etapa 1. Uma solução de B (éster etílico de ácido 7-oxo-heptanóico, 90 mg, 0,516 mmol), A (7-etil-1H-indol, 100,2 mg, 0,688 mmol) e triflato de disprósio (420 mg, 0,688 mmol) em AcCN (1,2 mL) reagiu como no exemplo 1 (à temperatura ambiente durante 2 dias) para fornecer C [éster etílico de ácido 7,7-bis-(7-etil-1H-indol-3-il)-heptanóico, que não foi isolado e foi caracterizado por ES-MS (m/z : 445,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Etapa 2. O intermediário bruto C [éster etílico de ácido 7,7-bis-(7-etil-1H-indol-3-il)-heptanóico], obtido na etapa 1 reagiu conforme descrito no exemplo 6 para fornecer produto D [ácido 7,7-bis-(7-etil-1H-indol-3-il)-heptanóico], que não foi isolado e foi caracterizado por ES-MS (m/z : 415,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$).

Etapa 3. O intermediário bruto D [ácido 7,7-bis-(7-etil-1H-indol-3-il)-heptanóico] obtido na etapa 2 reagiu conforme descrito no exemplo 6 para fornecer F [benziloxiamida de ácido 7,7-bis-(7-etil-1H-indol-3-il)-heptanóico], que não foi isolado e foi caracterizado por ES-MS (m/z : 522,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Etapa 4. O intermediário bruto F [benziloxiamida de ácido 7,7-bis-(7-etil-1H-indol-3-il)-heptanóico] obtido na etapa 3 reagiu confor-

me descrito no exemplo 6. A purificação por RP-HPLC preparatória (coluna Lichrosorb RP-18, 7 μ m, eluentes: CH₃CN/H₂O a 60: 40) forneceu 100,0 mg de G [hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(7-etil-1H-indol-3-il)-heptanóico, ST3126, rendimento global = 67%].

5 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,21 (t, 6H, CH₃); 1,28 (br, 4H, CH₂); 1,42 (m, 2H, CH₂); 1,88 (t, 2H, CH₂); 2,14 (br, 2H, CH₂); 2,77 (q, 4H, CH₂); 4,30 (t, 1H, CH); 6,76-6,81 (m, 4H, CH arom); 7,13 (s, 2H, CH arom); 7,34 (m, 2H, CH arom); 8,60 (s, 1H); 10,26 (s, 1H); 10,63 (s, 2H, NH).

10 ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 14,99; 24,29; 25,91; 28,40; 29,41; 33,05; 34,24; 35,68; 111,37; 118,83; 119,91; 120,01; 122,01; 122,17; 127,23; 127,29; 135,66; 135,81; 169,80.

ES-MS m/z: 430,4 [M-H]⁻ e 454,0 [M+Na]⁺.

EXEMPLO 14:

15 Preparação de hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(5-morfolin-4-ilmetil-3H-indol-3-il)-heptanóico (ST3307)

Etapa 1. Uma solução de B (éster etílico de ácido 7-oxo-heptanóico, 2,7 g, 15,68 mmols) e A (5-morfolin-4-ilmetil-3H-indol, 2,8 g, 12,95 mmols) em CH₃COOH glacial (20 mL) reagiu ao refluxo du-
20 rante uma noite para fornecer C, éster etílico de ácido 7,7-bis-(5-morfolin-4-ilmetil-3H-indol-3-il)-heptanóico, que não foi isolado e foi caracterizado por ES-MS (m/z: 587,4 [M+H]⁺ e 609,4 [M+23]⁺.

Etapa 2. O intermediário bruto C éster etílico de ácido 7,7-bis-(5-morfolin-4-ilmetil-3H-indol-3-il)-heptanóico, obtido na etapa 1 reagiu
25 conforme descrito no exemplo 6 para fornecer produto D, ácido 7,7-bis-(5-morfolin-4-ilmetil-3H-indol-3-il)-heptanóico, que não foi isolado e foi caracterizado por ES-MS (m/z: 557,6 [M-H]⁻).

Etapa 3. O intermediário bruto D, ácido 7,7-bis-(5-morfolin-4-ilmetil-3H-indol-3-il)-heptanóico, obtido na etapa 2 reagiu conforme des-
30 crito no exemplo 6 para fornecer F, benziloxiamida de ácido 7,7-bis-(5-morfolin-4-ilmetil-3H-indol-3-il)-heptanóico, que não foi isolado e foi caracterizado por ES-MS (m/z: 664,9 [M+H]⁺).

Etapa 4. O intermediário bruto F, benziloxiamida de ácido 7,7-bis-(5-morfolin-4-ilmetil-3H-indol-3-il)-heptanóico, obtido na etapa 3 reagiu conforme descrito no exemplo 6. A purificação por RP-HPLC preparatória (coluna Lichrosorb RP-18, 7 μ m, eluentes: CH₃OH + 0,1% de TFA/H₂O + 0,1% de TFA = 45:55) forneceu 100,0 mg de G, hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(5-morfolin-4-ilmetil-3H-indol-3-il)-heptanóico, ST3307, rendimento global = 40%].

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,28 (bm, 4H, 2XCH₂); 1,42 (bm, 2H, CH₂); 1,88 (m, 2H, CH₂); 2,12 (bm, 2H, CH₂); 2,32 (bm, 8H, 4xCH₂); 3,34 (bm, 4H, 2xCH₂); 3,53 (bm, 8H, 4xCH₂); 4,30 (t, J = 7,1 Hz, 1H, CH); 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 2H, CH arom); 7,14 (s, 2H, CH arom); 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H, CH arom); 7,33 (s, 2H, CH arom); 8,63 (bs, 2H); 10,30 (s, 2H); 10,71 (s, 2H, NH).

¹³C-RMN (75,5 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 26,00; 27,90; 28,25; 33,99; 34,62; 35,49; 53,63; 62,29; 67,17; 109,78; 118,51; 121,57; 122,73; 123,94; 127,23; 130,13; 136,36; 170,05.

ES-MS m/z : 574,4 [M+H]⁺.

EXEMPLO 15:

Preparação de hidroxiamida de ácido 7-(1H-indol-3-il)-7-(1H-indol-2-il)-heptanóico (ST3292)

Durante a síntese de ST2741, exemplo 1, hidroxiamida de ácido 7-(1H-indol-3-il)-7-(1H-indol-2-il)-heptanóico foi obtida como uma impureza. O produto foi purificado e caracterizado.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,28 (bm, 4H, 2XCH₂); 1,44 (bm, 2H, CH₂); 1,43 (bm, 2H, CH₂); 1,88 (t, 2H, CH₂); 2,12 (bm, 2H, CH₂); 4,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H, CH); 6,23 (s, 1H, CH arom); 6,86 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH arom); 6,92 (t, J = 7,0 Hz, 1H, CH arom); 7,00 (t, J = 7,1 Hz, 1H, CH arom); 7,18-7,24 (m, 2H, CH arom); 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H, CH arom); 7,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H, CH arom); 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H, CH arom); 8,63 (s, 1H); 10,28 (s, 1H); 10,75 (s, 1H); 10,86 (s, 1H).

¹³C-RMN (75,5 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 25,81; 28,04;

29,26; 33,00; 34,96; 36,51; 98,56; 111,39; 112,05; 117,55; 118,82; 119,07; 119,39; 119,82; 120,53; 121,49; 122,88; 127,14; 128,75; 136,66; 137,02; 144,31; 169,78.

ES-MS m/z: 376,2 $[M+H]^+$, 398,1 $[M+Na]^+$ e 374,2 $[M-H]^-$.

5 EXEMPLO 16:

Preparação de ácido 7,7-bis-(1H-indol-3-il)-heptanóico (ST3127)

Ácido 7,7-bis-(1H-indol-3-il)-heptanóico (ST3127) foi preparado conforme descrito no exemplo 1, etapa 1 e etapa 2.

10 ^1H -RMN (300 MHz, Acetona- d_6) δ (ppm): 1,45 (br m, 4H, CH_2); 1,59 (quint, 2H, CH_2); 2,26 (m, 4H, CH_2); 4,52 (t, 1H, CH); 6,87-6,95 (m, 2H, CH_{arom}); 6,99-7,07 (m, 2H, CH_{arom}); 7,21 (d, 2H, CH_{arom}); 7,34 (d, 2H, CH_{arom}); 7,59 (d, 2H, CH_{arom}); 9,89 (s, 2H, NH).

15 ^{13}C -RMN (75 MHz, Acetona- d_6) δ (ppm): 25,06; 28,14; 29,29; 33,57; 34,19; 35,81; 111,39; 118,42; 119,50; 119,95; 121,16; 121,99; 127,56; 137,39; 174,02.

ES-MS m/z: 359,2 $[M-H]^-$ e 383,2 $[M+Na]^+$.

Lista de abreviações:

20 AcCN - Acetonitrila

DBU - 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno

DCC - Dicicloexilcarbodiimida

DCM - Diclorometano

DIEA - N,N,N-diisopropiletilamina

25 DMAP - 4-Dimetilaminopiridina

DMF - Dimetilformamida

DMSO - Dimetilsulfóxido

EDC - Cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

30 EtOH - Etanol

TEA - Trietilamina

HATU - Hexafluorofosfato de hidroxiazabenzotriazol-N,N,N,N-

tetrametilurônio

HOBt - Hidroxibenzotriazol

MeOH - Metanol

NMM - N-Metilmorfolina

5 PyBOP – Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris-pirrolidino-fosfônio

RP-HPLC – HPLC de fase reversa

TFA - ácido trifluoroacético

THF - Tetraidrofurano

10 Resultados Biológicos

Estudos de citotoxicidade

Para testar os efeitos dos compostos sobre o crescimento celular, usaram-se células de leucemia pró-mielocítica humana NB4, células de carcinoma de células não pequenas NCI-H460 e células de carcinoma de cólon HCT-116. As células dos tumores NB4 e NCI-H460 foram cultivadas em RPMI 1640 contendo 10% de soro bovino fetal (GIBCO), ao passo que as células de tumor HCT-116 foram cultivadas em McCoy's 5A contendo 10% de soro bovino fetal (GIBCO).

As células tumorais foram semeadas em placas de cultura de tecido de 96 cavidades (Corning) a aproximadamente 10% de confluência, e se deixou que se fixassem e recuperassem durante pelo menos 24 h. Concentrações variáveis dos fármacos foram, então, adicionadas a cada cavidade, para calcular seu valor de IC₅₀ (a concentração que inibe 50% de sobrevivência celular). As placas foram incubadas durante 24 h a 37 °C. Ao término do tratamento, para células de tumor NB4 em suspensão, o procedimento foi realizado da seguinte maneira: o meio de cultura foi removido por centrifugação das placas a 1.600 x g durante 10 min, e o sobrenadante foi removido. 250 µL de PBS foram adicionados, então, as placas foram centrifugadas a 1.600 x g durante 10 min, e o sobrenadante foi removido. 200 µL/cavidade de meio de cultura RPMI 1640 contendo 10% de FCS foram adicionados, e as placas foram incubadas a 37 °C durante

mais 48 h. As placas foram novamente centrifugadas a 1.600 x g durante 10 min, o meio de cultura foi removido, e 200 µL de PBS e 50 µL de TCA a 80% frio foram adicionados. As placas foram incubadas em gelo durante pelo menos 1 h. TCA foi removido, as placas foram lavadas 3 vezes por imersão em água destilada e secadas sobre papel e a 40°C durante 5 min. Então, 200 µL de sulforodamina B a 0,4% em ácido acético a 1% foram adicionados. As placas foram incubadas à temperatura ambiente durante mais 30 min. A sulforodamina B foi removida, as placas foram lavadas por imersão em ácido acético a 1% 3 vezes, então, foram secadas sobre papel e a 40 °C durante 5 min. Então, 200 µL de Tris a 10 mM foram adicionados, as placas foram mantidas sob agitação durante 20 min. A sobrevivências das células foi determinada como densidade óptica por um espectrofluorímetro Multiskan a 540 nm. Para as células tumorais em adesão (NCI-H460 e HCT-116), o procedimento foi conforme acima mencionado, exceto que, ao término do tratamento, as placas foram lavadas por remoção do sobrenadante e adição de PBS 3 vezes sem centrifugação. Da mesma forma, no último dia do ensaio, o sobrenadante foi removido sem centrifugação.

A quantidade de células mortas foi calculada como a porcentagem de diminuição da ligação de sulforodamina B em comparação com culturas de controle. Os valores de IC₅₀ (a concentração que inibe 50% da sobrevivência das células) foram calculados com o programa "ALLFIT". Na tabela 1, a citotoxicidade avaliada em células tumorais NB4 mostrou que ST3044 era o composto mais potente, com um valor de IC₅₀ de 0,15 µM, seguido por outras moléculas (ST3052, ST3043, ST3292, ST3307, ST2741, ST2887, ST2889, ST2754) com valores de IC₅₀ de 0,4 – 2,3 µM. No câncer de pulmão de células não pequenas NCI-H460 e câncer de cólon HCT-116, ST3044, ST3043 e ST3052 foram as moléculas mais potentes, com valores de IC₅₀ que variaram de 0,27 a 0,7 µM, seguidas por ST3292, ST3307, ST2741, ST2887, ST2889, ST2754, com valores de IC₅₀ de 0,6 – 5,8

μM . Outras moléculas (ST2408, ST2743, ST2995, ST3127) mostraram uma pequena citotoxicidade em células tumorais NB4 ou NCI-H460 e HCT-116, pois os valores de IC_{50} variaram de $8,8 \mu\text{M}$ a $88,8 \mu\text{M}$.

Além disso, as moléculas da presente invenção se mostraram mais potentes que os compostos bis-heterocíclicos homólogos no
5 texto de citotoxicidade com células tumorais NB4 (vide Tabela 2).

Tabela 1.: Citotoxicidade de diferentes compostos em células tumorais NB4, NCI-H460 e HCT-116

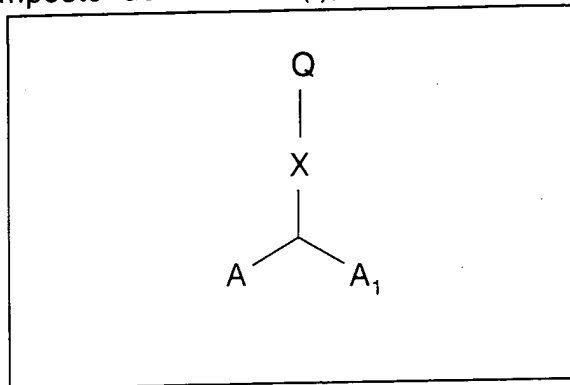
Composto	NB4	NCI-H460	HCT-116
	$\text{IC}_{50} \pm \text{DP}, \mu\text{M}$		
ST2408	$14,6 \pm 0,6$	$25,9 \pm 0,3$	
ST2741	$0,6 \pm 0,01$	$1,2 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,02$
ST2743		$88,8 \pm 2,8$	
ST2754	$1,6 \pm 0,06$	$5,2 \pm 0,3$	$5,8 \pm 0,2$
ST2887	$0,6 \pm 0,01$	$2,6 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,5$
ST2889	$2,3 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2$
ST2995	$8,8 \pm 0,5$	$22 \pm 1,7$	
ST3043	$0,8 \pm 0,01$	$0,55 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,03$
ST3044	$0,15 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,1$	$0,27 \pm 0,01$
ST3052	$0,6 \pm 0,09$	$0,7 \pm 0,09$	$0,4 \pm 0,1$
ST3127	> 20	> 20	> 20
ST3292	$0,67 \pm 0,01$	$0,82 \pm 0,07$	
ST3307	$0,42 \pm 0,02$	$1,1 \pm 0,1$	

Tabela 2.: Citotoxicidade dos compostos bis-heterocíclicos
10 homólogos em células tumorais NB4

Composto	NB4
	$\text{IC}_{50} \pm \text{SD}, \mu\text{M}$
ST1346	$44,3 \pm 0,6$
ST1383	48 ± 11
ST1393	$16,2 \pm 0,3$
ST1422	$47,3 \pm 5,6$
ST1730	$5,7 \pm 0,2$
ST1880	22 ± 6
ST1896	$33,6 \pm 6,5$

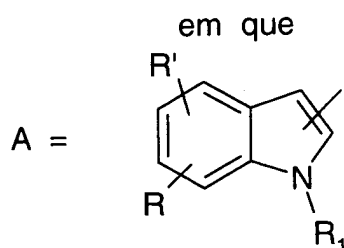
REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I),



(I)

5

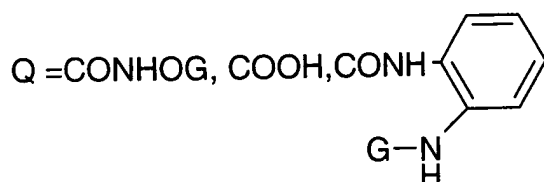


A_1 é H ou A, em que R, R' e R_1 são iguais para ambos os anéis indol;

X é um (C_2 - C_{10}) alquilenos saturado ou insaturado (alcenileno ou alcinileno), linear ou ramificado, opcionalmente substituído com OH, ou uma (C_6 - C_{12}) arila, (C_3 - C_{10}) heteroarila contendo pelo menos um heteroátomo selecionado de N, O ou S, em que, nos grupos cíclicos, pelo menos um dos -CH- é opcionalmente substituído com C-halogênio ou C-(C_1 - C_3) alquila;

15

Q = SH, $\text{COCONR}_2\text{R}_3$, COCF_3 , or



em que:

G é H ou uma glicosila;

R_2 , R_3 são iguais ou diferentes e são H ou uma (C_1 - C_4)

20 alquila;

R_1 é selecionado do grupo que consiste em H, (C_1 - C_4) al

quila, (C₆-C₁₂) arila, (C₆-C₁₂) aril-(C₁-C₄) alquilenos, (C₁-C₄) alcanoíla e (C₁-C₄)-alquil-(C₆-C₁₀)-arileno;

R e R', iguais ou diferentes, são selecionados do grupo que consiste em:

5 . H

. (C₁-C₁₀) alquila saturada ou insaturada, linear ou ramificada, opcionalmente substituída com uma (C₃-C₁₀) heteroarila ou (C₃-C₁₀) heterociclil-(C₁-C₄) alquilenos, em que o heterociclo contém pelo menos um heteroátomo selecionado de N, O ou S, ou com um grupo -
10 NR₅R₆, em que R₅, R₆ são iguais ou diferentes e são H, (C₁-C₄) alquila linear ou ramificada, (C₁-C₄)-alcanoíla,

. OR₄, em que R₄ = H, (C₁-C₄) alquila, mesila, tosila, (C₁-C₄) alcanoíla, glicosila

. halogênio, azida, nitro, nitrila e NR₅R₆.

15 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que A é A₁.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que X é um C₂-C₁₀ alquilenos saturado ou insaturado.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que Q
20 é CONHOG.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 4, em que G, R₁, R₂ e R₃ são iguais e são H.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que R e R' são iguais e são selecionados do grupo que consiste em H, (C₁-C₃) alquilamina e (C₁-C₃) alquilmorfolina.
25

7. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, que é selecionado do grupo que consiste em:

3-{4-[Bis-(1H-indol-3-il)-metil]-fenil}-N-hidróxi-acrilamida,

hidroxiamida de ácido 5,5-bis-(1H-indol-3-il)-pentanóico,

30 hidroxiamida de ácido 6,6-bis-(1H-indol-3-il)-hexanóico,

hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(1H-indol-3-il)-heptanóico,

hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-

- heptanóico,
 hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(5-metil-1H-indol-3-il)-
 heptanóico,
 hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(7-etil-1H-indol-3-il)-heptanóico,
 5 hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(7-metóxi-1H-indol-3-il)-
 heptanóico,
 hidroxiamida de ácido 7,7-bis-(5-morfolin-4-ilmetil-3H-indol-3-
 il)-heptanóico,
 hidroxiamida de ácido 7-(1H-indol-3-il)-7-(1H-indol-2-il)-
 10 heptanóico,
 ácido 7,7-bis-(1H-indol-3-il)-heptanóico,
 hidroxiamida de ácido 8,8-bis-(1H-indol-3-il)-octanóico,
 N-Hidróxi-4,4-bis-(1H-indol-3-il)-butiramida, e
 N-Hidróxi-6-(1H-indol-3-il)hexanamida.
- 15 8. Processo para a preparação dos compostos como defini-
 do em qualquer uma das reivindicações precedentes, em que A é A1,
 compreendendo a dimerização do derivado indol de partida, na pre-
 sença de um aldeído ou acetal.
9. Composto, como definido em qualquer uma das reivindi-
 20 cações 1 a 7, como um medicamento.
10. Uso de um composto como definido em qualquer uma
 das reivindicações 1 a 7, para a preparação de um medicamento com
 atividade antitumoral.
11. Uso de um composto como definido em qualquer uma
 25 das reivindicações 1 a 7, para a preparação de um medicamento para
 o tratamento de uma patologia tumoral, em que o tumor tenha mos-
 trado resistência a fármaco a fármacos antitumorais anteriormente usa-
 dos para seu tratamento, em que o dito composto de fórmula (I) e-
 xerce um efeito quimiossensibilizante sobre o dito tumor resistente ao
 30 fármaco.
12. Uso, de acordo com a reivindicação 10 ou 11, em que
 o tumor é selecionado do grupo que consiste em sarcoma, carcinoma,

carcinóide, tumor ósseo, tumor neuroendócrino, leucemia linfóide, leucemia pró-mielocítica aguda, leucemia mielóide, leucemia monocítica, leucemia megacariocítica e doença de Hodgkin.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 10 ou 11, em que o composto de fórmula (I) é combinado com um ou mais agentes antitumorais conhecidos.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 13, em que o agente antitumoral conhecido é ácido retinóico "all-trans" (ATRA)..

15. Composição farmacêutica contendo como ingrediente ativo um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, e pelo menos um excipiente e/ou diluente farmacêuticamente aceitável.

16. Composição, de acordo com a reivindicação 15, para o tratamento de patologias tumorais.

17. Composição, de acordo com a reivindicação 15, para o tratamento de uma patologia tumoral, em que o tumor tenha mostrado resistência a fármaco a fármacos antitumorais anteriormente usados para seu tratamento, em que o dito composto de fórmula (I) exerce uma ação quimiossensibilizante sobre o dito tumor resistência a fármaco.

18. Composição, de acordo com a reivindicação 16 ou 17, em que a patologia tumoral é selecionada do grupo que consiste em sarcoma, carcinoma, carcinóide, tumor ósseo, tumor neuroendócrino, leucemia linfóide, leucemia pró-mielocítica aguda, leucemia mielóide, leucemia monocítica, leucemia megacarioblástica e doença de Hodgkin.

19. Composição, de acordo com a reivindicação 16 ou 17, em que o composto de fórmula (I) é administrado em combinação com um ou mais agentes antitumorais conhecidos.

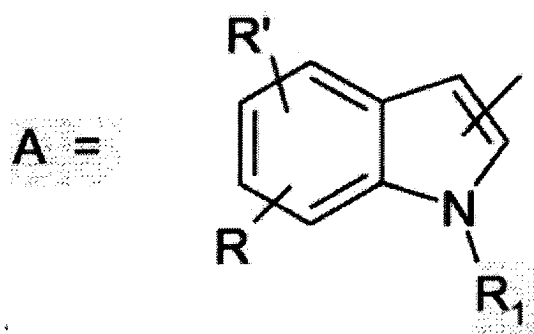
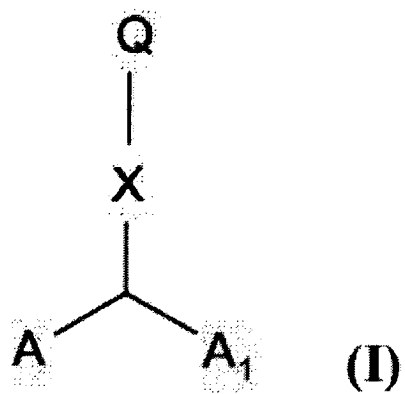
20. Composição, de acordo com a reivindicação 16 ou 17, em que o agente antitumoral conhecido é selecionado do grupo que consiste em agentes de alquilação, inibidores da topoisomerase, agentes antitubulina, compostos de intercalação, antimetabólitos, produtos

naturais como alcalóides da vinca, epipodofilotoxinas, antibióticos, enzimas, taxanos, e compostos de citodiferenciação.

21. Composição, de acordo com a reivindicação 20, em que o composto antitumoral de citodiferenciação é ácido retinóico "all-trans"(ATRA).

22. Processo para a preparação da composição como definido em qualquer uma das reivindicações 15 a 21, compreendendo a mistura do(s) composto(s) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 com o(s) excipiente(s) e/ou diluente(s) adequado(s).

23. Método de tratamento de um mamífero que sofra de uma doença como definido em qualquer uma das reivindicações de 10 a 12, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7.



RESUMO

Patente de Invenção "**DERIVADOS DE INDOL COM ATIVIDADE ANTITUMORAL**".

- A presente invenção refere-se a derivados de indol de fórmula
- 5 (I + A) inserir fórmulas com atividade antitumoral e quimiossensibilizante. Também são descritas composições farmacêuticas contendo os compostos acima mencionados, para o tratamento de tumores.