

(11) Número de Publicação: **PT 1776340 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 209/42 (2006.01) **C07D 209/00** (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) **A61K 31/404** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2005.08.02**

(30) Prioridade(s): **2004.08.05 FR 0408652**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.04.25**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.12.03**
036/2009

(73) Titular(es):

SANOFI-AVENTIS
174, AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS FR

(72) Inventor(es):

LUC EVEN FR
LAURENT DUBOIS FR
YANNICK EVANNO FR

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE N-(1H-INDOLIL)-1H-INDOLE-2-CARBOXAMIDAS, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPÊUTICA**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE N-(1H-INDOLIL)-1H-INDOLE-2-CARBOXAMIDAS, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPÊUTICA"

Derivados de *N*-(1*H*-indolil)-1*H*-indole-2-carboxamidas, sua preparação e sua aplicação em terapêutica.

A invenção tem por objecto compostos derivados de *N*-(1*H*-indolil)-1*H*-indole-2-carboxamidas, que apresentam uma actividade antagonista *in vitro* e *in vivo* para os receptores do tipo TRPV1 (ou VR1).

São já conhecidos compostos descritos no documento WO-A-03049702, úteis no tratamento de doenças, nas quais os receptores do tipo VR1 estão implicados.

Existe ainda uma necessidade para encontrar e desenvolver produtos que apresentam uma boa actividade *in vivo*.

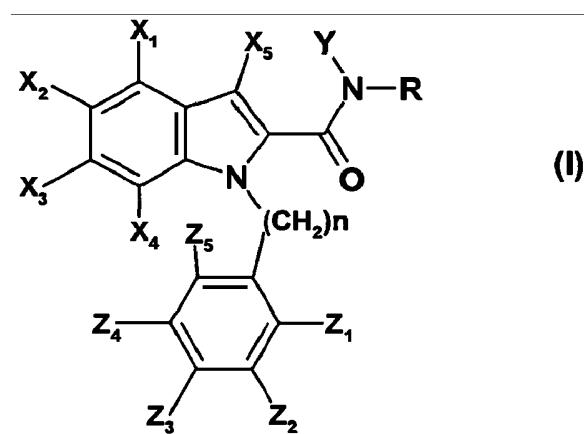
A invenção responde a este objectivo quando propõe novos compostos que apresentam uma actividade antagonista *in vitro* e *in vivo* para os receptores do tipo VR1.

Um primeiro objecto da invenção refere-se a compostos que respondem à fórmula geral (I) a seguir.

Um outro objecto da invenção refere-se a processos de preparação dos compostos de fórmula geral (I).

Um outro objecto da invenção refere-se à utilização dos compostos de fórmula geral (I), nomeadamente, em medicamentos ou em composições farmacêuticas.

Os compostos da invenção respondem à fórmula geral (I):

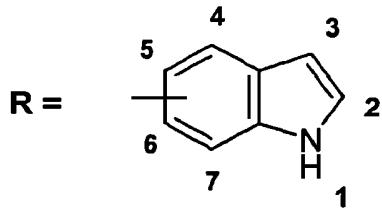


na qual

$X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ e Z_5 representam, independentemente uns dos outros, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_7 , fluoroalquilo- C_1-C_6 , alcoxilo- C_1-C_6 , fluoroalcoxilo- C_1-C_6 , ciano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, NR_1R_2 , tioalquilo- C_1-C_6 , $-S(O)-$ alquilo- C_1-C_6 , $-S(O)_2-$ alquilo- C_1-C_6 , $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$ ou arilo;

X_5 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo- C_1-C_6 , fluoroalquilo- C_1-C_6 ;

R representa um grupo 4-, 5-, 6- ou 7-indolilo,



estando R eventualmente substituído na posição 1, 2 e/ou 3 com um ou vários grupos seleccionados dos grupos alquilo-C₁-C₆ e fluoroalquilo-C₁-C₆;

estando R eventualmente substituído na posição 4, 5, 6 e/ou 7 com um ou vários grupos seleccionados dos átomos de halogéneo, os grupos alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxilo-C₁-C₆, fluoroalcoxilo-C₁-C₆;

Y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-C₁-C₆;

n é igual a 0, 1, 2 ou 3;

R₁ e R₂ representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇, cicloalquilo-C₃-C₇-alquilo-C₁-C₃, ou arilo; ou R₁ e R₂ formam, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando este grupo eventualmente substituído com um grupo alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇, cicloalquilo-C₃-C₇-alquilo-C₁-C₃ ou arilo;

R₃ e R₄ representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-C₁-C₆ ou arilo;

R₅ representa um grupo alquilo-C₁-C₆ ou arilo.

No âmbito da presente invenção, entende-se por:

- C_t-C_z , em que t e z podem ter os valores de 1 a 6, uma cadeia carbonada podendo ter de t a z átomos de carbono, por exemplo, uma cadeia carbonada C_1-C_3 que pode ter de 1 a 3 átomos de carbono;
- um alquilo: um grupo alifático saturado linear ou ramificado. Como exemplos, podem referir-se os grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, etc;
- um cicloalquilo: um grupo carbonado cílico. Como exemplos, podem referir-se os grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, etc;
- um fluoroalquilo: um grupo alquilo em que um ou vários átomos de hidrogénio foram substituídos com um átomo de flúor;
- um alcoxilo: um radical -O-alquilo em que o grupo alquilo é tal como definido anteriormente;
- um fluoroalcoxilo: um grupo alcoxilo em que um ou vários átomos de hidrogénio foram substituídos com um átomo de flúor;
- um tioalquilo: um radical -S-alquilo em que o grupo alquilo é tal como definido anteriormente;

- um arilo: um grupo aromático cílico compreendendo entre 6 e 10 átomos de carbono. Como exemplos de grupos arilo, podem referir-se os grupos fenilo ou naftilo;
- um átomo de halogéneo: um flúor, um cloro, um bromo ou um iodo.

Os compostos de fórmula (I) podem existir na forma de bases ou de sais de adição de ácidos. Os referidos sais de adição fazem parte da invenção.

Estes sais são preparados, de um modo vantajoso, com ácidos farmaceuticamente aceitáveis, mas os sais de outros ácidos úteis, por exemplo, para a purificação ou o isolamento dos compostos de fórmula (I), também fazem parte da invenção.

Os compostos de fórmula geral (I) podem estar sob a forma de hidratos ou de solvatos, a saber, sob a forma de associações ou de combinações com uma ou várias moléculas de água ou com um solvente. Os referidos hidratos e solvatos também fazem parte da invenção.

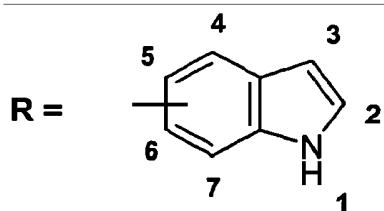
Dos compostos de fórmula (I), objectos da invenção, um primeiro sub-grupo de compostos é constituído pelos compostos para os quais:

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e Z_5 representam, independentemente uns dos outros, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo, mais particularmente, um flúor, um bromo ou um cloro, ou um grupo alquilo- C_1-C_6 , mais particularmente, um metilo, um propilo, um isopropilo, um sec-butilo, um terc-butilo, um pentilo, cicloalquilo- C_3-C_7 , mais

particularmente, um ciclopentilo ou um ciclo-hexilo, fluoroalquilo-C₁-C₆, mais particularmente, um CF₃, alcoxilo-C₁-C₆, mais particularmente, um metoxilo ou um etoxilo, fluoroalcoxilo-C₁-C₆, mais particularmente, um OCF₃, nitro, NR₁R₂, tioalquilo-C₁-C₆, mais particularmente, um tiometilo, -S(O)-alquilo-C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo-C₁-C₆, mais particularmente, um -S(O)₂-CH₃, ou arilo, mais particularmente, fenilo; e/ou

X₅ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-C₁-C₆, mais particularmente, um metilo; e/ou

R representa um grupo 4-, 5-, 6- ou 7-indolilo,



estando R eventualmente substituído na posição 1, 2 e/ou 3 com um ou vários grupos alquilo-C₁-C₆, mais particularmente, metilo ou isopropilo; e/ou

Y representa um átomo de hidrogénio; e/ou

n é igual a 0, 1, 2 ou 3;

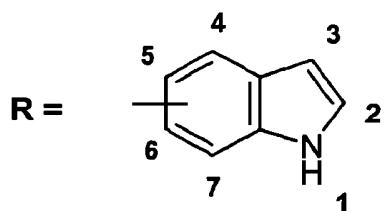
R₁ e R₂ representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio.

Dos compostos de fórmula (I), objectos da invenção, um segundo sub-grupo de compostos é constituído pelos compostos para os quais:

X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ representam, independentemente uns dos outros, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo, mais particularmente, um flúor, um bromo ou um cloro, ou um grupo alquilo-C₁-C₆, mais particularmente, um metilo, um propilo, um isopropilo, um sec-butilo, um terc-butilo, um pentilo, cicloalquilo-C₃-C₇, mais particularmente, um ciclopentilo ou um ciclo-hexilo, fluoroalquilo-C₁-C₆, mais particularmente, um CF₃, alcoxilo-C₁-C₆, mais particularmente, um metoxilo ou um etoxilo, fluoroalcoxilo-C₁-C₆, mais particularmente, um OCF₃, nitro, tioalquilo-C₁-C₆, mais particularmente, um tiometilo, -S(O)-alquilo-C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo-C₁-C₆, mais particularmente, um -S(O)₂-CH₃, ou arilo, mais particularmente, fenilo; e/ou

X₅ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-C₁-C₆, mais particularmente, um metilo; e/ou

R representa um grupo 4-, 5-, 6- ou 7-indolilo,



estando R eventualmente substituído na posição 1, 2 e/ou 3 com um ou vários grupos alquilo-C₁-C₆, mais particularmente, metilo; e/ou

Y representa um átomo de hidrogénio; e/ou

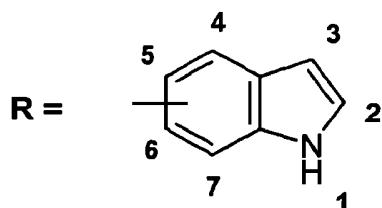
n é igual a 0, 1, 2 ou 3.

Dos compostos de fórmula (I), objectos da invenção, um terceiro sub-grupo de compostos é constituído pelos compostos para os quais:

X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ e Z₅ representam, independentemente uns dos outros, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxilo-C₁-C₆, fluoroalcoxilo-C₁-C₆, ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, tioalquilo-C₁-C₆, -S(O)-alquilo-C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo-C₁-C₆, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ ou arilo;

X₅ representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆;

R representa um grupo 4-, 5-, 6- ou 7-indolilo,



estando R eventualmente substituído na posição 1, 2 e/ou 3 com um ou vários grupos seleccionados dos grupos alquilo-C₁-C₆ e fluoroalquilo-C₁-C₆;

estando R eventualmente substituído na posição 4, 5, 6 e/ou 7 com um ou vários grupos seleccionados dos átomos de halogéneo, os grupos alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxilo-C₁-C₆, fluoroalcoxilo-C₁-C₆;

Y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-C₁-C₆;

n é igual a 0, 1, 2 ou 3;

R₁ e R₂ representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇, cicloalquilo-C₃-C₇-alquilo-C₁-C₃ ou arilo; ou R₁ e

R₂ formam em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando este grupo eventualmente substituído com um grupo alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇, cicloalquilo-C₃-C₇-alquilo-C₁-C₃ ou arilo;

R₃ e R₄ representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-C₁-C₆ ou arilo;

R₅ representa um grupo alquilo-C₁-C₆ ou arilo;

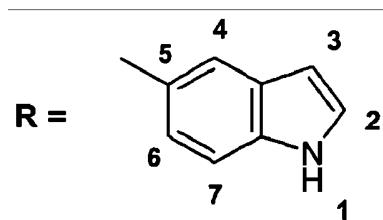
com a condição de que

quando Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e Z_5 representam simultaneamente átomos de hidrogénio

então n é igual a 2 ou 3.

Dos compostos de fórmula (I), objectos da invenção, um quarto sub-grupo de compostos é constituído pelos compostos para os quais:

R representa um grupo indol-5-ilo



estando R eventualmente substituído na posição 1, 2 e/ou 3 com um ou vários grupos seleccionados dos grupos alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$ e fluoroalquilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$;

estando R eventualmente substituído na posição 4, 6 e/ou 7 com um ou vários grupos seleccionados dos átomos de halogéneo, os grupos alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalcoxilo- $\text{C}_1\text{-C}_6$;

sendo X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Y , n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 tais como definidos na fórmula geral (I) acima ou tais como definidos no primeiro, no segundo ou no terceiro sub-grupo acima.

Dos compostos de fórmula (I), objectos da invenção, um quinto sub-grupo de compostos é constituído pelos compostos para os quais:

X_2 e/ou X_3 são diferentes de um átomo de hidrogénio;

sendo X_1 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , R , Y , n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 tais como definidos na fórmula geral (I) acima ou tais como definidos no primeiro, no segundo, no terceiro ou no quarto sub-grupo acima.

Dos compostos de fórmula (I), objectos da invenção, um sexto sub-grupo de compostos é constituído pelos compostos para os quais:

X_5 representa um átomo de hidrogénio;

sendo X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , R , Y , n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 tais como definidos na fórmula geral (I) acima ou tais como definidos no primeiro, no segundo, no terceiro, no quarto ou no quinto sub-grupo acima.

Dos compostos de fórmula (I), objectos da invenção, um séptimo sub-grupo de compostos é constituído pelos compostos para os quais:

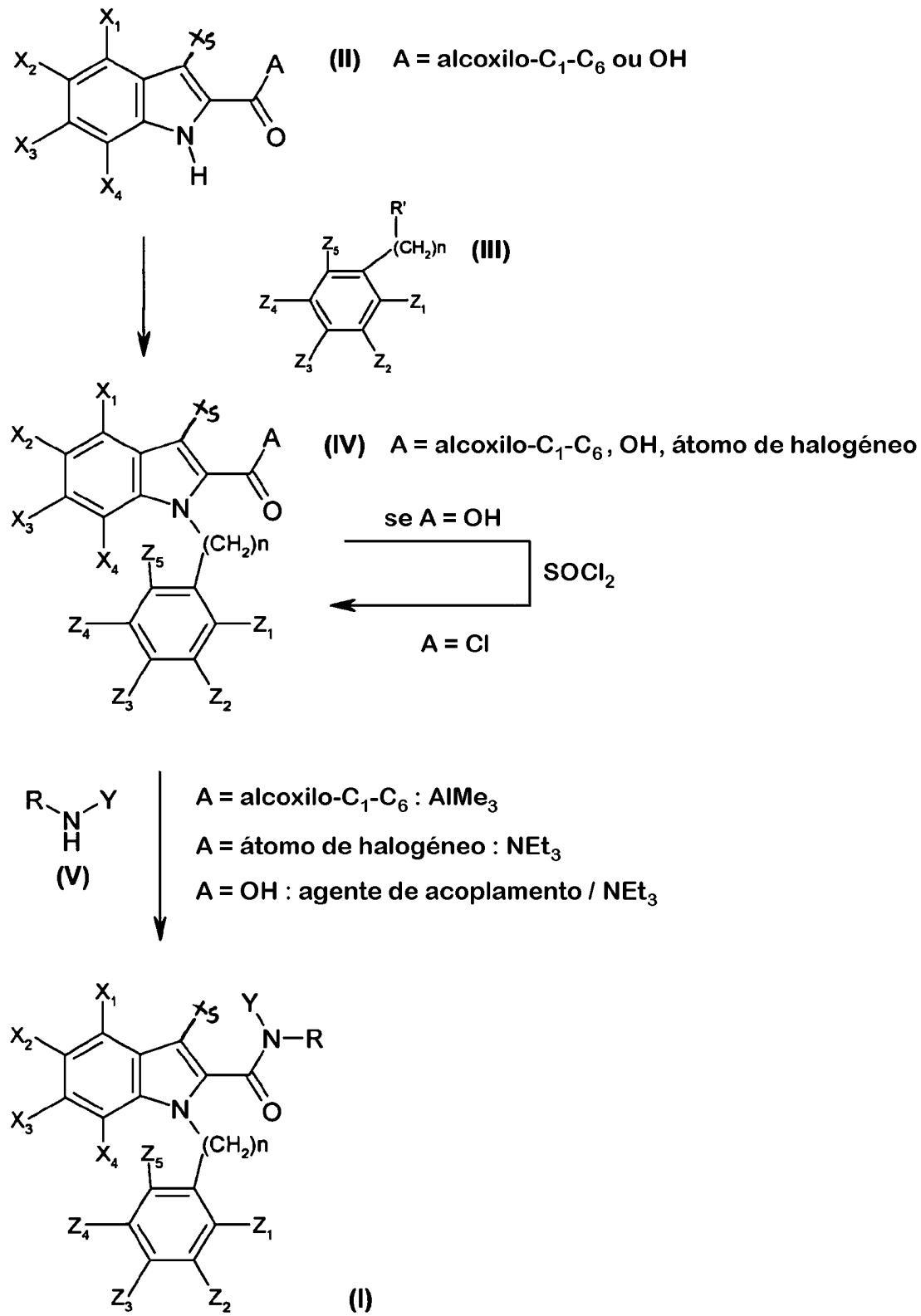
Y representa um átomo de hidrogénio;

sendo X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , R ; n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 tais como definidos na fórmula geral (I) acima ou tais como definidos no primeiro, no segundo, no terceiro, no quarto, no quinto o no sexto sub-grupo acima.

Em conformidade com a invenção, podem preparar-se os compostos de fórmula geral (I) de acordo com o processo ilustrado pelo esquema 1 a seguir.

De acordo com o esquema 1, os compostos de fórmula geral (IV) podem ser obtidos por reacção de um composto de fórmula geral (II), na qual X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 são tais como definidos na fórmula geral (I) acima e A representa um grupo alcoxilo- C_1-C_6 ou hidroxilo, com um composto de fórmula geral (III), na qual Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 e n são tais como definidos na fórmula geral (I) acima e R' representa um átomo de bromo, de iodo, um grupo tosilato ou qualquer outro grupo equivalente.

Esquema 1



Quando $n = 1, 2$ ou 3 , o composto de fórmula geral (III) pode ser um halogeneto de alquilo, tal como um brometo de benzilo ($n = 1$: Kolasa T., Bioorg.Med.Chem. 1997, 5 (3) 507) ou um iodeto de fenetilo ($n = 2$: Abramovitch R., Synth. Commun., 1995, 25 (1), 1) e a reacção pode ser realizada na presença de uma base, tal como o hidreto de sódio ou o carbonato de potássio, num solvente polar, tal como a dimetilformamida, o sulfóxido de dimetilo ou a acetona. Quando $n = 0$, o composto de fórmula geral (III) é um iodeto ou um brometo de arilo e a reacção pode ser realizada a uma temperatura compreendida entre $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $250\text{ }^{\circ}\text{C}$, na presença de um catalisador de cobre, tal como o brometo de cobre ou o óxido de cobre bem como de uma base, tal como o carbonato de potássio (Murakami Y., Chem.Pharm.Bull., 1995, 43 (8), 1281). Também se pode utilizar as condições mais suaves, descritas em S.L. Buchwald, J.Am.Chem.Soc. 2002, 124, 11684.

Em alternativa, os compostos de fórmula geral (IV), na qual $n = 0$, podem ser obtidos por reacção do composto de fórmula geral (II) com um composto de fórmula geral (III) do tipo ácido borónico ($n = 0$, $R' = B(OH)_2$), na presença de uma base, tal como a trietilamina ou a piridina, bem como de diacetato de cobre, por analogia com protocolos descritos em W.W.K.R. Mederski, Tetrahedron, 1999, 55, 12757.

Os compostos de fórmula geral (II) estão comercialmente disponíveis ou são preparados de acordo com vários processos descritos na literatura (D. Knittel Synthesis 1985, 2, 186 e T.M. Williams J.Med.Chem. 1993, 36 (9), 1291, por exemplo).

No caso dos indoles de fórmula geral (IV), na qual A representa um grupo alcoxilo- C_1-C_6 , o composto de fórmula

geral (I) é obtido por reacção de um composto de fórmula geral (IV), tal como obtido acima, com um amideto do composto de fórmula geral (V), na qual R e Y são tais como definidos na fórmula geral (I) acima, ao refluxo de um solvente, tal como o tolueno. O amideto do composto de fórmula geral (V) é preparado por acção prévia do trimetilalumínio nos aminoindoles de fórmula geral (V).

No caso dos indoles de fórmula geral (IV), na qual A representa um grupo hidroxilo, a função ácido carboxílico pode ser previamente transformada em halogeneto de ácido, tal como um cloreto de ácido, por acção do cloreto de tionilo, ao refluxo de um solvente, tal como o diclorometano ou o dicloroetano. O composto de fórmula geral (I) é então obtido por reacção do composto de fórmula geral (IV), na qual A representa um átomo de cloro, com o aminoindole de fórmula geral (V), na presença de uma base, tal como a trietilamina.

Em alternativa, o indole de fórmula geral (IV), na qual A representa um grupo hidroxilo, pode ser acoplado ao aminoindole de fórmula geral (V) na presença de um agente de acoplamento, tal como uma dialquilcarbodiimida, o hexafluorofosfato de benzotriazole-1-il-oxi-trispirrolidinofosfónio, o dietilcianofosfonato ou qualquer outro agente de acoplamento conhecido pelo perito na técnica, na presença de uma base como a trietilamina, num solvente, tal como a dimetilformamida.

Os aminoindoles de fórmula geral (V) são preparados de acordo com processos descritos na literatura, tais como em I.T. Forbes, J.Med.Chem. 1993, 36 (8), 1104 (Y = H), I.T. Forbes, documento WO9205170 (Y = alquilo).

No esquema 1, os compostos de fórmula (II), (III) e (V) e os outros reagentes, quando o seu modo de preparação não é descrito, estão comercialmente disponíveis ou descritos na literatura, ou podem ser preparados de acordo com métodos aí descritos ou que são conhecidos pelo perito na técnica.

Os compostos de fórmulas gerais (II), (IV) e (I), nas quais X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e/ou Z_5 representam um grupo ciano ou um arilo, podem ser obtidos por uma reacção de acoplamento, catalisada por um metal, tal como o paládio, realizada nos compostos de fórmulas gerais (II), (IV) ou (I) correspondentes, nas quais X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e/ou Z_5 representam um átomo de bromo.

Os compostos de fórmulas gerais (II), (IV) e (I), nas quais X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e/ou Z_5 representam um grupo $C(O)NR_1R_2$, podem ser obtidos a partir dos compostos de fórmulas gerais (II), (IV) ou (I) correspondentes, nas quais X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e/ou Z_5 representam grupo ciano, de acordo com métodos que estão descritos na literatura ou que são conhecidos pelo perito na técnica.

Os compostos de fórmulas gerais (II), (IV) e (I), nas quais X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e/ou Z_5 representam grupo $S(O)-alquilo$ ou $S(O)_2-alquilo$, podem ser obtidos por oxidação dos compostos de fórmulas gerais (II), (IV) ou (I) correspondentes, nas quais X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e/ou Z_5 representa um grupo tioalquilo- C_1-C_6 , de acordo com métodos que estão descritos na literatura ou que são conhecidos pelo perito na técnica.

Os compostos de fórmulas gerais (II), (IV) e (I), nas quais X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e/ou Z_5 representam grupo NR_1R_2 , NR_3COR_4 ou $NR_3SO_2R_4$, podem ser obtidos a partir dos compostos de fórmulas gerais (II), (IV) ou (I) correspondentes, nas quais X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e/ou Z_5 representam um grupo nitro, por exemplo, por redução e acetilação ou sulfonilação, de acordo com métodos que estão descritos na literatura ou que são conhecidos pelo perito na técnica.

Os compostos de fórmulas gerais (II), (IV) e (I), nas quais X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e/ou Z_5 representam grupo $SO_2NR_1R_2$, podem obtidos por um método análogo ao descrito em Pharmazie 1990, 45, 346, ou de acordo com métodos que estão descritos na literatura ou que são conhecidos pelo perito na técnica.

Os seguintes exemplos descrevem a preparação de determinados compostos de acordo com a invenção. Estes exemplos não são limitativos e apenas ilustram a presente invenção. Os números dos compostos exemplificados remetem aos apresentados na tabela 1. As microanálises elementares, as análises LC-MS (cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa), os espectros de I.V. e R.M.N. confirmam as estruturas dos compostos obtidos.

A não ser que de outro modo indicado, os reagentes químicos utilizados nos exemplos estão todos comercialmente disponíveis.

Exemplo 1 (Composto Nº 1)

*N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-trifluorometilbenzil)-1*H*-indole-2-carboxamida*

1.1 1-(3-trifluorometilbenzil)-1*H*-indole-2-carboxilato de etilo

Agita-se uma suspensão de 0,492 g (2,6 mmol) de 1*H*-indole-2-carboxilato de etilo, de 0,683 g (2,86 mmol) de brometo de 3-trifluorometilbenzilo e de 0,898 g (6,5 mmol) de carbonato de potássio em 50 mL de dimetilformamida durante 24 horas a 60 °C. Arrefece-se a mistura reaccional, verte-se numa mistura de água gelada e de acetato de etilo. Após decantação, separa-se a fase orgânica e lava-se com duas vezes 50 mL de água e com 50 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio. Seca-se a solução sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida. Obtém-se 0,8 g de um óleo utilizado tal e qual no passo seguinte.

1.2 *N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-trifluorometilbenzil)-1*H*-indole-2-carboxamida* (composto nº 1)

Adiciona-se, gota a gota a 0 °C, uma solução de 0,231 g (1,58 mmol) de 1-metil-1*H*-5-aminoindole (I.T. Forbes, J.Med.Chem. 1993, 36 (8), 1104) em 15 mL de tolueno a uma solução de 0,93 mL (1,87 mmol) de trimetilalumínio (2 M em tolueno) em 6 mL de tolueno. Após 15 minutos de agitação, adiciona-se 0,5 g (1,44 mmol) de 1-(3-trifluorometilbenzil)-1*H*-indole-2-carboxilato de etilo, obtido no passo 1.1. Aquece-se a mistura durante 4 horas a 50 °C. Em seguida, submete-se a

mistura reaccional a hidrólise por adição de 10 mL de água e toma-se novamente em 100 mL de acetato de etilo. Lava-se a fase orgânica com 100 mL de ácido clorídrico a 1 N, com duas vezes 50 mL de água e com 50 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio. Seca-se a solução sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de diclorometano, e recristaliza-se de isopropanol. Obtém-se assim 0,33 g de produto.

Ponto de fusão: 189 - 190 °C

R.M.N. de ^1H (DMSO-D₆): δ (ppm): 3,75 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 7,4 (m, 11H), 7,71 (d, 1H), 7,96 (s, 1H).

Exemplo 2 (composto nº 2)

N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-metoxi-1-(3-trifluorometilbenzil)-1*H*-indole-2-carboxamida

2.1 5-metoxi-1*H*-indole-2-carboxilato de etilo

A uma solução de 1 g (5,23 mmol) de ácido 5-metoxi-1*H*-indole-2-carboxílico em 52 mL de etanol, adiciona-se, gota a gota, 1,91 mL (26,15 mmol) de cloreto de tionilo, sob agitação a 0 °C. Aquece-se a mistura reaccional ao refluxo durante 2 horas e arrefece-se e concentra-se sob pressão reduzida. Toma-se novamente o resíduo em 100 mL de acetato de etilo e lava-se esta solução com duas vezes 50 mL de água e com 50 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio. Seca-se a solução sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se o filtrado sob pressão

reduzida. Obtém-se 1,2 g de produto utilizado tal e qual no passo seguinte.

2.2 5-metoxi-1-(3-trifluorometilbenzil)-1*H*-indole-2-carboxilato de etilo

A uma suspensão de 0,306 g de hidreto de sódio em 10 mL de dimetilformamida adiciona-se,gota a gota, uma solução de 1,2 g (5,47 mmol) de 5-metoxi-1*H*-indole-2-carboxilato de etilo, obtido no passo 2.1, em 50 mL de dimetilformamida. Agita-se a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente e adiciona-se 1,01 mL (6,57 mmol) de brometo de 3-trifluorometilbenzilo e mantém-se a agitação durante 4 horas suplementares. Verte-se a mistura reaccional sobre 200 mL de água gelada e 100 mL de acetato de etilo. Após decantação, separa-se a fase orgânica e lava-se com três vezes 50 mL de água e com 50 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio. Seca-se a solução sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida. Obtém-se 2 g de produto utilizado tal e qual no passo seguinte.

2.3 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-metoxi-1-(3-trifluorometilbenzil)-1*H*-indole-2-carboxamida (composto nº 2)

Adiciona-se,gota a gota a 0 °C, uma solução de 0,278 g (1,91 mmol) de 1-metil-1*H*-5-aminoindole (I.T. Forbes, J.Med.Chem. 1993, 36 (8), 1104) em 15 mL de tolueno a uma solução de 1,59 mL (3,18 mmol) de trimetilalumínio (2 M em tolueno) em 10 mL de tolueno. Após 15 minutos de agitação, adiciona-se 0,6 g (1,59 mmol) de 1-(3-trifluorometilbenzil)-5-metoxi-1*H*-indole-2-carboxilato de etilo, obtido no passo 2.2.

Aquece-se a mistura durante 4 horas a 50 °C. Submete-se a mistura reaccional a hidrólise por adição de 10 mL de água e toma-se novamente em 100 mL de acetato de etilo. Lava-se a fase orgânica com 100 mL de ácido clorídrico a 1 N, com duas vezes 50 mL de água e com 50 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio. Seca-se a solução sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida. Purifica-se o produto resultante por cromatografia em coluna de sílica eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo, e recristaliza-se de isopropanol. Obtém-se 0,55 g de produto.

Ponto de fusão: 176 - 177 °C

R.M.N. de ^1H (DMSO-D₆): δ (ppm): 3,8 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 5,9 (s, 2H), 6,49 (d, 1H), 7,2 (m, 8H), 7,48 (m, 2H), 7,9 (m, 2H).

Exemplo 3 (composto nº 3)

*N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzil)-1*H*-indole-2-carboxamida*

3.1 5-fluoro-1-(3-fluorobenzil)-1*H*-indole-2-carboxilato de etilo

Agita-se uma suspensão de 0,207 g (1 mmol) de 5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxilato de etilo, 0,173 g (1,2 mmol) de cloreto de 3-fluorobenzilo e 0,276 g (2 mmol) de carbonato de potássio em 10 mL de dimetilformamida durante 24 horas a 60 °C. Em seguida, arrefece-se a mistura reaccional, verte-se numa mistura de água gelada e de acetato de etilo. Após decantação, separa-se a fase

orgânica e lava-se com duas vezes 50 mL de água e com 50 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio. Seca-se a solução sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida. Obtém-se 0,195 g de um óleo utilizado tal e qual no passo seguinte.

3.2 N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzil)-1*H*-indole-2-carboxamida (composto nº 3)

Adiciona-se,gota a gota a 0 °C, uma solução de 0,146 g (0,7 mmol) de 1-metil-1*H*-5-aminoindole (I.T. Forbes, J.Med.Chem. 1993, 36 (8), 1104) em 15 mL de tolueno a uma solução de 0,7 mL (1,4 mmol) de trimetilalumínio (2 M em tolueno) em 3 mL de tolueno. Após 15 minutos de agitação, adiciona-se 0,195 g (0,62 mol) de 5-fluoro-1-(3-fluorobenzil)-1*H*-indole-2-carboxilato de etilo, obtido no passo 3.1. Aquece-se a mistura durante 4 horas a 50 °C. Submete-se a mistura reaccional a hidrólise por adição de 10 mL de água e toma-se novamente em 100 mL de acetato de etilo. Lava-se a fase orgânica com 100 mL de ácido clorídrico a 1 N, com duas vezes 50 mL de água e com 50 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio. Seca-se a solução sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de diclorometano. Obtém-se 0,152 g de produto.

Ponto de fusão = 187 - 189 °C

R.M.N. de ^1H (DMSO-D₆): δ (ppm): 3,77 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 7 (m, 4H), 7,32 (m, 7H), 7,98 (s, 1H).

Exemplo 4 (composto nº 30)

*N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indole-2-carboxamida*

4.1 Ácido 1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indole-2-carboxílico

Agita-se uma suspensão, em 200 mL de dimetilformamida, de 128,8 g (0,8 mol) de ácido 1*H*-indole-2-carboxílico, de 159,2 g (0,8 mol) de 4-bromocumeno, de 111,6 g (0,808 mol) de carbonato de potássio e de 8 g (0,1 mol) de óxido de cobre, ao refluxo durante 24 horas. Após arrefecimento, adiciona-se 6 L de água à suspensão bege obtida. Filtra-se a suspensão e toma-se novamente o insolúvel em 1 L de uma solução de ácido clorídrico a 5 N. Extrai-se esta mistura com 500 mL de diclorometano. Lava-se a fase orgânica com água, seca-se sobre sulfato de sódio e concentra-se sob pressão reduzida. Após secagem sob pressão reduzida, obtém-se 204,4 g de um sólido branco utilizado tal e qual no passo seguinte.

Ponto de fusão = 203 – 204 °C

4.2 Cloreto de ácido 1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indole-2-carboxílico

Agita-se uma solução de 111 mg (0,4 mmol) de ácido 1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indole-2-carboxílico, obtido no passo 4.1 e de 90 microlitros (1,2 mmol) de cloreto de tionilo em 2 mL de dicloroetano, durante 3 horas ao refluxo. Concentra-se o

meio reaccional sob pressão reduzida. Obtém-se um resíduo utilizado tal e qual no passo seguinte.

4.3 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indole-2-carboxamida (composto nº 30)

Agita-se uma solução de 119 mg (0,4 mmol) de cloreto de ácido 1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indole-2-carboxílico, obtido no passo 4.2, 70 mg (0,48 mmol) de 1-metil-1*H*-5-aminoindole e 110 microlitros (0,8 mmol) de trietilamina em 2 mL de tetra-hidrofurano, durante 18 horas à temperatura ambiente. Concentra-se a mistura reaccional sob pressão reduzida, toma-se novamente em 20 mL de água e 50 mL de diclorometano. Separa-se a fase orgânica, lava-se com 50 mL de ácido clorídrico a 1 N, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo. Obtém-se 0,133 g de produto.

Ponto de fusão: 178 - 179 °C

R.M.N. de ^1H (CDCl_3): δ (ppm): 1,39 (d, 6H), 3,05 (sept., 1H), 3,8 (s, 3H), 6,4 (d, 1H), 7,29 (m, 11H), 7,78 (m, 3H).

Exemplo 5 (composto nº 4)

N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-indole-2-carboxamida

5.1 Ácido 1-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-indole-2-carboxílico

O composto pode ser preparado de acordo com um método análogo ao descrito no passo 4.1 do exemplo 4, substituindo o 4-bromocumeno pelo 3-bromo- α,α -trifluorotolueno.

5.2 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-indole-2-carboxamida

Agita-se uma solução de 2 g (6,55 mmol) de ácido 1-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-indole-2-carboxílico (preparado por analogia ao método descrito no passo 4.1 do exemplo 4, 1,14 g (7,86 mmol) de 1-metil-1*H*-5-aminoindole (I.T. Forbes, J.Med.Chem. 1993, 36 (8), 1104), 1,2 mL (7,86 mmol) de dietilcianofosfonato e 2,03 mL (14,41 mmol) de trietilamina, em 20 mL de dimetilformamida, durante 18 horas à temperatura ambiente. Concentra-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e toma-se novamente em 50 mL de água. Extrai-se esta solução com duas vezes 50 mL de diclorometano. Reúnem-se as fases orgânicas, secam-se sobre sulfato de sódio e concentram-se sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna de sílica eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo.

Isola-se 1,97 g de produto.

Ponto de fusão: 225 - 226 °C

R.M.N. de ^1H (DMSO-D₆): δ (ppm): 3,79 (s, 3H), 6,41 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,7 (m, 7H).

Exemplo 6 (composto nº 41)

*N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-isopropilfenil)-5-trifluorometiloxi-1*H*-indole-2-carboxamida*

6.1 *1-(3-isopropilfenil)-5-trifluorometiloxi-1*H*-indole-2-carboxilato de etilo*

Agita-se uma mistura de 0,2 g (0,73 mmol) de 5-trifluorometiloxi-1*H*-indole-2-carboxilato de etilo, de 0,24 g (1,46 mmol) de ácido 3-isopropilfenilborónico, de 0,2 g (1,1 mmol) de diacetato de cobre e de 0,12 mL (1,46 mmol) de piridina em 5 mL de diclorometano, na presença de peneiro molecular 4 Å, durante 4 dias à temperatura ambiente. Verte-se a mistura sobre 100 mL de água e 50 mL de diclorometano. Separa-se a fase orgânica, lava-se com ácido clorídrico a 1 N, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo. Obtém-se 0,1 g de produto utilizado tal e qual no passo seguinte.

6.2 *N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-isopropilfenil)-5-trifluorometiloxi-1*H*-indole-2-carboxamida (composto nº 41)*

Adiciona-se, gota a gota a 0 °C, uma solução de 0,0493 g (0,34 mmol) de 1-metil-5-amino-1*H*-indole (I.T. Forbes, J.Med.Chem. 1993, 36 (8), 1104) em 5 mL de tolueno a uma solução de 0,28 mL (0,56 mmol) de trimetilalumínio (2 M em tolueno) em 2 mL de tolueno. Após 15 minutos de agitação, adiciona-se 0,1 g (0,28 mmol) de 1-(3-isopropilfenil)-5-trifluorometiloxi-1*H*-

indole-2-carboxilato de etilo, obtido no passo 6.1. Aquece-se a mistura durante 4 horas a 50 °C. Submete-se a mistura reaccional a hidrólise por adição de 10 mL de água e toma-se novamente em 100 mL de acetato de etilo. Lava-se a fase orgânica com 100 mL de ácido clorídrico a 1 N, com duas vezes 50 mL de água e com 50 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio. Seca-se a solução sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de acetato de etilo, e recristaliza-se de isopropanol. Obtém-se 0,136 g de produto.

Ponto de fusão: 164 – 165 °C

R.M.N. de ^1H (DMSO D₆): δ (ppm): 1,22 (dxs, 6H), 2,98 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,38 (d, 1H), 7,4 (m, 11H), 7,9 (m, 2H).

Exemplo 7 (composto nº 70)

N-(1H-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzil)-1H-indole-2-carboxamida

Adiciona-se,gota a gota a 0 °C, uma solução de 0,46 g (3,49 mmol) de 5-amino-1*H*-indole em 50 mL de tolueno a uma solução de 4,76 mL (9,51 mmol) de trimetilalumínio (2 M em tolueno) em 10 mL de tolueno. Após 15 minutos de agitação, adiciona-se 1 g (3,17 mmol) do 5-fluoro-1-(3-fluorobenzil)-1*H*-indole-2-carboxilato de etilo, obtido no passo 3.1 do exemplo 3. Aquece-se a mistura durante 4 horas a 50 °C. Submete-se a mistura reaccional a hidrólise por adição de 10 mL de água e toma-se novamente em 100 mL de acetato de etilo. Lava-se a fase

orgânica com 100 mL de ácido clorídrico a 1 N, com duas vezes 50 mL de água e com 50 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio. Seca-se a solução sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna de sílica eluindo com uma mistura de ciclo-hexano e de diclorometano. Obtém-se 0,7 g de produto.

Ponto de fusão = 158 - 163 °C

R.M.N. de ^1H (DMSO-D₆): δ (ppm): 5,87 (s, 2H), 6,38 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,31 (m, 5H), 7,51 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 10,98 (s, 1H).

A tabela 1 a seguir ilustra as estruturas químicas e as propriedades físicas de alguns compostos de fórmula geral (I) de acordo com a invenção. Nesta tabela:

- a coluna "PF" informa os pontos de fusão dos produtos em graus Celsius (°C). Quando os produtos foram isolados sob a forma de sólido amorfo ou de óleo, são caracterizados nesta coluna pela sua massa ($[\text{MH}]^+$);
- Me, MeO, EtO, n-Pr, i-Pr, s-Bu, t-Bu representam, respectivamente, grupos metilo, metoxilo, etoxilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, terbutilo.

Tabela 1

Nº	X_1, X_2, X_3, X_4, X_5	R	Y	n	Z_1	Z_2	Z_3		Z_4	Z_5	PF (°C)
							Z_3	Z_4			
1	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	H	H	189 - 190
2	H, MEO, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	H	H	176 - 177
3	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	H	187 - 189
4	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	CF ₃	H	H	H	H	225 - 226
5	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	Me	H	Me	H	H	142 - 144
6	H, Me, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	H	H	195 - 196
7	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	H	H	H	H	H	182 - 184
8	H, H, HeO, H,	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	H	H	160 - 161
9	H, Cl, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	H	H	205 - 206
10	MeO, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	H	H	215 - 217
11	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	H	H	188 - 191
12	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	H	CF ₃	H	H	H	220 - 221
13	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	Cl	H	199 - 200

(continuação)

Nº	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF (°C)
14	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	Me	H	H	H	161 - 163
15	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	MeO	H	H	H	[MH] ⁺ : 428
16	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃ O	H	H	H	173 - 174
17	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	H	t-Bu	H	H	217 - 218
18	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	Cl	H	H	H	171 - 172
19	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	H	F	H	H	224 - 225
20	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	H	SMe	H	H	73 - 74
21	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	H	s-Bu	H	H	191 - 192
22	H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	H	H	H	H	166 - 168
23	H, H, Me, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	H	i-Pr	H	H	147 - 148
24	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	H	n-pentilo	H	H	[MH] ⁺ : 436
25	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	H	ciclopentilo	H	H	221 - 222
26	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	H	Ph	H	H	194 - 195
27	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	H	CF ₃	H	H	233 - 235
28	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	H	n-Pr	H	H	144 - 146
29	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	Me	H	H	H	86 - 88
30	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	H	i-Pr	H	H	178 - 179
31	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	H	t-Bu	H	H	169 - 170
32	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	H	ciclo-hexilo	H	H	227 - 229
33	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	H	EtO	H	H	94 - 95

ω_O

(continuação)

Nº	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF (°C)
34	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	H	Cl	H	H	[MH] ⁺ : 400
35	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	F	H	[MH] ⁺ : 434
36	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	F	H	H	H	H	204 - 206
37	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	H	CF ₃ O	H	H	198 - 199
38	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	H	Br	H	H	209 - 210
39	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	Me	Me	H	H	148 - 150
40	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	2	H	H	H	H	H	158 - 159
41	H, CF ₃ O, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	iPr	H	H	H	164 - 165
42	H, CF ₃ , H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	H	197 - 198
43	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	0	H	CF ₃	H	H	H	131 - 132
44	H, CF ₃ , H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	181 - 182
45	H, H, H, H, H	1-Metilindol-6-ilo	H	0	H	Me	H	Me	H	161 - 163
46	H, H, H, H, H	1,2,3-(trimetil)indol-5-ilo	H	0	H	Me	H	Me	H	179 - 181
47	H, H, H, H, H	1-Metilindol-4-ilo	H	0	H	Me	H	Me	H	94 - 106
48	H, F, H, H, H	1-Metilindol-6-ilo	H	1	H	F	H	H	H	173 - 175
49	H, F, H, H, H	1-Metilindol-7-ilo	H	1	H	F	H	H	H	153 - 155
50	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	2	F	H	H	H	H	187 - 188
51	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	2	H	H	F	H	H	198 - 199
52	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	3	H	H	H	H	H	177 - 178
53	H, MeO, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	165 - 166

(continuação)

Nº	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF (°C)
54	H, H, H, H, H	1-Metilindol-7-ilo	H	0	H	Me	H	Me	H	180 - 182
55	H, F, H, H, H	1,2,3-(trimetil)indol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	183 - 185
56	H, F, H, H, H	1-Metilindol-4-ilo	H	1	H	F	H	H	H	197 - 199
57	H, F, H, H, H	1,2-(dimetil)indol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	206 - 208
58	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	2	H	H	t-Bu	H	H	182 - 184
59	H, H, MeO, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	202 - 205
60	MeO, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	177 - 179
61	MeO, H, OMe, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	183 - 185
62	H, Cl, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	201 - 202
63	H, Me, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	[MH] ⁺ : 412
64	H, SO ₂ Me, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	221 - 223
65	H, NO ₂ , H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	[MH] ⁺ : 443
66	H, F, H, H, H	1-Isopropilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	167 - 168
67	F, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	184 - 185
68	H, Pr, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	190 - 191
69	H, CF ₃ , H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	H	H	H	H	193 - 194
70	H, F, H, H, H	Indol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	158 - 163

ω

(continuação)

Nº	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF (°C)
71	H, OCF ₃ , H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	188 - 189
72	Me, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	204 - 205
73	H, tBu, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	209 - 210
74	H, NH ₂ , H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	189 - 191
75	H, H, Me, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	206 - 208
76	H, H, F, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	230 - 231
77	H, OMe, OMe, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	243 - 246
78	H, H, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	185 - 186
79	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	1	H	H	H	H	H	193 - 194
80	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	2	H	CF ₃	H	H	H	172 - 173
81	H, F, H, H, H	1-Metilindol-5-ilo	H	2	H	F	H	H	H	178 - 180

ω
ω

Os compostos da invenção foram submetidos a ensaios farmacológicos *in vitro* e *in vivo* que evidenciaram o seu interesse como substâncias com actividades terapêuticas.

Ensaio de inibição da corrente induzida pela capsaicina nos DRG de rato

- Cultura primária de células de gânglios de raiz dorsal (DRG) de rato:

Os neurónios do DRG exprimem naturalmente o receptor TRPV1.

As culturas primárias de DRG de ratos recém-nascidos são preparadas a partir de murganhos de 1 dia. Resumidamente, após dissecção, os gânglios são tripsinizados e as células dissociadas mecanicamente por trituração branda. As células são novamente suspensas num meio de cultura basal de Eagle contendo 10% de soro bovino fetal, 25 mM de KCl, 2 mM de glutamina, 100 µg/mL de gentamicina e 50 ng/mL de NGF, e depositadas em lâminas de vidro cobertas com laminina (0,25 x 106 células por lâmina) que são colocadas, em seguida, em placas de 12 poços Corning. As células são incubadas a 37 °C em atmosfera humidificada contendo 5% de CO₂ e 95% de ar. É adicionada citosina β-D-arabinosídeo (1 µM) 48 h após o início da cultura, para prevenir o desenvolvimento das células não neuronais. As lâminas são transferidas para câmaras experimentais para os estudos de *patch-clamp* após 7-10 dias de cultura.

- Electrofisiologia:

As câmaras de medida (volume de 800 μ L) contendo a preparação celular são colocadas sobre a platina de um microscópio invertido (Olympus IMT2) equipado com ópticas Hoffman (Modulation Contrast, Nova Iorque) e observadas com ampliação de 400X. As câmaras são continuamente impregnadas por gravidade (2,5 mL/min) com o auxílio de um distribuidor de soluções que aceita 8 entradas e cuja única saída, constituída por um tubo de polietileno (abertura de 500 μ m) está colocada a menos de 3 mm da célula estudada. A configuração "célula inteira" da técnica de *patch-clamp* foi utilizada. As pipetas em vidro boro-silicatado (resistência de 5-10 M Ω) são aproximadas da célula graças a um micromanipulador piezoeléctrico 3D (Burleigh, PC1000). As correntes globais (potencial de membrana fixado a -60 mV) são registadas com um amplificador Axopatch 1D (Axon Instruments, Foster city, Califórnia), conectado a um PC controlado pelos softwares de Pclamp8 (Axon Instrument). Os vestígios de corrente são registados em papel e simultaneamente digitalizados (frequência de amostragem de 15 a 25 Hz) e adquiridos no disco duro do PC.

A aplicação de uma solução de capsaicina a 300 nM, provoca nas células de DRG (voltagem fixa a -70 mV) uma corrente catiónica de entrada. De modo a minimizar a dessensibilização dos receptores, o intervalo de um minuto mínimo entre duas aplicações de capsaicina é respeitado. Após um período de controlo (estabilização da resposta da capsaicina sozinha), os compostos a ensaiar são aplicados sozinhos na concentração de 10 nM durante uma duração de 4 a 5 minutos, durante os quais vários ensaios capsaicina + composto são realizados (obtenção da

inibição máxima). Os resultados são expressos em % de inibição da resposta da capsaicina de controlo.

As percentagens de inibição da resposta de capsaicina (300 nM) estão compreendidas entre 20% e 100% para os compostos mais activos da invenção ensaiados na concentração de 10 nM (ver alguns exemplos na tabela 2).

Assim, os compostos da invenção são antagonistas eficazes *in vitro* dos receptores do tipo TRPV1.

Tabela 2

Nº do composto	% de inibição em DRG patch
1	56
11	48

Ensaio de irritação corneana de murganho

A característica irritante da capsaicina é facilmente apreciada ao nível da córnea uma vez que este órgão é um dos mais inervados pelas fibras C. Neste contexto, de acordo com experiências preliminares, a aplicação de uma quantidade muito fraca de capsaicina (2 µL numa concentração de 160 µM) na superfície da córnea de um animal provoca um determinado número de comportamentos estereotipados, relacionados com a irritação e que é fácil de registar. De entre estes, refere-se: piscadela do olho, esfrega do olho instilada pela pata dianteira ipsilateral, esfrega da face com as duas patas dianteiras, raspagem da face ipsilateral pela pata traseira. A duração destes comportamentos não ultrapassa os 2 minutos de observação e o animal volta então

à sua actividade normal. Por outro lado, o seu aspecto também é normal. O murganho não está recluso num canto com os pêlos eriçados e não desenvolve nenhum sinal observável de sofrimento. Pode concluir-se que a duração de acção da capsaicina nestas doses é inferior a 2 minutos.

Resumo da metodologia:

O princípio da série de experiências é o de determinar se os compostos da invenção podem influenciar a resposta comportamental induzida por uma dada quantidade de capsaicina. A capsaicina é inicialmente diluída a 25 mM em DMSO e diluída, para a sua utilização final, em Tween 80 a 10% em soro fisiológico. Parece, a partir de estudos de controlo, que nestas condições o solvente não tem nenhum efeito.

Na prática, o produto a ensaiar é administrado por via oral e, com um atraso (tempo de pré-tratamento: t) que depende dos dados de farmacocinética, o animal recebe a instilação ocular de 2 μL de uma solução de capsaicina a 160 μM preparada como indicado acima. Durante uma observação de 2 minutos após a instilação, o número de esfregas do olho instilado pela pata dianteira ipsilateral é registado.

Para um dado animal, a percentagem de protecção é calculada como se segue:

$$P = 100 - ((\text{número de raspagens observadas} / \text{número médio de raspagem do grupo tratado pelo solvente}) \times 100)$$

Esta percentagem de protecção é média para cada grupo de animais (n = número de animais ensaiados com o composto da invenção).

As percentagens de protecção avaliadas, neste modelo, para os compostos da invenção mais activos, utilizados na dose de 60 mg/kg (po), estão compreendidas entre 8% e 100% (ver alguns exemplos na tabela 3):

Tabela 3

nº do composto	% P - (t) a 60 mg/kg (po) - (n = 8)
1	26% - (1h)
14	60% - (1h)

Os resultados destes ensaios mostram que os compostos mais activos da invenção bloqueiam os efeitos induzidos pelo estímulo dos receptores TRPV1.

Assim, os compostos da invenção podem ser utilizados para a preparação de medicamentos, nomeadamente, para a preparação de um medicamento para prevenir ou tratar as patologias nas quais os receptores do tipo TRPV1 estão implicados.

Assim, de acordo com um outro dos seus aspectos, a invenção tem por objecto medicamentos que compreendem um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou ainda um hidrato ou um solvato do referido composto.

Estes medicamentos encontram a sua aplicação em terapêutica, nomeadamente, na prevenção e/ou no tratamento da

dor e da inflamação, da dor crónica, neuropática (traumática, diabética, metabólica, infecciosa, tóxica, induzida por um tratamento anticanceroso ou iatrogénico), (osteo-) artrítico, reumático, fibromialgias, da dor de costas, da dor relacionada com cancro, da nevralgia facial, das cefaleias, da enxaqueca, da dor de dentes, da queimadura, da queimadura solar, da mordedura ou da picada, da nevralgia pós-herpética, da dor muscular, da compressão nervosa (central e/ou periférica), dos traumatismos da medula e/ou do cérebro, da isquemia (da medula e/ou do cérebro), da neurodegeneração, dos acidentes vasculares hemorrágicos (da medula e/ou do cérebro), da dor pós-enfarte.

Os compostos da invenção podem ser utilizados para a preparação de um medicamento para prevenir e/ou tratar os distúrbios urológicos, tais como a hiperactividade da bexiga, a hiperreflexia vesical, a instabilidade vesical, a incontinência, a urgência miccional, a incontinência urinária, a cistite, a cólica nefrética, a hipersensibilidade pélvica e a dor pélvica.

Os compostos da invenção podem ser utilizados para a preparação de um medicamento para prevenir e/ou tratar os distúrbios ginecológicos como a vulvodínia, as dores relacionadas com as salpingites, as dismenorreias.

Também se pode utilizar estes produtos para a preparação de um medicamento para prevenir e/ou tratar os distúrbios gastro-intestinais, tais como o distúrbio do refluxo gastro-esofágico, a úlcera do estômago, a úlcera do duodeno, a dispepsia funcional, a colite, a IBS, a doença de Crohn, a pancreatite, a esofagite, a cólica hepática.

Do mesmo modo, os produtos da presente invenção podem ser úteis na prevenção e/ou no tratamento dos distúrbios respiratórios, tais como a asma, a tosse, a COPD, a broncoconstricção e os distúrbios inflamatórios. Estes produtos também podem ser utilizados para prevenir e/ou tratar a psoriase, o prurido, as irritações dérmicas, dos olhos ou das mucosas, o herpes, a zona.

Os compostos da invenção também podem ser utilizados para a preparação de um medicamento para tratar a depressão.

De acordo com um outro dos seus aspectos, a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo, como princípio activo, um composto de acordo com a invenção. Estas composições farmacêuticas contêm uma dose eficaz de, pelo menos, um composto de acordo com a invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável, um hidrato ou solvato do referido composto, bem como, pelo menos, um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Os referidos excipientes são seleccionados de acordo com a forma farmacêutica e o modo de administração desejado, de entre os excipientes correntes que são conhecidos pelo perito na técnica.

Nas composições farmacêuticas da presente invenção para a administração oral, sublingual, subcutânea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, endotraqueal, intranasal, transdérmica ou rectal, o princípio activo de fórmula (I) acima, ou seu eventual sal, solvato ou hidrato, pode ser administrado sob a forma unitária de administração, à mistura com excipientes farmacêuticos clássicos, em animais e em seres humanos para a

profilaxia ou o tratamento dos distúrbios ou das doenças referidas acima.

As formas unitárias de administração apropriadas compreendem as formas por via oral, tais como os comprimidos, as cápsulas macias ou duras, os pós, os grânulos e as soluções ou suspensões orais, as formas de administração sublingual, bucal, endotraqueal, intra-ocular, intranasal, por inalação, as formas de administração tópica, transdérmica, subcutânea, intramuscular ou intravenosa, as formas de administração rectal e os implantes. Para a aplicação tópica, pode utilizar-se os compostos de acordo com a invenção em cremes, géis, pomadas ou loções.

A título de exemplo, uma forma unitária de administração de um composto de acordo com a invenção sob a forma de comprimido pode compreender os seguintes componentes:

Composto de acordo com a invenção	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelose sódica	6,0 mg
Amido de milho	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulose	2,25 mg
Estearato de magnésio	3,0 mg

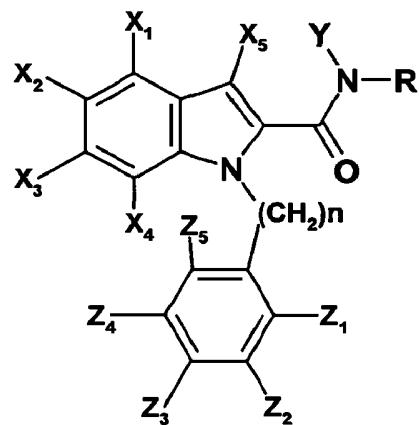
As referidas formas unitárias são doseadas para permitir uma administração diária de 0,001 a 30 mg de princípio activo por kg de peso corporal, de acordo com a forma galénica.

Podem existir casos, em particular, em que dosagens superiores ou mais fracas sejam apropriadas; as referidas dosagens não saem do âmbito da invenção. De acordo com a prática corrente, a dosagem apropriada para cada doente é determinada pelo médico de acordo com o modo de administração, o peso e a resposta do referido doente.

Lisboa, 10 de Fevereiro de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Composto que responde à fórmula (I)

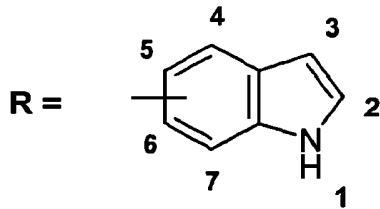


na qual

$X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ e Z_5 representam, independentemente uns dos outros, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo- C_1-C_8 , cicloalquilo- C_3-C_7 , fluoroalquilo- C_1-C_6 , alcoxilo- C_1-C_6 , fluoroalcoxilo- C_1-C_6 , ciano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, NR_1R_2 , tioalquilo- C_1-C_6 , $-S(O)-alquilo-C_1-C_6$, $-S(O)_2-alquilo-C_1-C_6$, $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$ ou arilo;

X_5 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo- C_1-C_6 , fluoroalquilo- C_1-C_6 ;

R representa um grupo 4-, 5-, 6- ou 7-indolilo,



estando R eventualmente substituído na posição 1, 2 e/ou 3 com um ou vários grupos seleccionados dos grupos alquilo-C₁-C₆ e fluoroalquilo-C₁-C₆;

estando R eventualmente substituído na posição 4, 5, 6 e/ou 7 com um ou vários grupos seleccionados dos átomos de halogéneo, os grupos alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxilo-C₁-C₆, fluoroalcoxilo-C₁-C₆;

Y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-C₁-C₆;

n é igual a 0, 1, 2 ou 3;

R₁ e R₂ representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇, cicloalquilo-C₃-C₇-alquilo-C₁-C₃, ou arilo; ou R₁ e R₂ formam, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando este grupo eventualmente substituído com um grupo alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇, cicloalquilo-C₃-C₇-alquilo-C₁-C₃ ou arilo;

R₃ e R₄ representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-C₁-C₆ ou arilo;

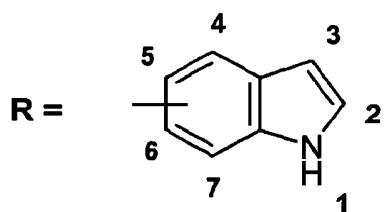
R_5 representa um grupo alquilo-C₁-C₆ ou arilo;

na forma de base ou de sal de adição de um ácido, bem como na forma de hidrato ou de solvato.

2. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e Z_5 representarem, independentemente uns dos outros, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxilo-C₁-C₆, fluoroalcoxilo-C₁-C₆, nitro, NR_1R_2 , tioalquilo-C₁-C₆, -S(O)-alquilo-C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo-C₁-C₆ ou arilo;

X_5 representar um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-C₁-C₆;

R representar um grupo 4-, 5-, 6- ou 7-indolilo,



estando R eventualmente substituído na posição 1, 2 e/ou 3 com um ou vários grupos alquilo-C₁-C₆;

Y representar um átomo de hidrogénio;

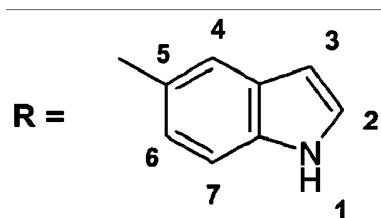
n ser igual a 0, 1, 2 ou 3;

R_1 e R_2 representarem, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio;

na forma de base ou de sal de adição de um ácido, bem como na forma de hidrato ou de solvato.

3. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por

R representar um grupo indol-5-ilo



estando R eventualmente substituído na posição 1, 2 e/ou 3 com um ou vários grupos seleccionados dos grupos alquilo- C_1-C_6 e fluoroalquilo- C_1-C_6 ;

estando R eventualmente substituído na posição 4, 6 e/ou 7 com um ou vários grupos seleccionados dos átomos de halogéneo, os grupos alquilo- C_1-C_6 , fluoroalquilo- C_1-C_6 , alcoxilo- C_1-C_6 , fluoroalcoxilo- C_1-C_6 ;

na forma de base ou de sal de adição de um ácido, bem como na forma de hidrato ou de solvato.

4. Composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por X_2 e/ou X_3 serem diferentes de um átomo de hidrogénio;

na forma de base ou de sal de adição de um ácido, bem como na forma de hidrato ou de solvato.

5. Composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por X₅ representar um átomo de hidrogénio;

na forma de base ou de sal de adição de um ácido, bem como na forma de hidrato ou de solvato.

6. Composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por Y representar um átomo de hidrogénio;

na forma de base ou de sal de adição de um ácido, bem como na forma de hidrato ou de solvato.

7. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 seleccionado de:

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-trifluorometil-benzil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-5-metoxi-1-(3-trifluorometil-benzil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-fluoro-benzil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3,5-dimetil-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-5-metil-1-(3-trifluorometil-benzil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-fenil-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-6-metoxi-1-(3-trifluorometil-benzil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-5-cloro-1-(3-trifluorometil-benzil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-4-metoxi-1-(3-trifluorometil-benzil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-trifluorometil-benzil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(4-trifluorometil-benzil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(6-cloro-3-trifluorometil-benzil)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-metil-benzil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-metoxi-benzil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-trifluorometoxi-benzil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-*terc*-butil-benzil)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-cloro-benzil)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-metiltio-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-*sec*-butil-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-5-metoxi-1-fenil-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-isopropil-fenil)-6-metil-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-n-pentil-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-ciclopentil-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(bifenil-4-il)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-n-propil-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-metil-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-isopropil-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-*terc*-butil-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-ciclohexil-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-etoxi-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-cloro-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3,5-difluoro-benzil)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(2-fluoro-benzil)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-trifluorometoxi-benzil)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-bromo-benzil)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3,4-dimetil-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(fenetil)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-isopropil-fenil)-5-trifluorometoxi-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-trifluorometil-benzil)-5-trifluorometil-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-trifluorometil-fenil)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-5-trifluorometil-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-6-il)-1-(3,5-dimetil-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1,2,3-Trimetil-1*H*-indol-5-il)-1-(3,5-dimetil-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-4-il)-1-(3,5-dimetil-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-6-il)-1-(3-fluoro-benzil)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-7-il)-1-(3-fluoro-benzil)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-[2-(2-fluoro-fenil)etil]-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-[2-(4-fluoro-fenil)etil]-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fenilpropil)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-5-metoxi-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-7-il)-1-(3,5-dimetil-fenil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1,2,3-Trimetil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-4-il)-1-(3-fluoro-benzil)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1,2-Dimetil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-[2-(4-*terc*-butilfenil)etil]-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-6-metoxi-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-4-metoxi-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-4,6-dimetoxi-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-5-cloro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-5-metil-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-5-metilsulfonil-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-5-nitro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Isopropil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-4-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-5-isopropil-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-benzil-5-trifluorometil-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1*H*-Indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-fluoro-benzil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-5-trifluorometoxi-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-4-metil-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-5-*terc*-butil-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-5-amino-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-6-metil-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-6-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-5,6-dimetoxi-1*H*-indole-2-carboxamida;

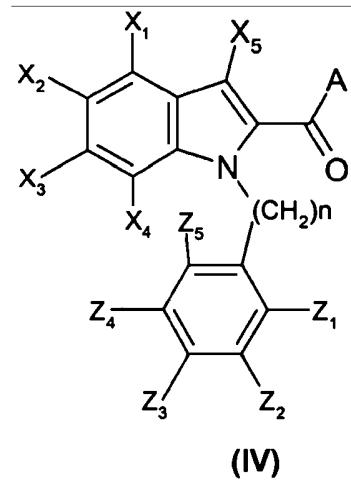
N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-fluoro-benzil)-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-benzil-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-[2-(3-trifluorometil-fenil)etil]-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida;

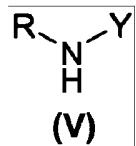
N-(1-Metil-1*H*-indol-5-il)-1-[2-(3-fluoro-fenil)etil]-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamida.

8. Processo de preparação de um composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula geral (IV)



na qual X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ e n são tais como definidos na fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 1, e A representa um grupo alcoxilo-C₁-C₄,

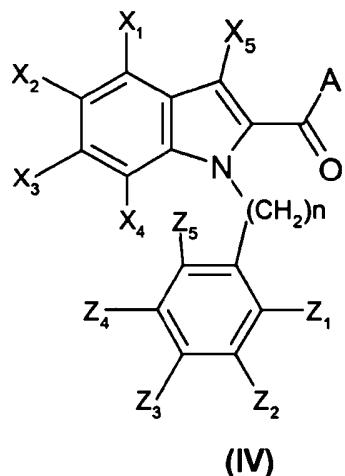
com um amideto do composto de fórmula geral (V)



na qual R e Y são tais como definidos na fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 1,

ao refluxo de um solvente, sendo o amideto do composto de fórmula geral (V) preparado por acção prévia do trimetilalumínio nos aminoindoles de fórmula geral (V).

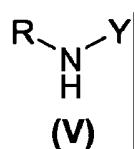
9. Processo de preparação de um composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se transformar um composto de fórmula geral (IV)



na qual X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ e n são tais como definidos na fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 1, e A representa um grupo hidroxilo,

em cloreto de ácido por acção do cloreto de tionilo ao refluxo de um solvente,

e em que se faz reagir, na presença de uma base, o composto de fórmula geral (IV) obtido, na qual X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 e n são tais como definidos na fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 1, e A representa um átomo de cloro, com o aminoindole de fórmula geral (V),



na qual R e Y são tais como definidos na fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 1,

ou em que se realiza uma reacção de acoplamento entre um composto de fórmula geral (IV), na qual X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 e n são tais como definidos na fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 1, e A representa um grupo hidroxilo,

e o aminoindole de fórmula geral (V), na qual R e Y são tais como definidos na fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 1, na presença de um agente de acoplamento e de uma base, num solvente.

10. Medicamento caracterizado por compreender um composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou, ainda um hidrato ou um solvato do composto de fórmula (I).
11. Composição farmacêutica caracterizada por compreender um composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável, um hidrato ou um solvato deste composto, bem como, pelo menos, um excipiente farmaceuticamente aceitável.

12. Utilização de um composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, para a preparação de um medicamento para prevenir ou tratar as patologias nas quais os receptores do tipo TRPV1 estão implicados.
13. Utilização de um composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 12, para a preparação de um medicamento para prevenir ou tratar a dor e a inflamação, os distúrbios urológicos, os distúrbios ginecológicos, os distúrbios gastrointestinais, os distúrbios respiratórios, a psoriase, o prurido, as irritações dérmicas, dos olhos ou das mucosas, o herpes, a zona ou para tratar a depressão.
14. Utilização de um composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por a dor ser de natureza crónica, neuropática (traumática, diabética, metabólica, infecciosa, tóxica, induzida por um tratamento anticanceroso ou iatrogénico), (osteo-) artrite, reumático, ou do tipo fibromialgias, dor de costas, dor relacionada com cancro, nevralgia facial, cafaleias, enxaqueca, dor de dentes, queimadura, queimadura solar, mordedura ou picada, nevralgia pós-herpética, dor muscular, compressão nervosa (central e/ou periférica), traumatismos da medula e/ou do cérebro, a isquemia (da medula e/ou do cérebro), neurodegeneração, acidentes vasculares hemorrágicos (da medula e/ou do cérebro), dor pós-enfarte.

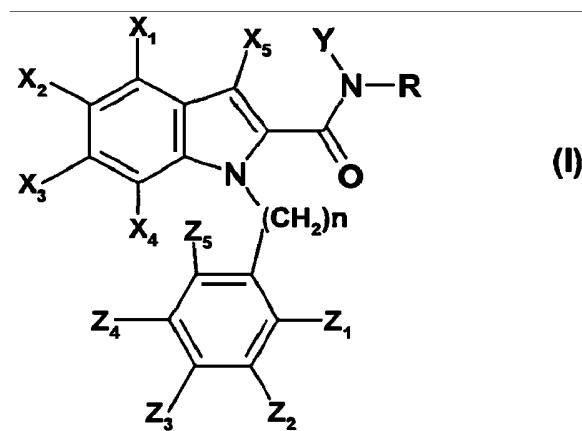
15. Utilização de um composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por os distúrbios urológicos serem seleccionados da hiperactividade da bexiga, a hiperreflexia vesical, a instabilidade vesical, a incontinência, a urgência miccional, a incontinência urinária, a cistite, a cólica nefrética, a hipersensibilidade pélvica e a dor pélvica.
16. Utilização de um composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por os distúrbios ginecológicos serem seleccionados da vulvodínia, as dores relacionadas com as salpingites, as dismenorreias.
17. Utilização de um composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por os distúrbios gastrointestinais serem seleccionados do distúrbio do refluxo gastro-esofágico, a úlcera do estômago, a úlcera do duodeno, a dispepsia funcional, a colite, a IBS, a doença de Crohn, a pancreatite, a esofagite, a cólica hepática.
18. Utilização de um composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por os distúrbios respiratórios serem seleccionados da asma, a tosse, a COPD, a broncoconstrição e os distúrbios inflamatórios.

Lisboa, 10 de Fevereiro de 2009

RESUMO

"DERIVADOS DE N-(1H-INDOLIL)-1H-INDOLE-2-CARBOXAMIDAS, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPÊUTICA"

A invenção refere-se a compostos de fórmula (I):



na qual X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e Z_5 representam, independentemente uns dos outros, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_7 , fluoroalquilo- C_1-C_6 , alcoxilo- C_1-C_6 , fluoroalcoxilo- C_1-C_6 , ciano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, NR_1R_2 , tioalquilo- C_1-C_6 , $-S(O)-$ alquilo- C_1-C_6 , $-S(O)_2$ -alquilo- C_1-C_6 , $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$ ou arilo; X_5 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo- C_1-C_6 , fluoroalquilo- C_1-C_6 ; R representa um grupo 4-, 5-, 6- ou 7-indolilo eventualmente substituído; Y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo- C_1-C_6 ; n é igual a 0, 1, 2 ou 3; R_1 e R_2 representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_7 , cicloalquilo- C_3-C_7 -alquilo- C_1-C_3 , ou arilo; ou R_1 e R_2 formam, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um grupo

azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando este grupo eventualmente substituído com um grupo alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇, cicloalquilo-C₃-C₇-alquilo-C₁-C₃ ou arilo; R₃ e R₄ representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo-C₁-C₆ ou arilo; R₅ representa um grupo alquilo-C₁-C₆ ou arilo; na forma de base ou de sal de adição de um ácido, bem como na forma de hidrato ou de solvato. Processo de preparação e aplicação em terapêutica.