



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

(11) PI 0814958-5 B1



(22) Data do Depósito: 18/08/2008

(45) Data de Concessão: 11/05/2021

(54) Título: COMPOSTOS DE INDOL, E, COMPOSIÇÃO

(51) Int.Cl.: C07D 417/04; C07D 231/56; C07D 401/02; A61P 1/16; A61P 25/16; (...).

(30) Prioridade Unionista: 17/08/2007 KR 10-2007-0082687.

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

(72) Inventor(es): SOON HA KIM; HYOUNG JIN KIM; SUN YOUNG KOO; CHUL WOONG CHUNG; SUNG BAE LEE; HEUI SUL PARK; SEUNG HYUN YOON; HYO SHIN KWAK; DONG OOK SEO; EOK PARK.

(86) Pedido PCT: PCT KR2008004784 de 18/08/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/025478 de 26/02/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 10/02/2010

(57) Resumo: COMPOSTOS DE INDAZOL OU INDOL, COMPOSIÇÃO, E, MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO A presente invenção diz respeito aos compostos de indazol ou indol, sais farmacologicamente aceitáveis ou isômeros dos mesmos que são úteis para a prevenção ou tratamento da necrose celular e doenças associadas com a necrose. A presente invenção também diz respeito a um método e uma composição para a prevenção ou tratamento da necrose celular e doenças associadas com a necrose, que compreende os ditos compostos de indazol ou indol como um ingrediente ativo.

“COMPOSTOS DE INDOL, E, COMPOSIÇÃO”

[Campo técnico]

A presente invenção diz respeito aos compostos de indazol ou indol da fórmula (1), sais farmaceuticamente aceitáveis ou isômeros dos
5 mesmos e método e composição para a prevenção ou tratamento da necrose celular e doenças associadas com a necrose que compreende o mesmo como um ingrediente ativo.

[Fundamento da Técnica]

A maioria das pesquisas associadas com a morte celular foi
10 concentrada em apoptose de células, também conhecido como morte celular programada (PCD). Com a descoberta da enzima caspase, diversas companhias farmacêuticas têm promovido o desenvolvimento de drogas utilizando inibidores caspase durante os 10 anos passados. Entretanto, o estado corrente é que aqui tem sido duramente qualquer uma destas drogas
15 aprovadas por FDA. Este é por causa da apoptose da células é uma morte celular que ocorre sob circunstâncias fisiológicas e uma tal morte celular pode ser provavelmente devido ao mecanismo de defesa para a manutenção da homeostase no corpo. Em contraste, necrose é uma morte celular que principalmente ocorre sob circunstâncias mórbidas e em mais casos é
20 caracterizado pelo acompanhamento da resposta inflamatória. A necrose foi conhecida como uma morte celular não controlada por um longo período, mas uma pesquisa recente (Proskurykakov SY et al. 2002, Biochemistry) relata a necrose como uma morte celular controlada/ativa. Doenças típicas causadas pela necrose incluem doenças isquêmicas (por exemplo, infarto do miocárdio,
25 acidente vascular, enfarte renal), neurodegenerativas e inflamatórias. Visto ser acreditado que a necrose não é controlada, a morte celular acidental sob circunstâncias mórbidas, pesquisas no mecanismo funcional, alvos moleculares, sistemas de transdução de sinal, etc. cujo foi raramente

conduzido. Deste modo, existe uma necessidade que obriga a necessidade de descobrir e desenvolver as substâncias que inibem a necrose para o tratamento de doenças inflamatórias, neurodegenerativas e isquêmicas que são causadas pela necrose e para elucidar as causas patológicas, biológicas da necrose.

5 Os derivados de indol de acordo com a presente invenção têm muitas estruturas úteis a partir de um ponto de vista médico e muitas publicações têm relatado os resultados da pesquisa com referências e estas estruturas. Entre os resultados da pesquisa, os seguintes são mais representativos de todos: a Patente WO2006/112549 relata alguns derivados
10 de indol tendo a atividade para a glucocinase, a Patente WO95/07276 relata aquela útil como agentes anti-tumor e como inibidores contra a produção de sistema cardiovascular e a Patente WO2004/018428 relata aquela útil como antibióticos.

[Descrição detalhada da invenção]

15 [Objetivo técnico a ser resolvido]

Deste modo, os presentes inventores tem extensivamente estudado sob os fundamentos técnicos mencionados acima para desenvolver novos compostos que inibem um efeito de prevenção ou tratamento ou melhora para a necrose celular e doenças associadas com a necrose,
20 particularmente úteis para a prevenção ou tratamento de doenças hepáticas. Como um resultado deste, este confirma que os derivados de indazol ou indol da fórmula (1) como explicado abaixo mostra um efeito superior para a prevenção e tratamento da necrose celular e doenças associadas com a necrose, portanto completa a presente invenção.

25 Portanto, é um objetivo da presente invenção é fornecer novos derivados de indazol ou indol da fórmula (1).

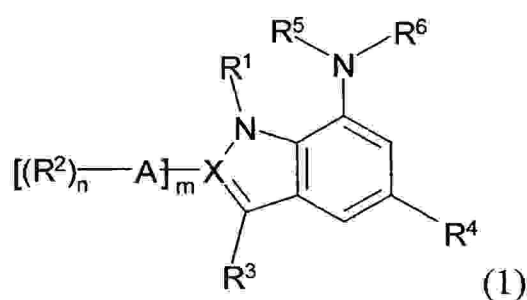
É um outro objetivo da presente invenção fornece uma composição para a prevenção ou tratamento da necrose celular e doenças associadas com a necrose, em particular, para a hepatoproteção,

melhoramento funcional hepático e prevenção ou tratamento de doenças hepáticas crônicas/agudas, que compreende como um ingrediente ativo os compostos da fórmula (1), sais farmaceuticamente aceitáveis ou isômeros dos mesmos junto com um carreador ou diluente farmaceuticamente aceitável e processo para a preparação do mesmo.

Ainda um outro objetivo da presente invenção é fornecer um método para a prevenção ou tratamento da necrose celular e doenças associadas, em particular, para a hepatoproteção, melhoramento funcional hepático e prevenção ou tratamento de doenças hepáticas crônicas/agudas usando a dita composição.

[Meios para resolver o objetivo técnico]

Para acompanhar os objetivos acima, a presente invenção apresenta compostos de indazol ou indol da seguinte fórmula (1):



em que

n indica um número de 1 a 3,

m denota 0 ou 1,

A representa uma ligação direta, representa fenila, ou representa heteroarila de 6 membros tendo 1 a 2 átomos de nitrogênio,

X representa C ou N, com a condição que m é 0 quando X é

N e m é 1 quando X é C,

R¹ representa hidrogênio, alquila, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, ou $-(CH_2)_rCO_2H$, em que r indica um número de 1 a 5 e R⁷ e R⁸ independentemente de um outro representa hidrogênio, alquila ou alquilcarbonila, ou podem juntos formar uma cadeia de alquilenos

opcionalmente substituído por alquila em que opcionalmente um metileno é substituído pelo átomo N,

R^2 representa hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, hidróxi, alquila, alcóxi ou trialquilsilila, representa $-(CH_2)_pCO_2R^7$, $-(CH_2)_pOR^7$, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-NHR^{10}$, $-N(H)S(O)_2R^7$, $-NHC(O)R^{10}$, $-(CH_2)_pS(O)_2R^7$ ou $(CH_2)_p$ -heterociclo- R^{10} , em que p indica um número de 0 a 3, R^7 e R^8 são como definidos acima, R^{10} representa hidrogênio, oxo, alquilssulfonila, alquilcarbonila, alquiloxicarbonila, alquilaminocarbonila, alcóxi, alquila ou heterociclo,

R^3 representa hidrogênio, ciano, halogênio, alquila ou fenila, ou representa $-(CH_2)_n$ -heterociclo ou $-(CH_2)_n$ -arila, em que n indica um número de 0 a 3,

R^4 representa $-YR^{11}$, em que Y representa uma ligação direta ou $-(CR^7R^8)_pY'$, em que p indica um número de 0 a 3, R^7 e R^8 são definidos como acima, Y' é selecionado do grupo que consiste de $-O-$, $-S-$, $-NR^{12}-$, $-NR^{12}C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{12}-$, $-S(O)_q-$ e $-S(O)_qNR^{12}-$, em que R^{12} representa hidrogênio, alquila, arila ou heteroarila, q indica um número de 0 a 2, R^{11} é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, ciano, halogênio, hidróxi, tiol, carbóxi, alquila e $-(CH_2)_tB-R^{13}$, em que t indica um número de 0 a 3, B representa heterociclo, heteroarila ou arila, R^{13} representa hidrogênio, ciano, halogênio, hidróxi, oxo, tiol, carbóxi, carboxialquila, alquilcarbonilóxi, alquila, alcóxi, alquiltio, alquilcarbonila ou alquilssulfonila,

R^5 representa hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterociclo ou heterociclilalquila,

R^6 representa $-(CR^7R^8)_p-Z-D-W-R^{14}$, em que Z representa uma ligação direta, ou é selecionado do grupo que consiste de $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{12}-$ e $-S(O)_y-$, y indica um número de 1 ou 2, D representa uma ligação direta, ou representa cicloalquila, heteroarila ou heterociclo, W representa uma ligação direta, ou representa $-NR^7-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, -

$C(O)NR^{12-}$, $-S(O)_y-$, $-S(O)_yNR^{12-}$ ou $-NR^{12}S(O)_y-$, em que R^{14} representa hidrogênio, hidróxi, alquila, alcóxi, heterociclo, heteroarila, arila ou aralquila,

R^5 e R^6 junto representam cadeia de alquilenos,

onde alquila, alcóxi, arila, cicloalquila, heterociclo e

5 heteroarila pode ser opcionalmente substituído e os substituintes são um ou mais selecionado do grupo que consiste de hidróxi, halogênio, nitrila, amino, alquilamino, dialquilamino, carbóxi, alquila, alcóxi, carboxialquila, alquilcarbonilóxi, alquiltio, alquiloxicarbonila, alquilaminocarbonila, arilalcóxi e oxo e sais farmaceuticamente aceitáveis ou isômeros dos mesmos.

10 Nas definições acima pelos compostos da fórmula (1), o termo ‘alquila’ significa um radical de hidrocarboneto alifático. Alquila pode ser alquila saturada que não compreende porção de alquenila ou alquinila, ou alquila não saturada que compreende em pelo menos uma porção de alquenila ou alquinila. “Alquenila” significa um grupo contendo em pelo menos uma
15 ligação dupla de carbono-carbono e “alquinila” significa um grupo contendo em pelo menos uma ligação tripla de carbono-carbono. Alquila pode ser cadeia reta ou ramificada quando usado sozinho ou em uma forma composta tal como alcóxi.

O grupo alquila pode ter 1 a 20 átomos de carbono a não ser de
20 outra maneira definida. Grupo alquila pode ser uma alquila de tamanho médio tendo 1 a 10 átomos de carbono. De outra maneira, grupo alquila pode ser uma alquila inferior tendo 1 a 6 átomos de carbono. Estes típicos destes incluem, mas não limitado a, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, t-butyla, hexila, hexila, etenila, propenila, butenila, etc. Por exemplo, alquila
25 C_1 - C_4 tem 1 a 4 átomos de carbono na cadeia de alquila e é selecionado do grupo que consiste de metila, etila, propila, isopropila, n-butyla, iso-butyla, sec-butyla e t-butyla.

O termo ‘alcóxi’ significa um alquilóxi tendo 1 a 10 átomos de carbono a não ser de outra maneira definida.

O termo 'cicloalquila' significa um ciclo de 3 a 10 membros alifáticos saturados a não ser de outra maneira definida. Estes típicos destes incluem, mas não limitado a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, etc.

5 O termo 'arila' inclui em pelo menos um anel tendo sistema de elétron π covalente, por exemplo, grupos monocíclicos ou policíclicos fundidos (isto é, ciclos que formam os pares de átomos de carbono adjacente). Na presente especificação, arila significa um anel monocíclico ou multicíclico de 6 a 10 membros preferivelmente de 4 a 10 membros aromáticos incluindo
10 fenila, naftila, etc., a não ser de outra maneira definida.

O termo 'heteroarila' significa um ciclo de 5 a 6 membros mais preferivelmente, 4 a 8 membros preferivelmente, 3 a 10 membros aromáticos que tem 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S e pode ser fundido com benzo ou cicloalquila C₃-C₈, a não ser de outra maneira
15 definida. A heteroarila monocíclica inclui, mas não limitado a, tiazol, oxazol, tiofeno, furano, pirrol, imidazol, isoxazol, isotiazol, pirazol, triazol, triazina, tiadiazol, tetrazol, oxadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina e outros. A heteroarila bicíclica inclui, mas não limitado a, indol, indolina, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzisoxazol,
20 benztiazol, benztiadiazol, benztriazol, quinolina, isoquinolina, purina, puropiridina e outros.

O termo 'heterociclo' significa um ciclo de 5 a 6 membros mais preferivelmente, 4 a 8 membros preferivelmente 3 a 10 membros que tem 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S, pode ser fundido com
25 benzo ou cicloalquila C₃-C₈ e é saturado ou contém 1 ou 2 ligações duplas, a não ser de outra maneira definida. O heterociclo inclui, mas não limitado a, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, pirano, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, hidrofurano e outros.

Outros termos e abreviações na presente especificação pode

ser entendido por ter o significado convencionalmente usado neste campo por um técnico habilitado, a não ser de outra maneira definida.

Compostos preferidos entre os compostos da fórmula (1) acima são aqueles em que

5 n indica um número de 1 a 3,

m denota 0 ou 1,

A representa uma ligação direta, representa fenila, ou representa heteroarila de 6 membros tendo 1 a 2 átomos de nitrogênio,

10 X representa C ou N, com a condição que m é 0 quando X é N e m é 1 quando X é C,

15 R¹ representa hidrogênio, alquila C₁-C₆ ou -(CH₂)_rNR⁷R⁸, em que r indica um número de 2 a 3 e R⁷ e R⁸ independentemente de um outro representa hidrogênio ou alquila C₁-C₃, ou pode junto formar cadeia de alquilenos C₂-C₆ que é opcionalmente substituído por alquila C₁-C₆ e opcionalmente um metileno é substituído pelo átomo N,

R² representa hidrogênio, halogênio, alquila C₁-C₆, - (CH₂)_pCO₂R⁷, -(CH₂)_pOR⁷, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -NHR¹⁰, -N(H)S(O)₂R⁷, -NHC(O)R¹⁰, -(CH₂)_pS(O)₂R⁷ ou -(CH₂)_p-heterociclo-R¹⁰,

p indica um número de 0 a 3,

20 R¹⁰ representa hidrogênio, oxo, alquilssulfonila C₁-C₆, alquilcarbonila C₁-C₆, C₁-C₆-alquiloxicarbonila, alquila C₁-C₆aminocarbonila, alcóxi C₁-C₆, alquila C₁-C₆ ou hidróxi-alquila C₁-C₆, ou representa heterociclo de 5 a 6 membros que tem 1 ou 2 átomos de nitrogênio como o heteroátomo e é opcionalmente substituído por alquila C₁-C₃,

25 R³ representa hidrogênio, halogênio ou alquila C₁-C₆, representa fenila opcionalmente substituído por alcóxi C₁-C₆, ou representa alquil heterociclila C₁-C₅ em que o heterociclo é 5 a 6 membros, tem 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N e O e é opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos oxo,

R^4 representa $-YR^{11}$, em que Y representa uma ligação direta ou $-(CR^7R^8)_pY'$, em que Y' é selecionado do grupo que consiste de $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-NHC(O)-$, $-NR^{12}-$, $-C(O)NR^{12}-$, $-S(O)_q-$ e $-S(O)_qNR^{12}-$, R^{12} representa hidrogênio ou alquila C_1-C_3 , q indica um número de 0 a 2, R^{11} é
 5 selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, hidróxi, tiol, carbóxi, alquila C_1-C_6 , hidróxi-alquila C_1-C_6 e $-(CH_2)_tB-R^{13}$, t indica um número de 0 a 3, B representa arila C_6-C_{10} , representa heterociclo de 5 a 6 membros tendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou representa heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1 ou 2 átomo Ns, R^{13} representa
 10 hidrogênio, halogênio, hidróxi, oxo, tiol, carbóxi, carbóxi-alquila C_1-C_6 , alquilcarbonilóxi C_1-C_6 , alquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , halogenoalquila C_1-C_6 , alquilcarbonila C_1-C_6 ou alquilssulfonila C_1-C_6 ,

R^5 representa hidrogênio, alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_6 , heterociclo ou alquil heterociclica C_1-C_6 , em que o heterociclo é um anel de 3
 15 a 8 membros que tem 1 a 3 heteroátomos selecionados de N e O e é opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos oxo,

R^6 representa $-(CR^7R^8)_p-Z-D-W-R^{14}$,

Z representa uma ligação direta, ou é selecionado do grupo que consiste de $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{12}-$ e $-S(O)_y-$, em que y indica um
 20 número de 1 a 2,

D representa cicloalquila C_4-C_6 , ou representa heterociclo de 5 a 6 membros que tem 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S e opcionalmente contém um grupo oxo,

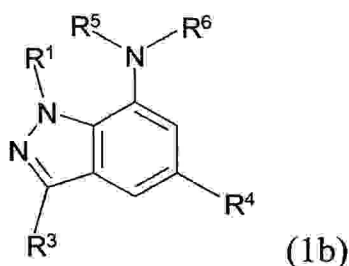
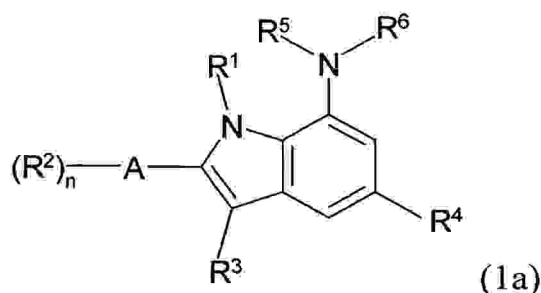
W representa uma ligação direta, ou representa $-NR^7-$, $-C(O)-$,
 25 $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{12}-$, $-S(O)_y-$, $-S(O)_yNR^{12}-$ ou $-NR^{12}S(O)_y-$,

R^{14} representa hidrogênio, hidróxi, alquila C_1-C_6 , hidróxi-alquila C_1-C_6 , carbóxi-alquila C_1-C_6 , arila C_6-C_{10} ou ar-alquila C_6-C_{10} C_1-C_6 , representa heterociclo de 5 a 6 membros que tem 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S e é opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos

oxo, ou representa heteroarila de 5 a 6 membros que tem 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S e é opcionalmente substituído por alquila C₁-C₆, ou

R⁵ e R⁶ junto representa C₂-C₆-cadeia de alquilenos.

Nos compostos da fórmula (1) de acordo com a presente invenção, X é C ou N e a estrutura por cada caso pode ser descrito pela seguinte fórmula (1a) ou (1b).



Nos compostos da fórmula (1) da presente invenção, o substituinte A mais preferivelmente representa fenila, piridina ou 1,4-pirazina.

O substituinte R¹ mais preferivelmente representa hidrogênio, alquila C₁-C₆ ou di(alquila C₁-C₃)amino-C₂-C₃-alquila e mais preferivelmente representa hidrogênio, metila ou (dimetilamino)etila.

O substituinte R² mais preferivelmente representa hidrogênio, amino, halogênio, alquila C₁-C₃, carbóxi, carbóxi-alquila C₁-C₃, alcóxicarbonila C₁-C₃, alcóxicarbonila C₁-C₃ alquila C₁-C₃, hidróxi-alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -NHR¹⁰, -N(H)S(O)₂R⁷, -NHC(O)R¹⁰ ou -(CH₂)_p-heterociclo-R¹⁰, em que p, R⁷, R⁸ e R¹⁰ são como definidos no escopo preferível acima. Mais preferivelmente, R² é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, metóxi, flúor, -NH₂, -NHAc, -NHSO₂Me, -NHBOC, -NH(1-metil-piperidin), 1-oxo-2-hidróxi-etila, dimetilaminometila, hidroximetila, hidroxietila, carbóxi, carboximetila, carboxietila, -CH₂-(2-

oxo)piperazina, $-\text{CH}_2$ -piperazina, $-\text{CH}_2$ -morfolina, $-\text{CH}_2$ -[1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il] e $-\text{CH}_2$ -[4-acetil-piperazin-1-il].

O substituinte R^3 mais preferivelmente representa hidrogênio, metila ou bromo, representa fenila opcionalmente substituído por alcóxi C_1 - C_3 , ou representa alquil heterociclila C_1 - C_3 em que o heterociclo é 5 a 6 membros, tem 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N e O e é opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos oxo. Mais preferivelmente, R^3 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, bromo, fenila, 4-MeO-fenila, $-\text{CH}_2$ -(2-oxo-piperazin-4-il) e $-\text{CH}_2$ -(morfolin-4-il).

O substituinte R^4 mais preferivelmente representa $-\text{YR}^{11}$, em que Y é selecionado do grupo que consiste de uma ligação direta, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ e $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$. Mais preferivelmente, Y é selecionado do grupo que consiste de uma ligação direta, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ e $-\text{NHC}(\text{O})-$. Ainda, R^{11} é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila C_1 - C_6 e $-(\text{CH}_2)_t\text{B}-\text{R}^{13}$, em que t, B e R^{13} são como definidos no escopo preferível acima. Mais preferivelmente, R^{11} é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, etila, fenila, flúor, cloro, hidróxi, 2-carbóxi-pirrolidin-1-ila, pirrolidin-1-ila, 4-ácido acético-1,3-tiazolin-2-ila, $-\text{CH}_2$ -(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il) e $-\text{CH}_2$ -(2-oxopiperazin-4-il).

O substituinte R^5 mais preferivelmente representa hidrogênio, alquila C_1 - C_6 , cicloalquila C_3 - C_6 , heterociclo ou alquil heterociclila C_1 - C_6 , em que o heterociclo é um anel de 5 a 6 membros que tem 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N e O e é opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos oxo. Mais preferivelmente, R^5 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, ciclopentila, tetraidropiran-4-il e CH_2 -(tetraidropiran-4-il).

O substituinte R^6 mais preferivelmente representa $-(\text{CR}^7\text{R}^8)_p\text{-Z-D-W-R}^{14}$, em que Z representa uma ligação direta, ou representa $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ou $-\text{S}(\text{O})_2-$. D é mais preferivelmente selecionados do

grupo que consiste de ciclopentila, cicloexila, pirrolidina, tetraidropirano, tetraidrofurano e piperidina. W mais preferivelmente representa uma ligação direta, ou representa $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ou $-\text{CONR}^{12}-$, em que R^{12} é como definido no escopo preferível acima. Mais preferivelmente, W é selecionado do grupo que consiste de $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CON}(\text{Me})-$ e $-\text{CONH}-$. R^{14} mais preferivelmente representa hidrogênio, hidróxi, alquila C_1-C_6 , hidróxi-alquila C_1-C_6 , arila C_6-C_{10} ou ar C_6-C_{10} alquila C_1-C_3 , representa heterociclo de 5 a 6 membros que tem O ou S e é opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos oxo, ou representa heteroarila de 5 a 6 membros que tem 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S e é opcionalmente substituído por alquila C_1-C_3 . Mais preferivelmente, R^{14} é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, hidróxi, metila, etila, isobutila, hidroximetila, hidroxietila, fenila, benzila, tiofeno, tetraidrofurano, tetraidropirano, 1,1-dioxo-tetraidrotiopiran, furano, piridina e 5-metil-piridina.

Além disso, R^5 e R^6 junto com o átomo N em que estes podem ser ligados mais preferivelmente da forma piperidina.

Os compostos da fórmula (1) de acordo com a presente invenção também podem formar um sal farmaceuticamente aceitável. Um tal “sal farmaceuticamente aceitável” inclui sal de adição de ácido não tóxico contendo ânion farmaceuticamente aceitável, por exemplo, um sal com ácidos inorgânicos tal como ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, etc.; um sal com ácidos carboxílicos orgânicos tal como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucônico, ácido benzóico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido salicílico, etc.; ou um sal com ácidos sulfônicos tal como ácido metassulfônico, ácido etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido naptlenossulfônico, etc. Os compostos da fórmula (I) também podem formar um sal de adição de base farmaceuticamente aceitável, por exemplo, um sal

com metais alcalinos ou metais terrosos alcalinos tal como lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, etc.; um sal com aminoácidos tal como lisina, arginina, guanidina, etc.; ou um sal orgânico com dicicloexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, dietanolamina, colina, trietilamina, etc. Os compostos da fórmula (I) da presente invenção pode ser convertido a seus sais de acordo com qualquer um dos métodos convencionais e a formação de sal pode ser facilmente realizado por um técnico habilitado com base na estrutura da fórmula (1) sem explicações adicionais destes.

O termo 'isômero' na presente especificação significa aquele tendo a mesma fórmula química ou molecular como, mas opcionalmente ou estericamente diferente de, os compostos da fórmula (1), ou sais destes. Os compostos da fórmula (1) da presente invenção podem ter um centro de carbono assimétrico na estrutura e deste modo pode existir na forma de isômero óptico (isômero R ou S), racemato, mistura de diastereômeros, ou diastereômeros individuais, etc. Quando os compostos tem uma ligação dupla, este existem na forma de isômero geométrico (isômero trans ou cis). Todos os isômeros e suas misturas também são cobertos pela presente invenção.

À seguir, os compostos da fórmula (1) incluem sais farmaceuticamente aceitáveis e isômeros dos mesmos, a não ser de outra maneira explicado. Os sais e isômeros devem ser construídos a serem cobertos pela presente invenção. Pela causa da conveniência, a presente especificação brevemente expressa estes como os compostos da fórmula (1).

Os compostos típicos entre os compostos da fórmula (1) são aqueles selecionados dos seguintes:

ciclopentil-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina;
 ciclopentil-[5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina;
 5-cloro-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina;
 (tetraidropiran-4-il)-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-
 amina;

- ciclopentil-[2-(pirazin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina;
 ciclopentil-[5-metil-2-(pirazin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina;
 ciclopentil-[2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina;
 (tetraidropiran-4-il)-[2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina;
 5 ciclopentil-[5-fenóxi-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina;
 ciclopentil-[5-etóxi-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina;
 cicloexil-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina;
 1-[4-[(5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il)amino]piperidin-
 1-il]etanona;
 10 (1-metilpiperidin-4-il)-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-
 amina;
 (1-benzilpirrolidin-3-il)-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-
 il]-amina;
 15 ciclopentilmetil-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina;
 5-metil-(7-piperidin-1-il)amino-2-(piridin-2-il)-1H-indol;
 dimetil-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina;
 ciclopentil-[1,5-dimetil-2-(piridin-2-il)-indol-7-il]-amina;
 ciclopentil-[5-metil-2-(6-metilpiridin-2-il)-1H-indol-7-il]-
 amina;
 20 (1-Ciclohexanon-4-il)-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-
 amina;
 4-[(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]-cicloexan-1-ona;
 N-(5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il)-benzamida;
 1-etil-3-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-uréia;
 25 1-fenil-3-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-uréia;
 ácido tiofeno-2-sulfônico (2-piridin-2-il-1H-indol-7-il)-amida;
 ácido tiofeno-2-sulfônico [5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-
 il]-amida;
 ciclopentil-metil-[5-metil-2-(piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-

amina;

etil éster do ácido 7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico;

ciclopentil-[5-hidroxi-metil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina;

5 ácido 7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico;

etil éster do ácido 2-[7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-il]-acético;

2-[7-(ciclopentilamino)-2-fenil-1H-indol-5-il]etanol;

ácido 2-[7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-il]acético;

10 ácido 2-[2-fenil-7-(tetrahidropiran-4-il)amino-1H-indol-5-il]-acético;

ácido 2-[2-fenil-7-(1,1-dioxo-tetraidro-tiopiran-4-il)amino-1H-indol-5-il]-acético;

(tetrahidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-

15 il)metil-1H-indol-7-il]amina;

(tetrahidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;

ciclopentil-[2-(3-fluoro)fenil-5-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;

20 (tetrahidropiran-4-il)-[2-(4-metoxi)fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;

ciclopentil-[3,5-dimetil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina;

(tetrahidropiran-4-il)-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;

ciclopentilmetil-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;

25 (tetrahidropiran-4-il)-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;

(1-metilpiperidin-4-il)-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;

1-[-4-[(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]piperidin-1-

il]etanona;

ciclopentil-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;

- cicloexil-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (tetraidropiran-4-il)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 ciclopentilmetil-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (tetraidropiran-4-ilmetil)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-
- 5 amina;
- (1-benzilpirrolidin-3-il)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (1-metilpiperidin-4-il)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-
- 10 il)-amina;
- 2-[(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]propan-1,3-diol;
 (tetraidropiran-4-il)-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-metil-
- amina;
- (tetraidropiran-4-ilmetil)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
- 15 di(tetraidropiran-4-ilmetil)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
- di(tetraidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
- (1-metil-piperidinemetil-4-il)-[5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il]amina;
- 20 il]etanol;
- [1-(tetraidropiran-4-il)piperidin-4-il]-(5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amina;
- 25 (tetraidropiran-4-il)-(5-fenóxi-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
- (tetraidropiran-4-ilmetil)-[2-fenil-5-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
- (tetraidropiran-4-il)-[5-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-2-fenil-1H-indol-7-il]amina;

- dimetil-(5-cloro-1-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amina;
 (tetraidropiran-4-il)-(5-cloro-1-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-
 metilamina;
- 5 (tetraidropiran-4-il)-(5-cloro-3-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 ciclopentil-(5-cloro-3-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (tetraidropiran-4-ilmetil)-(5-cloro-3-fenil-1H-indol-7-il)-
 amina;
- ciclopentil-(5-cloro-3-(morfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-
 il)-amina;
- 10 (tetraidropiran-4-il)-(5-cloro-3-(morfolin-4-il)metil-2-fenil-
 1H-indol-7-il)-amina;
 (tetraidropiran-4-il)-(5-cloro-3-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-2-
 fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 ciclopentil-(5-cloro-3-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-2-fenil-1H-
 15 indol-7-il)-amina;
- (tetraidropiran-4-ilmetil)-(5-cloro-3-(2-oxo-piperazin-4-
 il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
- (tetraidropiran-4-il)-(3-bromo-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-
 il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
- 20 ciclopentil-(3-bromo-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-
 fenil-1H-indol-7-il)-amina;
- (tetraidropiran-4-ilmetil)-(3-bromo-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-
 4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
- (tetraidropiran-4-il)-(5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-(3-
 25 fluorofenil)-1H-indol-7-il)-amina;
- (tetraidropiran-4-il)-(5-cloro-3-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
 (3-metilbutil)-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-(4-
 metoxifenil)-1H-indol-7-il]-amina;
- N-[4-[5-cloro-7-(ciclopentilamino)-1H-indol-2-

il]fenila]carbamato de t-butila;

ciclopentil-[2-(4-aminofenil)-5-cloro-1H-indol-7-il]-amina;

ciclopentil-{5-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)aminofenil]-

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

5 N-[4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-
metanosulfonamida;

ciclopentil-{5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-[4-

acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il}-amina;

diciclopentil-{5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-[4-

10 (acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il}-amina;

(tetraidropiran-4-il)metil-{5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-[4-

(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il}-amina;

Di(tetraidropiran-4-il)metil-{5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-

[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il}-amina;

15 (tetraidropiran-4-il)-{5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-[4-
(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il}-amina;

(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina;

[1-(metanosulfonil)piperidin-4-il]-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-
il)-amina;

20 2-hidróxi-1-[4-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-
1-il]-etanona;

(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina;

ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il-
carboxílico fenilamida;

25 1-[4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-2-
dimetilamino-etanona;

[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il]-

(piperidin-4-il)metil-amina;

(5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-(1-

- metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina;
- {4-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il]amino-piperidin-1-il}-(tetraidrofurano-2-il)-metanona;
- (5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)-[1-(1,1-dioxo-
- 5 tetraidrotiopirano-4-il)-piperidin-4-il]-amina;
- N-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-N',N'-dimetil-cicloexano-1,4-diamina;
- N-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-N'-metil-cicloexano-1,4-diamina;
- 10 ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-cicloexano-1-carboxílico;
- ácido 4-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-cicloexano-1-carboxílico;
- ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-cicloexano-1-
- 15 carboxílico amida;
- ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-ciclohexano carboxílico metilamida;
- metil éster do ácido (2-(5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético;
- 20 ácido 2-(5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético;
- metil éster do ácido 2-(5-fenóxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético;
- ácido 2-[(5-fenóxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]-acético;
- metil éster do ácido 2-[(5-fenóxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]-
- 25 propiônico;
- ácido 2-(5-fenóxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-propiônico;
- ácido 2-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-propiônico;
- (5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-piridin-2-il-amina;
- (5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-5-metil-piridin-2-il-amina;

- (5-cloro-3-fenil-1H-indol-7-il)-(5-metil-piridin-2-il)-amina;
 metil éster do ácido (2S)-1-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 ácido (2S)-1-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- ácido (2S)-1-[2-fenil-7-(tetraidropiran-4-il)amino-1H-indol-5-carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
- 2-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona;
- 10 ciclopentil-[2-fenil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-7-il]-amina;
- ácido 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
- ácido 2-[(R)-2-(2-fenil-7-(tetraidropiran-4-il)metilamino-1H-indol-5-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
- 15 metil éster do ácido 3-(7-ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-benzóico;
- ácido 3-(7-ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-benzóico;
- [3-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanol;
- 20 {3-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]-fenil}-metanol;
- ácido 2-{3-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)metil]amino-1H-indol-2-il}-acético;
- ácido 2-[3-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-acético;
- 25 ácido 2-{3-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]-fenil}-acético;
- metil éster do ácido 2-{3-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)metil]amino-1H-indol-2-il}-acético;

metil éster do ácido 2-[3-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-acético;

metil éster do ácido 2-{3-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)amino)-1H-indol-2-il]-fenil}-acético;

5 [2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanol;

ácido 2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-benzóico;

metil éster do ácido 2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-benzóico;

[4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanol;

10 2-{4-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]fenil}-etanol;

ácido 4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-benzóico;

ácido 2-{4-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)metil]amino-1H-indol-2-il]fenil}-acético;

15 ácido 2-[4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)fenila]-acético;

ácido 2-{4-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]fenil}-acético;

20 metil éster do ácido 4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)benzóico;

metil éster do ácido 4-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)benzóico;

metil éster do ácido 2-{4-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)metil]amino-1H-indol-2-il]fenil}-acético;

25 metil éster do ácido 2-[4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)fenila]acético;

metil éster do ácido 2-{4-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]fenil}-acético;

[5-cloro-2-(3-dimetilaminoetilfenil)-1H-indol-7-il]-

(tetraidropiran-4-il)-amina;

[5-cloro-2-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-1H-indol-7-il]-

(tetraidropiran-4-il)-amina;

[5-cloro-2-(3-pirrolidin-4-ilmetilfenil)-1H-indol-7-il]-

5 (tetraidropiran-4-il)-amina;

1-{4-[3-(5-cloro-7-tetraidropiran-4-ilamino-1H-indol-2-il)-

benzil]-piperazin-1-il}-etanona;

{5-cloro-2-[3-(2-oxo-piperazin-4-il)etilfenil]-1H-indol-7-il}-

(tetraidropiran-4-il)-amina;

10 {5-cloro-2-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)etilfenil]-1H-indol-

7-il}-(tetraidropiran-4-il)-amina;

ciclopentil-(1H-indazol-7-il)-amina;

(tetraidropiran-4-il)-(1H-indazol-7-il)-amina;

ciclopentil-(5-metil-1H-indazol-7-il)-amina;

15 (5-metil-1H-indazol-7-il)-(tetraidropiran-4-il)-amina;

ciclopentil-[3-(4-metoxifenil)-1H-indazol-7-il)-amina;

[3-(4-metoxifenil)-1H-indazol-7-il)]-(tetraidropiran-4-il)-

amina;

[3-(4-metoxifenil)-1H-indazol-7-il)-(tetraidropiran-4-ilmetil)-

20 amina;

(tetraidropiran-4-il)-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-3-

fenil-2-trimetilsilyl-1H-indol-7-il)-amina;

(tetraidropiran-4-il)-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-3-

fenil-1H-indol-7-il)-amina; e

25 (tetraidropiran-4-il)-[3-bromo-5-(morfolin-4-il)metil-2-fenil-

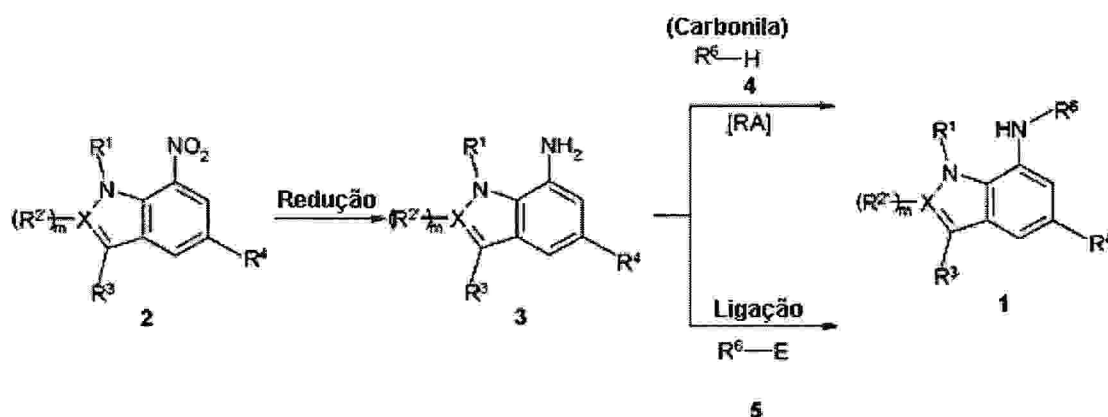
1H-indol-7-il]-amina.

A presente invenção também fornece os processos para a preparação dos compostos da fórmula (1). À seguir, os processos para a preparação dos compostos da fórmula (1) são ilustrados pelos esquemas de

reação exemplares para o propósito do melhor entendimento. Entretanto, um técnico habilitado no campo em que a presente invenção pertencente pode preparar os compostos da fórmula (1) por intermédios de várias vias de acordo com suas estruturas e tais processos deve ser construído por falhar sob o escopo da presente invenção. Em outras palavras, os compostos da fórmula (1) pode ser preparados por várias combinações opcionais métodos sintéticos que são descritos na presente especificação ou divulgado nas técnicas anteriores. Os processos para a preparação dos compostos da fórmula (1) ainda cobre tais processos e não são limitados aqueles explicado abaixo.

Primeiro, os compostos da fórmula (1) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema de reação (1) pela redução do grupo nitro do composto (2) para produzir o composto amina (3) e pela realização de uma reação de amidação redutiva ou reação de ligação na presença de uma base no composto (3) com composto (4) ou composto (5).

Esquema de reação 1



no esquema de reação acima (1),

m , X , R^1 , R^3 , R^4 e R^6 são como definidos acima,

R^{2*} representa $(R^2)_n-A-$ e

E representa um grupo de partida ou ligante, preferivelmente pode ser cloro, bromo ou iodo, uma forma de anidrido misturado, isocianato ou isotiocianato.

No esquema de reação (1), a redução pode ser conduzida

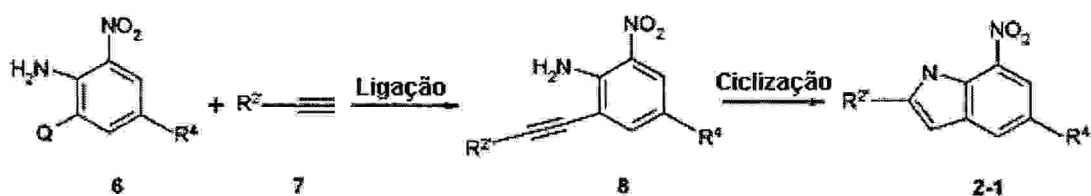
usando um catalisador ácido e um metal, ou um catalisador metálico na presença de gás de hidrogênio. Ferro, zinco, lítio, sódio, ou estanho (usualmente, cloreto de estanho) pode ser usado como um metal e ácido inorgânico tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; ácido carboxílico orgânico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.; ou cloreto de amônio, etc. pode ser usado como o catalisador ácido. Também na reação da redução usando um catalisador metálico na presença de gás de hidrogênio, paládio, níquel, platina, rutênio, ródio etc. pode ser mencionado como o catalisador metálico, onde a pressão do gás de hidrogênio convencional varia de 1 a 3 atm.

R^6 na fórmula (4) inclui um grupo de carbonila, onde o grupo de carbonila significa um aldeído ou um cetona. Uma reação redutiva de aminação (RA) pode usar triacetoxiboroidreto de sódio $\{NaBH(OAc)_3\}$ ou cianoboroidreto de sódio ($NaBH_3CN$), etc.

A reação de ligação pode ser realizada pela reação do composto (3) com o composto (5) usando a base tal como Et_3N , $EtN(iPr)_2$, DBU, N-metil-morfolina, metil-pirrolidina, K_2CO_3 , etc.

No caso de um composto indol em que X é C, aquele tendo um simples substituinte (7-nitro-indol, 2,3-dimetil-7-nitro-indol, etc.) pode ser comercialmente disponível e a maioria destes podem ser sintetizados pela ciclização do intermediário de acetileno tal como o composto (8) no seguinte esquema de reação (2). Ainda, o composto (8) pode ser obtido por intermédio de uma reação de ligação do composto halobenzeno (6) com composto acetileno (7).

Esquema de reação 2



no esquema de reação acima (2),

$R^{2'}$ e R^4 são como definidos acima e

Q representa iodo ou bromo.

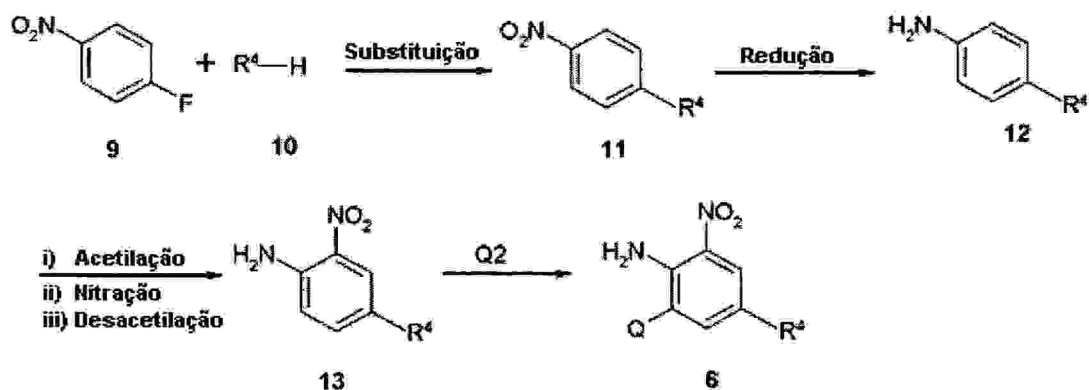
O composto (2-1) pode ser preparado por uma reação de ciclização do composto acetileno (8) na presença de uma base selecionada de KOBu^t, K₂CO₃, DBU, etc. ou um catalisador metálico selecionado de CuI, Pd(II), etc.

A preparação do composto de acetileno (8) pode ser realizado pela adição de uma base na presença de um catalisador metálico, onde Pd(II), Cu(I), etc. são usados como o catalisador metálico e Et₃N, Et₂N(iPr), DBU, N-metil-morfolina, metil-pirrolidina, K₂CO₃, etc. são usados como a base.

O composto de acetileno (7) é usualmente comercialmente disponível, ou pode ser preparado por uma reação de ligação de acetileno na presença de Pd(II) ou Cu(I) e a base de acordo com um método conhecido [Synthesis, 2004 59~61; Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13,2005, 197~209; Journal of Organic Chemistry, 71, 2006, 167~175]. O acetileno sendo usado é trimetilsililacetileno ou 2-metil-3-buten-2-ol e a base sendo usado é dietilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, etc.

O composto halobenzeno (6) pode ser obtido a partir do composto de nitroanilina (13) usando iodo ou bromo como descrito no seguinte esquema de reação (3).

Esquema de reação 3



no esquema de reação acima (3), R^4 e Q são como definidos acima.

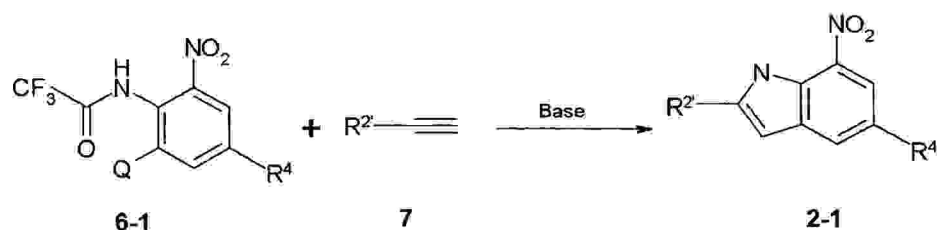
O composto de nitroanilina (13) é comercialmente disponível, ou pode ser preparado por intermédio de acetilação, nitração e desacetilação a partir do composto nitro comercialmente disponível (11) ou composto de anilina (12). O composto de anilina (12) que não é fácil obter comercialmente pode ser preparado a partir do composto nitro (11). De outra maneira, o composto nitro (11) também pode ser comercialmente disponível, ou preparado do composto 4-fluoro-nitrobenzeno (9). No esquema de reação (3), o composto (10) da fórmula R^4-H significa alcoóis e aminas comercialmente disponíveis.

O material halogenado para a preparação do composto (6) pode ser selecionado de iodo, bromo, monobrometo de iodo e monocloreto de iodo, que pode ser usado junto com um íon de prata tal como nitrato de prata ($AgNO_3$), carbonato de prata ($AgCO_3$), sulfato de prata (Ag_2SO_4), etc.

As reações de nitração e acetilação convencional são usados para a obtenção do composto (13) a partir do composto (12). A reação de nitração pode ser realizada usando ácido nítrico não diluído sob uma baixa temperatura (-15 a $0^\circ C$), ou vários solventes tal como dicloroetano ou diclorometano pode ser usado junto. A reação da redução do grupo nitro também pode ser realizado na mesma maneira como o processo para a preparação do composto (3) no esquema de reação (1) acima.

Como descrito no seguinte esquema de reação (4), o composto indol pode ser obtido diretamente pela reação do composto substituído por trifluoroacetila (6-1) com o composto de acetileno (7).

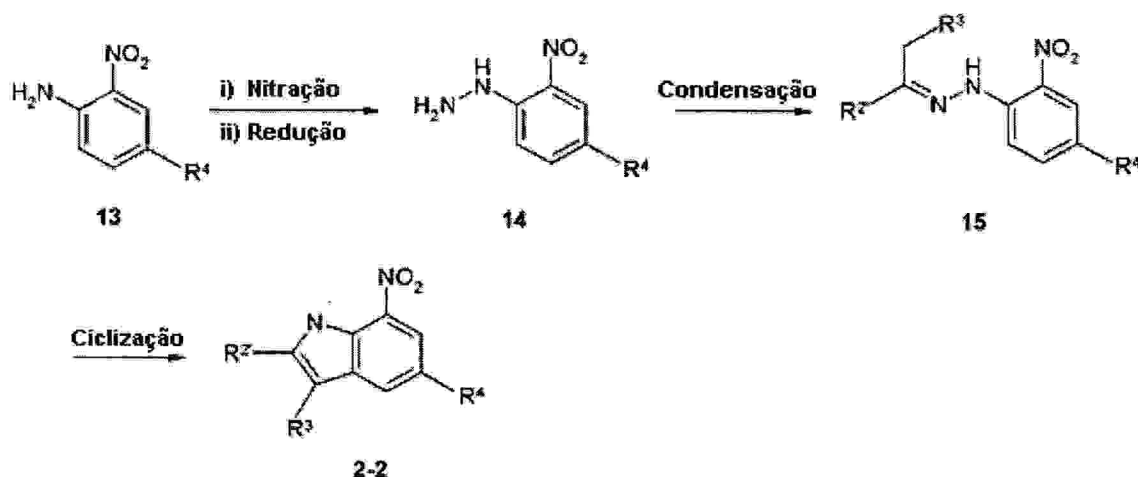
Esquema de reação 4



No meio período, o composto indol (2-2) pode ser obtido a

partir do composto de nitroanilina (13) de acordo com a síntese de indol Fisher, como descrito no seguinte esquema de reação (5).

Esquema de reação 5



no esquema de reação acima (5), R^2 , R^3 e R^4 são como definidos acima.

O composto (14) é comercialmente disponível, ou pode ser preparado pela modificação o grupo amina do composto (13) pelo grupo de hidrazina de acordo com o método conhecido na técnica [Journal of the America Chemical Society, 198(48), 15374~75, 2006].

A hidrazina pode ser formada pela reação do grupo amina com NaNO_2 na presença de ácido clorídrico para introduzir o grupo nitro e pela redução do grupo nitro usando SnCl_2 , onde a reação é feita usando a solução de ácido clorídrico tendo uma concentração de 1 a 12N, preferivelmente 4 a 8N.

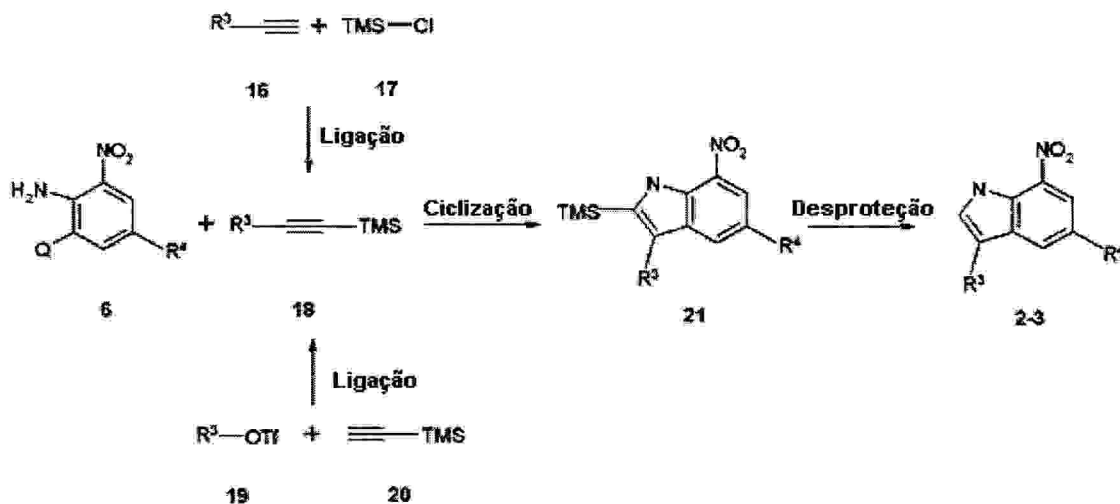
O composto de hidrazona (15) pode ser preparado por intermédio de condensação do composto de hidrazina (14) com o composto de cetona na presença de uma base. Como a base, hidróxidos metálicos tal como hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, etc., carbonatos metálicos tal como bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, etc., acetatos metálicos tal como acetato de sódio, etc., bases orgânicas tal como trietilamina, piridina, etc., preferivelmente acetato de sódio, bicarbonato de sódio, etc. pode ser

mencionado.

A preparação do composto (2-2) através de uma ciclização pode ser realizadas na presença de um catalisador ácido, onde o ácido pode ser ácido polifosfórico, ácido clorídrico, ácido p-toluenossulfônico, ácido sulfúrico, ácido acético, etc., preferivelmente ácido polifosfórico. Ácido polifosfórico pode ser usado sozinho ou no estado de ser misturado com hidrocarbonetos aromáticos tal como benzeno, tolueno, etc. Uma temperatura de reação varia de entre 25 e 150°C e um período de reação varia de usualmente entre 5 minutos e 60 horas, preferivelmente 5 minutos e 12 horas.

O composto (2-3) tendo um substituinte na posição 3 do anel de indol pode ser preparado por intermédio de uma ciclização do composto de acetileno substituído por TMS (18) junto com o composto (6), como descrito no seguinte esquema de reação (6).

Esquema de reação 6



no esquema de reação acima (6), R³ e R⁴ são como definidos acima.

Os compostos (16), (17) e (20) são comercialmente disponíveis e o composto (19) pode ser obtido pela reação de tosilação convencional a partir de um álcool ou fenol. As preparações do composto TMS (18) ou o composto (21) são os mesmos como o processo para a

5

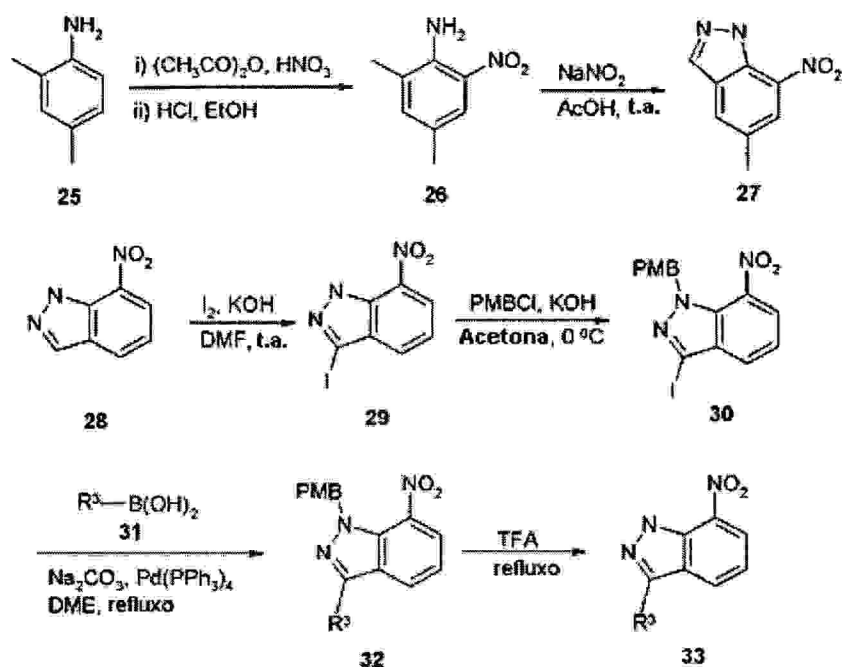
15

20



O composto indazol (27) ou (33) pode ser preparado como descrito no seguinte esquema de reação (8). Primeiro, o anel indazol por si próprio pode ser facilmente obtido pelo aquecimento do composto de nitroanilina na presença de ácido acético de acordo com a maneira convencional. O composto (33) em que a posição 3 do anel indazol é substituído pode ser obtido por intermédio de uma reação de substituição usando o composto de iodo.

Esquema de reação 8



Os compostos cujo os métodos não são especificamente explicado na presente especificação são conhecidos por si, ou aqueles que podem ser preparados a partir de um composto conhecido de acordo com um processo conhecido ou um processo similar destes.

Nos processos de acordo com a presente invenção, as misturas são convencionalmente separadas pela cromatografia de coluna. No caso de um produto final, este pode ser separado após a completa reação pela recristalização ou HPLC de fase reversa ou normal (Waters, Delta Pack, 300x50 mm I.D., C₁₈ 5 μ m, 100A). Quando o produto é purificado através da recristalização ou HPLC, o composto pode ser obtido na forma de um sal com ácido trifluoroacético. Quando um sal com ácido clorídrico é desejado, resina trocadora de íon pode ser usado.

Como explicado acima, os compostos de acordo com a presente invenção, materiais de partida, intermediários, etc. para a preparação destes pode ser obtidos por vários processos e tais processos para a preparação dos compostos da fórmula (1) deve ser construído por falhar sob o escopo da presente invenção.

[Efeito]

A presente invenção ainda fornece uma composição para a prevenção ou tratamento de necrose e doenças associadas, que compreende quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos da fórmula (1), sais farmacologicamente aceitáveis ou isômeros dos mesmos como um ingrediente ativo junto com carreadores ou diluentes farmacologicamente aceitáveis.

A presente invenção ainda fornece um método para a prevenção ou tratamento de necrose e doenças associadas usando a composição descrita acima.

A necrose e doenças associadas que podem ser tratadas e/ou prevenidas de acordo com a presente invenção incluem doença hepática crônica/aguda (por exemplo hepatite, fibrose hepática, hepatocirrose), doença neurodegenerativa (por exemplo demência, mal de Parkinson, doença de Huntington), doença cardíaca isquêmica, lesão por reperfusão, acidente vascular isquêmico ou lesão isquêmica, pancreatite, sépsis bacteriana/viral, diabetes melito ou complicações diabéticas, doença vascular diabética [em particular, estas diabetes são causadas pelas substâncias que destroem a célula pancreática e mediado pelo vírus, hiperglicemia, ácido graxo, dieta, toxina, estreptozotocina e outros], procolite necrotizante, fibrose cística, artrite reumatóide, artrite degenerativa, nefropatia, infecção bacteriana, infecção viral (por exemplo HIV), esclerose múltipla, leucemia, linfoma, síndrome da angústia respiratória neonatal, asfixia, tuberculose, endometriose, angústia, psoríase, frieira, complicações de tratamento por esteróide, gangrena, dor por pressão, hemoglobínúria, queimaduras, hipertermia, doença de Crohn, doença celíaca, síndrome do compartimento, lesão da medula espinhal, glomerulonefrite, distrofia muscular, doença hereditária metabólica, doença micoplásmica, antraz, doença de Andersen, doença mitocondrial congênita, fenilcetonúria, infarto placentar, sífilis, necrose asséptica etc. Além disso, necrose e doenças associadas causadas por drogas e substâncias tóxicas são

selecionados do grupo que consiste da necrose associada com alcoolismo, a exposição a e/ou administração e/ou administração própria de, cocaína, drogas (por exemplo, paracetamol), antibióticos, agente anti-câncer, adriamicina, puromicina, bleomicina, NSAID, ciclosporina, toxinas químicas (por exemplo, tetracloreto de carbono, cianeto, metanol, etileno glicol), gás tóxico, agroquímicas, metais pesados (por exemplo, chumbo, mercúrio, cádmio), ou lesão devida à exposição a radioatividade/UV e associada a necrose dos mesmos.

Em particular, a composição de acordo com a presente invenção exibe não apenas os efeitos para a hepatoproteção e melhoramento funcional hepático, mas também mostra os efeitos profiláticos e terapêuticos na doença hepática crônica tal como fígado gorduroso, fibrose hepática, hepatocirrose, etc. e doença hepática crônica/aguda tal como hepatite, etc. causada por vírus ou drogas. Consequentemente, as complicações da doença hepática incluindo, mas não limitado a, hipertensão portal também pode ser prevenidas ou tratada. Mais particularmente, a composição médica de acordo com a presente invenção é também eficaz para o tratamento ou prevenção da doença hepática selecionados do transplante do fígado, fígado gorduroso alcoólico ou não alcoólico, fibrose hepática, hepatocirrose e hepatite causada por vírus ou drogas e é eficaz para a doença hepática crônica/aguda alcoólica.

Ainda, a composição de acordo com a presente invenção é eficaz para o tratamento ou prevenção do fígado gorduroso induzido por ácido graxo ou doença hepática crônica/aguda derivada a partir do fígado gorduroso.

Como usado neste, “tratamento” significa a interrupção ou atraso do progresso da doença quando aplicado ao paciente mostrando o início dos sintomas da doença e “prevenção” significa a interrupção ou atraso do sinal do início da doença quando aplicado ao paciente que não tem mostrado, mas é um risco de, início dos sintomas da doença.

A “composição farmacêutica” mencionada acima pode compreender carreadores, diluentes, excipientes farmaceuticamente aceitáveis, ou suas combinações, se necessário, junto com os compostos da presente invenção. A composição farmacêutica facilita a administração do composto em um organismo vivo. Existem diversas técnicas para administrar o composto e estes incluem, mas não limitado a, administração tópica, parenteral, aerossol, injetável e oral.

Como usado neste, “carreador” significa uma substância que facilita a incorporação do composto nas células ou tecidos. Por exemplo, dimetilsulfóxido (DMSO) é um carreador típico que é usado para facilitar a introdução de vários compostos orgânicos nas células ou tecidos de organismos vivos.

Como usado neste, “diluente” é definido como uma substância que é diluída na água que dissolve o composto, bem como estabiliza a forma biologicamente ativa do composto de objetivo. Os sais dissolvidos na solução de tampão são utilizados como diluentes na técnica. Tipicamente usado na solução de tampão é solução salina tamponada por fosfato que imita a forma de sal da solução humana. Diluentes de tampão raramente altera as atividades biológicas do composto, como os sais de tampão podem controlar o pH da solução em baixa concentração.

Como usado neste, “farmaceuticamente aceitável” significa propriedade que não prejudica as atividades biológicas e propriedades físicas do composto.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados como várias formas de dosagem farmacêutica de acordo com o propósito desejado. Para a preparação da composição farmacêutica da presente invenção, ingrediente ativo, especificamente, os compostos da fórmula (1), sal farmaceuticamente aceitável ou isômero deste é misturado junto com vários carreadores farmaceuticamente aceitáveis que podem ser selecionados de

acordo com a formulação a ser preparada. Por exemplo, a composição farmacêutica da presente invenção pode ser formulada como a preparação injetável, preparação oral, etc., de acordo com o propósito desejado.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados pelos métodos conhecido na técnica, que utiliza os carreadores e excipientes farmacêuticos conhecido na técnica e ser incorporados nos recipientes da forma de dosagem unitária ou forma de multidosagem. A forma da preparação pode ser soluções, suspensões ou emulsões em meio aquoso ou oleoso e contém agentes dispersantes típicos, agentes ou estabilizadores de suspensão. Ainda, por exemplo, pode ser uma forma de pó seco que é pretendido ser reconstruído pela dissolução na água livre de pirogênio estéril antes do uso. Os compostos da presente invenção também podem ser formulados nas formas supositórias utilizando a base supositória típica tal como manteiga de cacau ou outros glicerídeos. Como formas de dosagem sólida para a administração oral, cápsulas, tabletes, pílulas, pó e grânulo podem ser preparados e cápsulas e tabletes são especialmente úteis. Preferivelmente, tabletes e pílulas são preparadas como formas revestidas entéricas. As formas de dosagem sólida podem ser preparados pela mistura dos compostos da presente invenção junto com carreadores tal como um ou mais diluentes inertes tal como sacarose, lactose, amido, etc., lubrificantes tal como estearato de magnésio, desintegrante, ligante, etc.

Se necessário, os compostos da presente invenção ou a composição farmacêuticas contendo o mesmo também podem ser administrado em combinação com outros agentes ativos incluindo agentes citoprotetores com vários mecanismos de ação de tipos diferentes, especialmente a existência de agentes utilizada para a hepatoproteção, melhoramento funcional hepático e prevenção ou tratamento de doença hepática - promotores da regeneração de hepatócito, adjuvantes funcionais hepáticos, agentes anti-virais, imunossuppressores, inibidores de fibrose, etc.

Os compostos da presente invenção ou a composição farmacêuticas contendo o mesmo pode ser coadministrado com agentes profiláticos ou terapêuticos por qualquer necrose derivada de droga e doenças associadas. Estas drogas incluem as drogas para qualquer grupo de doença tal como antibióticos, agentes anti-câncer, agentes anti-virais, anti-infectivos, agentes anti-inflamatórios, anti-coagulantes, agentes de melhoramento de lipídeo, inibidores de morte celular, agentes anti-hipertensivos, agentes anti-diabético/anti-obesidade, agentes terapêuticos para a doença cardiovascular, agentes terapêuticos para a doença neurodegenerativa, agentes anti-idade, agentes terapêuticos para doença metabólica, etc.

Os compostos da presente invenção ou a composição farmacêuticas contendo o mesmo pode ser usado pela prevenção da lesão celular e necrose subsequente e doenças associadas derivadas de várias causas tal como toxinas e estas causas incluem espécies de oxigênio reativo (ROS), metais pesados, álcool, alimento, suplemento, radiação, dieta, etc.

A dosagem dos compostos da fórmula (1) depende da prescrição de um médico, levando em conta tais fatores como peso corporal, sexo, idade, condição de saúde e dieta do paciente, natureza específica da doença, período de administração do agente, método de administração, razão de mistura dos agentes e gravidade da doença, etc. Entretanto, as dosagens necessárias para o tratamento de um adulto é tipicamente de cerca de 1,0 mg a 2.000 mg por dia, dependendo da intensidade e frequência da administração. Quando administrado a um adulto por intermédio de vias intramusculares ou intravenosas, dosagem total tipicamente de cerca de 1,0 mg a 300 mg por dia será suficiente quando separadamente administrado em uma dosagem simples, mas por alguns pacientes uma dosagem mais alta diária pode ser desejado.

A presente invenção ainda fornece um método de preparação da composição para a prevenção ou tratamento de necrose e doenças

associadas, que compreende a etapa de mistura dos compostos da fórmula (1), sais farmaceuticamente aceitáveis ou isômeros dos mesmos como um ingrediente ativo junto com carreadores ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

5 [Melhor modo para a realização da invenção]

A presente invenção será mais especificamente explicado pelas seguintes preparações e exemplos. Entretanto, deve ser entendido que estes são pretendidos ilustrar a presente invenção mas não em qualquer maneira limitar o escopo da presente invenção. Nas seguintes preparações e exemplos,
10 M significa concentração molar e N significa concentração normal.

As seguintes preparações explicam mais em detalhes as preparações de intermediários que são requeridos para as sínteses dos compostos dos exemplos. As abreviações usadas nas seguintes preparações e exemplos são como seguem.

15	Ac	: acetila
	BOC	: t-butoxicarbonila
	Bu	: butila
	Bn	: benzila
	c-Pen	: ciclopentila
20	c-Hex	: cicloexila
	DME	: dimetoxietano
	DCM	: diclorometano
	DIPEA	: diisopropiletilamina
	DMAP	: 4-dimetilaminopirídina
25	DMF	: N,N-dimetilformamida
	EDC	: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, clorídrico
	Et	: etila
	Hex	: n-hexano
	HOBT	: hidroxibenzotriazol

	HBTU	: hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio
	i-Pr	: isopropila
	i-Pen	: isopentila
5	KHMDS	: potássio bis(trimetilsilil)amida
	LDA	: diisopropilamina de lítio
	Me	: metila
	Ph	: fenila
	Pid	: piperidina
10	Piz	: piperazina
	Pyd	: pirrolidina
	Pro	: prolina
	PMB	: parametoxibenzila
	TEA	: trietilamina
15	TFA	: ácido trifluoroacético
	THF	: tetraidrofurano
	THP	: tetraidropirano
	TMS	: trimetilsilila
	TBNF	: fluoreto de tetrabutilamônio
20	Preparação 1	: 2-Nitro-4-fenóxi-fenilamina
	Etapa A	: N-(4-fenóxi-fenil)-acetamida

4-fenóxi-anilina (4,16 g, 20,8 mmol) comercialmente disponível foi dissolvido em diclorometano (100 ml) e trietilamina (3,05 g, 31,1 mmol) e anidrido acético (2,22 g, 20,8 mmol) foram adicionados em gotas. A mistura foi agitada por 1 horas a 0°C em temperatura ambiente. Após a reação estar completa, a mistura foi filtrada usando diclorometano e cristalizada para dar o composto do título (4,50 g, 18,6 mmol)

Etapa B: N-(2-nitro-4-fenóxi-fenil)acetamida

N-(4-fenóxi-fenil)-acetamida (1,00 g, 4,03 mmol) preparado

na Etapa A foi dissolvido em ácido nítrico fumegante (2 ml), e a mistura foi agitada por 2 horas a -15°C . Após a reação estar completa, a mistura de reação foi vertida em 100 ml de água gelada, que então foi extraída com acetato de etila. A solução orgânica extraída foi secada em sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para dar o composto do título (0,67 g, 2,33 mmol).

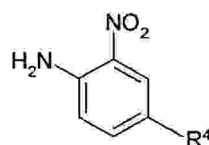
Etapa C: 2-Nitro-4-fenóxi-fenilamina

N-(2-nitro-4-fenóxi-fenil)acetamida (0,67 g, 2,33 mmol) preparado na Etapa B foi dissolvido em metanol (5 ml), 6,0N de hidróxido de sódio (1,5 ml) também foi adicionado, e a mistura foi agitada por 18 horas em temperatura ambiente. Após a reação estar completa, 6,0N de solução de ácido clorídrico aquoso (1,3 ml) e solução de cloreto de amônio (100 ml) também foram adicionados. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, secada em sulfato de magnésio e recristalizado a partir do diclorometano e hexano para dar o composto do título (521 mg, 2,12 mmol).

$$\text{Massa [M + H]} = 230$$

Preparações 2 a 7:

As anilinas comercialmente disponíveis foram reagidas de acordo com o mesmo procedimento como a Preparação 1 para sintetizar os compostos da preparação na seguinte tabela.



Preparação	R ⁴	Massa [M+1]
2	Cloro	172
3	Etóxi	182
4	Flúor	156
5	CO ₂ Et	196
6	CH ₂ -CO ₂ Et	210
7	Metóxi	168

Preparação 8: 5-Metil-2-(Piridin-2-il)-7-nitro-1H-indol

Etapa A: cloridreto de (2-Nitro-4-metil-fenil)-hidrazina

O 4-metil-2-nitro-fenilamina (40 g, 0,23 mol) comercialmente

disponível foi dissolvido em 12N de ácido clorídrico (100 ml), no qual o nitrito de sódio (16 g, 0,23 mol) dissolvido em água (50 ml) foi levemente adicionado em gotas a 0°C. A mistura de reação foi agitada por 30 minutos a 0°C. Após a diminuição da temperatura de uma mistura de reação a 0°C, cloreto de estanho (II) (132 g, 0,70 mol) dissolvido em 100 ml de 12N de ácido clorídrico foi levemente adicionado também em gotas. A mistura de reação foi agitada por 3 horas a 0°C em temperatura ambiente. O sólido amarelo resultante foi filtrado, lavado com uma pequena quantidade de 6N de HCl, e secado para dar o composto do título (30 g, Rendimento 63%).

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

Etapa B: cloridreto de N-[(4-metil-2-nitro-fenil)-N'-[1-(Piridin-2-il)-etilidene]hidrazina

Cloridreto de (2-Nitro-4-metil-fenil)-hidrazina (30 g, 0,14 mol) preparado na Etapa A e piridinometilcetona (14,4 ml, 0,16 mol) foram dissolvidos em metanol (300 ml), e acetato de sódio (14,2 g, 0,17 mol) também foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 8 horas em temperatura ambiente. O sólido amarelo resultante foi filtrado, lavado com água e metanol, e secado para dar o composto do título (30 g, Rendimento 82%).

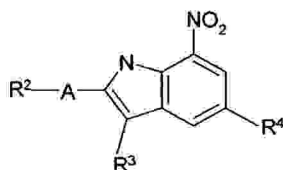
Etapa C: 5-Metil-2-(Piridin-2-il)-7-nitro-1H-indol

Ao cloridreto de N-[(4-metil-2-nitro-fenil)-N'-[1-(Piridin-2-il)-etilidene]hidrazina (13 g, 46 mmol) preparado na Etapa B foi adicionada ácido polifosfórico (100 ml), em que foi então aquecido por 4 horas a 100°C. Após a reação estar completa, a água foi adicionada a uma mistura de reação e a água insolúvel sólida foi coletada. Este sólido foi lavado com água e secado para dar o composto do título (6,0 g, Rendimento 49%).

Massa [M + H] = 253

Preparações 9 a 15:

As nitroanilinas comercialmente disponíveis, o composto preparado na Preparação 3, piridina, pirazinocetona, etc. foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como a Preparação 8 para sintetizar os compostos da preparação na seguinte tabela.



Preparação	R ² -A	R ⁴	R ³	Massa [M+1]
9	Piridin-2-il	H	H	239
10	pirazin-2-il	Me	H	254
11	pirazin-2-il	H	H	240
12	5-metil-Piridin-2-il	H	H	253
13	Piridin-2-il	Etóxi	H	283
14	Piridin-2-il	Fenóxi	H	331
15	Fenila	Me	Me	266

Preparação 16: 2-Bromo-6-nitro-4-fenóxi-fenilamina

2-Nitro-4-fenóxi-fenilamina (2,3 g, 10 mmol) preparado na Preparação 1 foi dissolvido em DCM (30 ml), Br₂ (720 ul, 35%) também foi adicionado a 0°C, e a mistura foi agitada por 2 horas. Após a reação estar completa, a solução de tiosulfato de sódio aquoso saturado foi adicionada. A mistura resultante foi extraída com EtOAc, e secada em MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para dar o composto do título (2,84 g, Rendimento 92%).

Massa [M + H] = 309

Preparação 17: iodeto 2-amino-5-metil-3-nitro-fenila

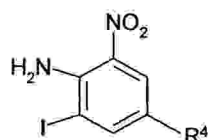
4-metil-2-nitro-fenilamina comercialmente disponível (20 g, 131,5 mmol) foi dissolvido em etanol (300 ml), nitrato de prata (27 g, 157,7 mmol) e iodo (40 g, 157,7 mmol) também foram adicionados, e a mistura foi agitada por 8 horas em temperatura ambiente. Após a reação estar completa, a mistura de reação foi filtrada através de um celite, lavado com 100 ml de acetato de etila e concentrado. A água foi adicionada ao resíduo, que então foi

extraído com acetato de etila, lavado com solução de cloreto de sódio saturado, e secado em sulfato de magnésio anidro para dar o composto do título (29 g, Rendimento 69%).

$^1\text{H-NM}$ (500MHz, CDCl_3); δ 7,94(s, 1H), 7,75(s, 1H), 6,48(br s, 2H), 2,23(s, 3H)

Preparações 18 a 22:

As nitroanilinas comercialmente disponíveis e o composto preparado nas preparações 1 a 7 foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como a Preparação 17 para sintetizar os compostos da preparação na seguinte tabela.



Preparação	R ⁴	Massa [M+1]
18	H	264
19	Cl	298
20	CO ₂ Et	336
21	F	282
22	CH ₂ CO ₂ Et	350

Preparação 23: p-(BOC-amino)-fenil-acetileno

p-aminofenil-acetileno (1,17g, 10 mmol) foi adicionado ao DCM (30 ml) e Et₃N (2,8 ml, 20 mmol) também foi adicionado. (BOC)₂O (2,3 g, 10 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. Após a reação estar completa, 1N de HCl foi adicionado, que então foi extraído com EtOAc e secado em sulfato de magnésio anidro. Após a filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para dar o composto do título.

Massa [M + H] = 117

Preparação 24: 5-Metil-7-nitro-2-fenil-1H-indol

Etapa A: 4-Metil-2-nitro-6-(fenilacetileno)-fenilamina

iodeto 2-amino-5-metil-3-nitro-fenila (7 g, 25,2 mmol) preparado na Preparação 17 e fenilacetileno (3.3 ml, 30,22 mmol) foram

dissolvidos em tetraidrofurano (100 ml). Trietilamina (11 ml, 75,5 mmol), dicloro(bis(trifenilfosfino)paládio (II) (1,8 g, 2,52 mmol) e iodeto de cobre (I) (0,48 g, 2,52 mmol) também foram adicionados, e a mistura foi agitada por 8 horas em temperatura ambiente. Após a reação estar completa, a mistura de reação foi diluída com água, extraída com acetato de etila, lavado com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada em sulfato de magnésio anidro e filtrado. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para dar o composto do título (4,5 g, Rendimento 71%).

¹H-RMN (400HMz, CDCl₃); δ 7,93(s, 1H), 7,53(m, 2H), 7,46(s, 1H), 7,39(m, 3H), 6,62(br s, 2H), 2,26(s, 3H)

Etapa B: 5-Metil-7-nitro-2-fenil-1H-indol

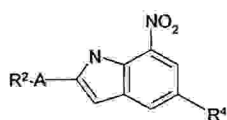
4-Metil-2-nitro-6-(fenilacetileno)-fenilamina (4,5 g, 17,8 mmol) preparado na Etapa A foi dissolvido em tetraidrofurano (120 ml) e N-metil-pirrolidinona (30 ml). t-butóxido de potássio (4 g, 35,7 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 3 horas em temperatura ambiente. Após a reação estar completa, a mistura de reação foi diluída com água, extraída com acetato de etila, lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada em sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para dar o composto do título (1,0 g, Rendimento 22%).

¹H-RMN (400HMz, CDCl₃); δ 11,53(br s, 1H), 8,02(d, J=7,6Hz, 1H), 7,94(s, 1H), 7,87(s, 1H), 7,50(m, 2H), 7,41(m, 1H), 7,09(m, J=2,0Hz, 1H), 2,49(s, 3H)

Preparações 25 a 40:

Os compostos preparados nas preparações 16, 18 a 22, comercialmente disponíveis de compostos de acetileno e o composto preparado na Preparação 23 foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como Preparação 24 para sintetizar os compostos da

preparação na seguinte tabela.



Preparação	R ² -A	R ⁴	Massa [M+1]
25	Ph-	F	256
26	Ph-	Cl	272
27	Ph-	OPh	330
28	Ph-	CO ₂ H	282
29	Ph-	CH ₂ CO ₂ H	296
30	p-HO ₂ C-Ph-	Me	296
31	p-HO ₂ C-Ph-	Cl	316
32	m-HO ₂ C-Ph-	Cl	316
33	o-HO ₂ C-Ph-	Cl	316
34	p-HO ₂ CCH ₂ -Ph-	Cl	330
35	m-HO ₂ CCH ₂ -Ph-	Cl	330
36	p-MeO-Ph-	Cl	302
37	m-F-Ph-	CO ₂ H	300
38	p-MeO-Ph-	CO ₂ H	312
39	BOC-NH-Ph-	Cl	287
40	BOC-NH-Ph-	CO ₂ H	297

Preparação 41: 5-cloro-3-fenil-7-nitro-1H-indol

EtapA A: 5-cloro-7-nitro-3-fenil-2-trimetilsilil-1H-indol

Iodeto de 2-amino-5-cloro-3-nitro-fenila (1,5 g, 4,90 mmol)

- 5 preparado na Preparação 19 e 1-fenil-2-trimetilsililacetileno (4,3 g, 24,50 mmol) foram dissolvidos em DMF (50 ml). Acetato de paládio (0,11 g, 0,5 mmol), cloreto de lítio (0,21 g, 4,90 mmol) e trietilamina (2,48 g, 24,50 mmol) também foram adicionados, e a mistura foi agitada sob o aquecimento por 3 horas a 100°C. Após a reação estar completa, a água foi adicionada a
- 10 uma mistura de reação, que então foi extraído com acetato de etila, lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada em sulfato de magnésio anidro e filtrado. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para dar o composto do título (1,05 g, Rendimento 87%).

- 15 ¹H-RMN (400HMz, CDCl₃); δ 9,78(br s, 1H), 8,15(s, 1H), 7,78(s, 1H), 7,38~7,48(m, 5H), 0,26(s, 9H)

EtapA B: 5-cloro-3-fenil-7-nitro-1H-indol

5-cloro-7-nitro-3-fenil-2-trimetilsilil-1H-indol (1,5 g, 4,35 mmol) preparado na Etapa A foi dissolvido em tetraidrofurano (30 ml) e

solução de 1M de fluoreto de tetrabutilamônio (5,2 ml, 5,2 mmol) foi adicionado também em gotas a 0°C. Após a reação estar completa, a mistura de reação foi diluída com água, extraída com acetato de etila, lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada em sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para dar o composto do título (1,2 g, Rendimento 100%)을 수득하였다.

^1H -RMN (400HMz, CDCl_3); δ 10,03(br s, 1H), 8,24(d, J=8Hz, 2H), 7,62(m, 3H), 7,55(m, 2H), 7,43(m, 1H)

10 Preparação 42: ácido [3-fenil-7-nitro-1H-indol-5-il]-carboxílico

Etil éster do ácido 3-Iodo-4-amino-5-nitro-1-benzóico preparado na Preparação 20 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como as etapas A e B da preparação 41 para dar o composto do título.

^1H -RMN (400HMz, CDCl_3); δ 9,94(br s, 1H), 8,86(s, 1H), 8,52(s, 1H), 7,48(m, 5H), 4,42(q, 2H), 1,43(t, 3H), 0,27(s, 9H)

Preparação 43: 5-cloro-7-nitro-3-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol

20 Etapa A: 5-cloro-3-formil-7-nitro-2-fenil-1H-indol

7-Nitro-5-cloro-2-fenil-1H-indol (1,0g, 3,67 mmol) preparado na Preparação 26 foi dissolvido em diclorometano (20 ml). Cloreto de fosforilóxi (0,84g, 5,50 mmol) e DMF (0,80g, 11,01 mmol) foram adicionados também em gotas a 0°C, e a mistura foi agitada por 6 horas em temperatura ambiente. Após a reação estar completa, a reação foi apagada pela solução de carbonato de hidrogênio de sódio aquoso saturado. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada em sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por

cromatografia de coluna para dar o composto do título (0,5g, Rendimento 45%).

^1H -RMN (400HMz, DMSO- d_6); δ 9,89(s, 1H), 8,46(s,1H), 7,93(s, 1H), 7,81(d, J=9,2Hz, 2H), 7,53(m, 3H)

5 Etapa B: 5-cloro-7-nitro-3-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol

5-cloro-3-formil-7-nitro-2-fenil-1H-indol (0,5 g, 1,66 mmol) preparado na Etapa A foi dissolvido em dicloroetano (20 ml). Ácido acético (0,10 g, 1,66 mmol), 2-oxopiperazina (0,3 g, 3,32 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (0,71g, 3,32 mmol) foram adicionados também em gotas, e a mistura foi agitada por 4 horas em temperatura ambiente. Após a reação estar completa, a mistura de reação foi diluída com água, extraída com diclorometano, lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada em sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para dar o composto do título (0,55g, Rendimento 86%).

^1H -RMN (400HMz, DMSO- d_6); δ 9,89(s, 1H), 8,46(s,1H), 7,93(s, 1H), 7,81(d, J=9,2Hz, 2H), 7,53(m, 3H)

20 Preparação 44: 5-cloro-3-(morfolin-4-il)metil-7-nitro-2-fenil-1H-indol

5-cloro-3-formil-7-nitro-2-fenil-1H-indol preparado na Etapa A da preparação 43 e morfolina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como Etapa B da preparação 43 para dar o composto do título.

25 ^1H -RMN (400HMz, CDCl_3); δ 9,86(br s, 1H), 8,23(s,1H), 8,14(s, 1H), 7,77(d, J=12Hz, 2H), 7,47~7,56(m, 3H), 3,70(m, 4H + 2H), 2,49(m, 4H)

Preparação 45: 5-Metil-7-nitro-1H-indazol

Etapa A: 4,6-Dimetil-2-nitro-fenilamina

2,4-Dimetilanilina (8,0 g, 66,0 mmol) foi dissolvido em

anidrido acético (50 ml) e ácido nítrico (5 ml) foi levemente adicionado também em gotas a 0°C. Após a agitação por 30 minutos, a mistura foi diluída com água gelada (200 ml). Ácido clorídrico concentrado (10 ml) foi adicionado também em gotas e a mistura resultante foi agitada sob refluxo por 4 horas. Após a mistura de reação ser esfriada em temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com solução de hidróxido de amônio aquoso. O sólido laranja resultante foi filtrado e secado para dar o composto do título (10,6 g, Rendimento 97%).

Etapa B: 5-Metil-7-nitro-1H-indazol

4,6-Dimetil-2-nitro-fenilamina (10,6 g, 64,08 mmol) preparado na Etapa A foi dissolvido em ácido acético (150 ml). O nitrito de sódio (5,3 g, 76,90 mmol) foi adicionado também em gotas, e a mistura foi agitada por 12 horas. Após a reação estar completa, a mistura de reação foi diluída com hidróxido de amônio, extraída com diclorometano, lavada com solução de cloreto de sódio aquoso saturado, secada em sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para dar o composto do título (1,0 g, Rendimento 9%).

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3); δ 11,29(br s, 1H), 8,18(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,93(s, 1H), 2,58(s, 3H)

Preparação 46: 3-(4-Metóxi-fenil-1-il)-7-nitro-1H-indazol

Etapa A: 3-Iodo-7-nitro-1H-indazol

7-Nitroindazol (1,60 g, 9,80 mmol) foi dissolvido em DMF (100 ml) e hidróxido de potássio (2,20 g, 39,20 mmol) e iodo (4,98 g, 19,61 mmol) foram adicionados também em gotas. Após a agitação por 2 horas, a mistura de reação foi diluída com 10 % de solução de bissulfeto de sódio aquoso. O sólido resultante foi coletado e secado para dar o composto do título (2,50 g, Rendimento 88%).

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3); δ 11,49(br s, 1H), 8,45(d, $J=8\text{Hz}$,

1H), 7,94(d, J=8Hz, 1H), 7,41(t, 1H)

Etapa B: 3-Iodo-7-nitro-1-(4-metoxibenzil)-1H-indazol

3-Iodo-7-nitro-1H-indazol (2,50 g, 8,65 mmol) preparado na Etapa A foi dissolvido em acetona (50 ml). Hidróxido de potássio (0,73 g, 12,97 mmol) e cloreto de 4-metoxibenzila (1,63 g, 10,38 mmol) foram adicionados também em gotas a 0°C, e a mistura foi agitada por 2 horas. Após a reação estar completa, a mistura de reação foi diluído com água, extraída com acetato de etila, lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada em sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para dar o composto do título (3,2 g, Rendimento 91%).

¹H-RMN (400HMz, CDCl₃); δ 8,08(d, J=8Hz, 1H), 7,83(d, J=8Hz, 1H), 7,28(m, 1H), 6,97(d, J=8Hz, 1H), 6,75(d, J=8Hz, 1H), 5,83(s, 2H), 3,72(s, 3H)

Etapa C: 3-(4-Metóxi-fenil-1-il)-7-nitro-1H-indazol

3-Iodo-7-nitro-1-(4-metoxibenzil)-1H-indazol (1,50 g, 3,67 mmol) preparado na Etapa B foi dissolvido em dimetoxietano (20 ml). Carbonato de sódio (1,17 g, 11,01 mmol), ácido 4-metoxifenilborônico (0,84 g, 5,50 mmol) e tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (0,43 g, 0,37 mmol) foram adicionados também em gotas, e a mistura foi agitada sob refluxo por 2 horas. Após a solução de reação ser esfriada, esta foi diluída com água, extraída com acetato de etila, lavada com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada em sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em ácido trifluoroacético (20 ml). Após a mistura ser agitada sob refluxo por 5 horas, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água, extraído com acetato de etila, lavado com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secado em sulfato de magnésio anidro e filtrado. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para dar o

composto do título (0,85 g, Rendimento 86%).

^1H -RMN (400HMz, CDCl_3); δ 11,33(br s, 1H), 8,39(t, 2H), 7,90(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,36(t, 1H), 7,08(d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 3,91(s, 3H)

Preparação 47: 4-[(3-Bromo-7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-il)metil]-piperazin-2-ona

Etapa A: 1-BOC-5-metil-7-nitro-2-fenil-indol

5-Metil-7-nitro-2-fenil-1H-indol preparado na Preparação 24, $(\text{BOC})_2\text{O}$ e DMAP foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como a Preparação 23 para dar o composto do título.

Etapa B: 1-BOC-3-bromo-5-bromometil-7-nitro-2-fenil-indol

1-BOC-5-metil-7-nitro-2-fenil-indol (3,5 g, 10 mmol) preparado na Etapa A foi dissolvido em tetracloreto de carbono (30 ml). N-bromosuccinimida (NBS, 2,3g, 13 mmol) e peróxido de benzoila (100 mg) também foram adicionados, e a mistura foi agitada sob refluxo por 4 horas a 80°C. Após a filtração, a porção sólida foi removida. A água foi adicionada e a mistura foi extraída com DCM. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para dar o composto do título (2,3 g, Rendimento 46 %).

Etapa C: 4-[(1-BOC-3-bromo-7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-il)metil]-piperazin-2-ona

1-BOC-3-bromo-5-bromometil-7-nitro-2-fenil-indol preparado na Etapa B (1,0 g, 2 mmol) foi dissolvido em DCM (10 ml). Et_3N (560 μL , 4 mmol) foi adicionado, 2-oxo-piperazina (300 mg, 3 mmol) foi adicionada, e a mistura foi agitada por 12 horas em temperatura ambiente. Após a reação estar completa, solução NH_4Cl aquosa saturada foi adicionada, e a mistura de reação foi extraída com DCM. Após a secagem, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para dar o composto do título (825 mg, Rendimento 78 %).

Etapa D: [(3-Bromo-7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-il)metil]-

piperazin-2-ona

4-[(1-BOC-3-bromo-7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-il)metil]-

piperazin-2-ona (825 mg, 1,6 mmol) preparado na Etapa C foi dissolvido em dietilester (5 ml). HCl (4 M de solução de dioxano, 5 ml) foi adicionado, e a
 5 mistura foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. Após a reação estar completa, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi secado e usado na próxima reação.

Massa $[M + H] = 429$

Preparação 48: 4-[(3-Bromo-7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-il)metil]-morfolina
 10

1-BOC-3-bromo-5-bromometil-7-nitro-2-fenil-indol preparado na Etapa B da preparação 47 e morfolina foram reagidos de acordo com os mesmo procedimentos como as etapas C e D da preparação 47 para dar o composto do título.

15 Massa $[M + H] = 416$

Exemplo 1: ciclopentil-[5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-
 amina

Etapa A: 7-amino-5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol

5-Metil-7-nitro-2-(Piridin-2-il)-1H-indol (6,9 g, 27,3 mmol)
 20 preparado na Preparação 8 foi dissolvido em uma mistura de solvente de tetraidrofurano (130 ml), metanol (1 ml) e água (130 ml) e NH_4Cl (14,6 g, 27,3 mmol) também foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 60°C , pó de ferro (15,2 g, 273 mmol) também foi adicionado e a mistura foi agitada por 30 minutos. Após a reação estar completa, a mistura de reação foi filtrada
 25 através de celite para remover o sólido. Certa quantidade do solvente foi removida sob pressão reduzida da solução resultante, que então foi extraída com EtOAc. O material orgânico extraído foi secado em MgSO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o composto do título (5,0 g, Rendimento 40 %).

Etapa B: ciclopentil-[5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina

7-amino-5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol (5 g, 22,4 mmol) preparado na Etapa A e ciclopentanona (1,88 g, 22,4 mmol) foram adicionados ao dicloroetano (50 ml). NaBH(OAc)₃ (9,5 g, 44,8 mmol) também foi adicionado e a mistura foi agitada por 12 horas em temperatura ambiente. Após a reação estar completa, a mistura de reação foi diluída com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída com diclorometano e EtOAc. O material orgânico extraído foi lavado com água e solução aquosa de NaCl e secada em MgSO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (eluente EtOAc/n-Hex = 1/5) para dar o composto do título (3,77 g, Rendimento 58 %).

¹H-RMN (400 HMz, CDCl₃); δ 9,73 (br s, 1H), 8,53 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,60 (br s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,51 (m, 2H)

Exemplo 2: ciclopentil-[5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina

5-Metil-7-nitro-2-fenil-1H-indol preparado na Preparação 24 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como as Etapas A e B do Exemplo 1 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆); δ 10,91 (brs, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,51 (m, 5H), 3,14 (m, 2H), 2,29 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,53 (m, 2H)

Exemplo 3: [5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina

5-cloro-7-nitro-2-fenil-1H-indol preparado na Preparação 26 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como na Etapa A do Exemplo 1 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆); δ 10,96 (brs, 1H), 7,76 (d,

2H), 7,46 (t, 2H), 7,30 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,13 (s, 2H)

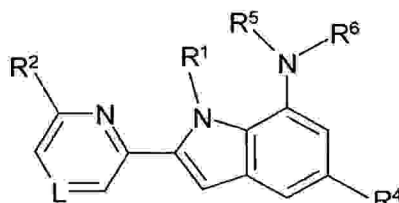
Exemplo 4: (tetraidropirano-4-il)-[5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina

5 7-amino-5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol preparado na Etapa A do Exemplo 1 e 4-oxo-tetraidropirano foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Etapa B do Exemplo 1 para dar o composto do título (25 mg, Rendimento 36 %).

10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3); δ 10,65 (br s, 1H), 8,49 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H) 7,72 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,49 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,30 (m, 2H)

Exemplos 5 a 19:

15 Os compostos preparados nas preparações de 8 a 15 e cetona ou aldeído comercialmente disponíveis foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 1 para sintetizar os Compostos do Exemplo na seguinte tabela.



Exemplo	R ¹	L	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶
	^1H RMN					
5	H	N	H	H	H	c-Pen
	(400 MHz, CDCl_3); δ 9,72 (br s, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,03 (t, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,94 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,77~1,48 (m, 6H)					
6	H	N	H	Me	H	c-Pen
	(400 MHz, CDCl_3); δ 9,55 (br s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,41 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,71~1,49 (m, 6H)					
7	H	C	H	H	H	c-Pen
	(400 MHz, CDCl_3); δ 8,48 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,44 (d, 1H), 3,81 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,27 (m, 2H)					
8	H	C	H	H	H	THP
	(400 MHz, $\text{MeOH-d}_4/\text{CDCl}_3$); δ 10,91 (br s, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,88 (m, 2H)					

9	H	C	H	OPh	H	c-Pen
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 10,07 (br s, 1H), 8,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,93 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,70 (br s, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,41 (m, 2H)					
10	H	C	H	OEt	H	c-Pen
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 9,86 (br s, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,11(q, 2H), 3,91 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,76~1,63 (m, 4H), 1,54~1,46 (m, 5H)					
11	H	C	H	Me	H	c-Hex
	(500 MHz, CDCl ₃); δ 10,46 (br s, 1H), 8,48 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,31 (m, 2H), 1,39 (m, 1H), 0,95 (m, 1H)					
12	H	C	H	Me	H	1-acetil-piperidin-4-il
	(500 MHz, CDCl ₃ & MeOH-d ₄); δ 8,42 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,13 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,39 (m, 2H)					
13	H	C	H	Me	H	4-Me-piperidin-4-il
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 10,75 (br s, 1H), 8,45 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,33 (m, 2H)					
14	H	C	H	Me	H	1-benzil-pirolidin-3-il
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 10,72 (br s, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,31~7,21 (m, 5H), 7,08(m, 1H), 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,09 (br s, 1H), 3,61 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,61 (m, 1H)					
15	H	C	H	Me	H	(c-Pen)metil
	(500 MHz, CDCl ₃); δ 10,54 (br s, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,69~1,51 (m, 6H), 1,19 (m, 2H)					
16	H	C	H	Me	-(CH ₂) ₅ -	
	¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃); δ 9,44 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,11 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,84 (m, 4H), 1,64 (m, 2H)					
17	H	C	H	Me	Me	Me
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 8,48 (d, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 2,90 (s, 6H), 2,34 (s, 3H)					
18	Me	C	H	Me	H	c-Pen
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 8,67 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,83 (br s, 1H), 2,389s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,80~1,55 (m, 6H)					
19	H	C	Me	Me	H	c-Pen
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 11,26 (br s, 1H), 7,59 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,42 (m, 4H), 1,45 (m, 2H)					

Exemplo 20: (1-Ciclohexanon-4-il)-[5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina

Etapas A: (1,4-Dioxa-[4,5]dec-8-il)-[5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol-7-il]amina

5

O 7-amino-5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol preparado na Etapa A do Exemplo 1 e 1,4-ciclohexanodiona monoetileno acetal foram

reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Etapa B do Exemplo 1 para dar o composto do título.

Etapa B: (1-Ciclohexanon-4-il)-[5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina

5 (1,4-Dioxa-[4,5]dec-8-il)-[5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol-7-il]amina (30 mg, 0,13 mmol) preparado na Etapa A foi dissolvido em acetona (10 ml) e água (5 ml). 1N de solução de ácido clorídrico (1 ml) também foi adicionado e a mistura foi agitada por 8 horas a 80°C. Após a reação estar completa, solução aquosa saturada de NaHCO₃ foi adicionada. A mistura de
10 reação foi extraída com EtOAc, e secada em MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (eluente EtOAc/n-Hex = 1/5) para dar o composto do título (10 mg, Rendimento 23 %).

¹H-RMN (400 HMz, CDCl₃); δ 10,72 (br s, 1H), 8,48 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,78 (m, 1H) 2,41 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,52 (m, 2H)

Exemplo 21: 4-[(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]-ciclohexan-1-ona

20 7-amino-5-cloro-2-fenil-1H-indol preparado no Exemplo 3 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 20 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆); δ 11,09 (s, 1H), 7,76 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,79 (d J = 1,25 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 5,66 (m, 1H),
25 3,92 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,38-2,21 (m, 4H), 1,72 (m, 2H)

Exemplo 22: N-(5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol-7-il)-benzamida

7-amino-5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol (45 mg, 0,20 mmol)

preparado na Etapa A do Exemplo 1 foi dissolvido em diclorometano (10 ml). Et₃N (0,56 ml, 0,4 mmol) e cloreto de benzoíla (0,03 ml, 0,22 mmol) também foram adicionados e a mistura foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. Após a reação estar completa, a mistura de reação foi diluída com
 5 água, extraída com EtOAc e secada em MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (eluente EtOAc/n-Hex = 1/5) para dar o composto do título (18 mg, Rendimento 27 %).

¹H-RMN (500 HMz, CDCl₃); δ 10,98 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H),
 10 8,50 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H)

Exemplo 23: 1-etil-3-[5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-uréia

15 7-amino-5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol preparado na Etapa A do Exemplo 1 e isocianato de etila foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 22 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄); δ 8,53 (d, 1H), 7,77 (d, 1H),
 7,72 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,27(q,
 20 2H), 2,41 (s, 3H), 1,14 (t, 3H)

Exemplo 24: 1-fenil-3-[5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-uréia

7-amino-5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol preparado na Etapa A do Exemplo 1 e isocianato de fenila foram reagidos de acordo com o
 25 mesmo procedimento como no Exemplo 22 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃ /MeOH-d₄); δ 8,52 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,42 (s, 3H)

Exemplo 25: (2-Piridin-2-il-1H-indol-7-il)-amida do ácido

tiofeno-2-sulfônico

2-Piridin-2-il-7-nitro-1H-indol preparado na Preparação 9 e cloreto de 2-tiofenossulfonila foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como os da Etapa A do Exemplo 1 e Exemplo 22 sequencialmente para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ 10,25 (br s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,43~7,40 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,94~6,86 (m, 2H), 6,74 (d, 1H)

Exemplo 26: [5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amida do ácido tiofeno-2-sulfônico

7-amino-5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol preparado na Etapa A do Exemplo 1 e cloreto de 2-tiofenossulfonila foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 22 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ 9,13 (br s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 2,36 (s, 3H)

Exemplo 27: ciclopentil-metil-[5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina

ciclopentil-[5-metil-2-(Piridin-2-il)-1H-indol-7-il]-amina preparado no Exemplo 1 e formaldeído foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Etapa B do Exemplo 1 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ 9,53 (br s, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,91~1,21 (m, 8H)

Exemplo 28: etil éster do ácido 7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico

Etapa A: etil éster do ácido 2-fenil-7-nitro-1H-indol-5-

carboxílico

Ácido 2-fenil-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico (14,1 g, 50 mmol) preparado na Preparação 30 foi dissolvido em etanol (40 ml). ácido sulfúrico concentrado (10 ml) também foi adicionado e a mistura foi agitada por 2 horas a 50°C. Após a reação estar completa, 1N NaOH foi adicionado a uma mistura de reação, que então foi extraída com EtOAc, secada em sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi recristalizado a partir de EtOAc e hexano para dar o composto do título (14,1 g, Rendimento 95 %).

10 Etapa B: etil éster do ácido 7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico

Etil éster do ácido 2-fenil-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico preparado na Etapa A e ciclopentanona foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 1 para dar o composto do título.

15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3); δ 9,47 (brs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,41(q, 2H), 3,87 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,49 (m, 4H), 1,39 (t, 3H)

Exemplo 29: ciclopentil-[5-hidroximetil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina

20 Etapa A: 5-Hidroximetil-2-fenil-7-nitro-1H-indol

O etil éster do ácido 2-fenil-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico (10 g, 29 mmol) preparado na Etapa A do Exemplo 28 foi dissolvido em metanol (100 ml) e LiBH_4 (solução de THF 1 M, 4 ml) também foi adicionado a 0°C. Após o aquecimento até a temperatura ambiente, a mistura foi agitada por 3 horas. Uma pequena quantidade de água foi adicionada para extinguir a reação. O metanol foi removido sob pressão reduzida. 1N HCl foi adicionado ao resíduo, que então foi extraído com EtOAc, secado e usado na reação seguinte sem purificação adicional.

Etapa B: ciclopentil-[5-hidroximetil-2-fenil-1H-indol-7-il]-

amina

5-Hidroximetil-2-fenil-7-nitro-1H-indol preparado na Etapa A foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 1 para dar o composto do título.

5 ^1H -RMN (400 MHz, MeOH- d_4); δ 7,88 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,66 (m, 4H)

Exemplo 30: ácido 7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico

10 O etil éster do ácido 7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico (5 g, 14,3 mmol) preparado no Exemplo 28 foi adicionado a uma mistura de solvente de MeOH (20 ml) e água (20 ml). NaOH (1,3 g, 33,8 mmol) também foi adicionado e a mistura foi agitada por 4 horas em temperatura ambiente. Após a reação estar completa, MeOH foi removido sob
15 pressão reduzida e HCl 1N foi adicionado ao resíduo. A mistura resultante foi extraída com EtOAc, secada em sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi recristalizado a partir de EtOAc e n-Hex para dar o composto do título.

20 ^1H -RMN (400 MHz, MeOH- d_4); δ 7,88 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,66 (m, 4H)

Exemplo 31: etil éster do ácido 2-[7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-il]-acético

25 O ácido 2-(2-fenil-7-nitro-1H-indol-5-il)acético preparado na Preparação 29 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 28 para dar o composto do título.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3); δ 8,12 (brs, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,16(q, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,66 (m, 2H),

1,59 (t, 3H), 1,26 (t, 3H)

Exemplo 32: 2-[7-(ciclopentilamino)-2-fenil-1H-indol-5-il]etanol

O etil éster do ácido 2-[7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-il]acético preparado no Exemplo 31 e ciclopentanona foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 29 para dar o composto do título (257 mg, Rendimento 80 %).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃+MeOH-d₄); δ 7,71 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,62 (m, 4H)

Exemplo 33: ácido 2-[7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-il]acético

O etil éster do ácido 2-[7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-il]acético preparado no Exemplo 31 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 30 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃+MeOH-d₄); δ 11,31 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,89 (m, 1H), 1,88 (m, 7H), 1,41 (m, 3H)

Exemplo 34: ácido 2-[2-fenil-7-(tetraidropiran-4-il)amino-1H-indol-5-il]-acético

O etil éster do ácido 2-(2-fenil-7-amino-1H-indol-5-il)-acético preparado como um intermediário no processo do Exemplo 31 e 4-oxo-tetraidropirano foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como os da Etapa B do Exemplo 1 e Exemplo 30 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, sal de Na); δ 10,88 (br s, 1H), 7,81 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,92 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,47 (m, 2H),

3,14 (s, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,48 (m, 2H)

Exemplo 35: ácido 2-[2-fenil-7-(1,1-dioxo-tetraidro-tiopiran-4-il)amino-1H-indol-5-il]-acético

O etil éster do ácido 2-(2-fenil-7-amino-1H-indol-5-il)acético preparado como um intermediário no processo do Exemplo 31 e 1,1-dioxo-tetraidro-tiopiran-4-ona foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como os da Etapa B do Exemplo 1 e Exemplo 30 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, sal de Na); δ 10,90 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,69 (q, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,35 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,02 (m, 2H)

Exemplo 36: (tetraidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina

Etapa A: 5-iodometil-2-fenil-7-nitro-1H-indol

O 5-Hidroximetil-2-fenil-7-nitro-1H-indol (804 mg, 3 mmol) preparado na Etapa A do Exemplo 29 foi dissolvido em THF (10 ml) e imidazol (408 mg, 6 mmol) e trifenilfosfina (1,52 g, 6 mmol) também foram adicionados. Iodo (453 mg, 3,9 mmol) foi adicionado à mistura, que foi então agitada por 2 h. Após a reação estar completa, a mistura de reação foi filtrada através de celite e o produto foi usado na reação seguinte sem purificação adicional.

Etapa B: 5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-7-nitro-1H-indol

5-iodometil-2-fenil-7-nitro-1H-indol (850 mg, 2,5 mmol) preparado na Etapa A foi dissolvido em THF (10 ml). 1,1-dioxo-tiomorfolina (405 mg, 2,25 mmol) também foi adicionado e a mistura foi agitada por 2 h. Após a reação estar completa, a mistura de reação foi diluída com água, extraída com EtOAc, secada em sulfato de magnésio anidro e filtrada. O

resíduo foi recristalizado a partir de DCM e hexano para dar o composto do título (625 mg, Rendimento 65 %).

Etapa C: (tetraidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina

5 O 5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-7-nitro-1H-indol preparado na Etapa B e tetraidropiran-4-ona foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 1 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃); δ 8,38 (br s, 1H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,75 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,65 (m, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,02 (m, 8H), 2,12 (m, 2H), 1,61 (m, 2H)

Exemplo 37: (tetraidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina

15 O 5-Hidroximetil-2-fenil-7-nitro-1H-indol preparado na Etapa A do Exemplo 29, 2-oxopiperazina e 4-oxo-tetraidropirano foram sequencialmente reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 36 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃); δ 8,96 (br s, 1H), 7,67 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,73 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 6,07 (brs, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,61 (m, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,51 (m, 2H)

Exemplo 38: ciclopentil-[2-(3-flúor)fenil-5-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina

25 O ácido 2-(3-fluorofenil)-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico preparado na Preparação 39 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como os da Etapa A do Exemplo 28, Exemplos 32 e 36 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ 8,46 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42

(m, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,07 (m, 8H), 2,16 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,67 (m, 2H)

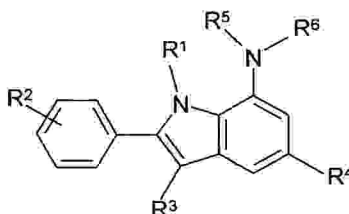
Exemplo 39: (tetraidropirano-4-il)-[2-(4-metóxi)fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina

O ácido 2-(4-metóxi-fenil)-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico preparado na Preparação 40 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como os da Etapa A do Exemplo 28, Exemplos 32 e 36 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆); δ 10,79 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,83 (m, 4H), 2,01 (d, 2H), 1,43 (m, 2H)

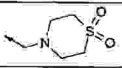
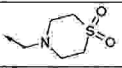
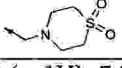
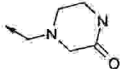
Exemplos 40 a 78:

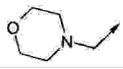
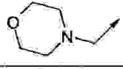
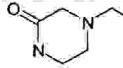
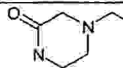
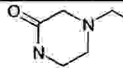
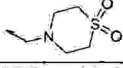
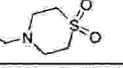
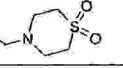
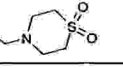
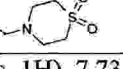
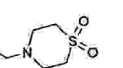
Os compostos preparados nas preparações 24 a 40, 43, 44 e 47 e cetona ou aldeído comercialmente disponíveis foram reagidos de acordo com o método selecionado dos Exemplos 26 a 37 para sintetizar os Compostos do Exemplo na seguinte tabela.



Exemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
	H ¹ RMN					
40	H	H	Me	Me	H	c-Pen
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 7,68 (br s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,78~1,56 (m, 4H)					
41	H	H	H	Me	H	THP-4-il
	(500 MHz, MeOH-d ₄); δ 7,74 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,56 (m, 2H)					
42	H	H	H	Me	H	(c-Pen)metil
	(500 MHz, MEOH-d ₄); δ 7,73 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 6,68(2, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,14 (d, J = 7,35 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,36 (m, 2H)					

Exemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
	H ¹ RMN					
	H	H	H	Me	H	(THP-4-il)metil
43	(500 MHz, MeOH-d ₄); δ 7,73 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,68 (2, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,40 (m, 2H)					
	H	H	H	Me	H	1-Me-Pid-4-il
44	(500 MHz, MeOH-d ₄); δ 7,73 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,59 (m, 2H)					
	H	H	H	Me	H	1-Ac-Pid-4-il
45	(500 MHz, DMSO-d ₆); δ 10,77 (brs, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,66 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,22 (d, J = 7,95, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,31 (m, 2H)					
	H	H	H	Cl	H	c-Pen
46	(500 MHz, DMSO-d ₆); δ 11,04 (brs, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,52 (m, 2H)					
	H	H	H	Cl	H	c-Hex
47	(500 MHz, CDCl ₃); δ 8,18 (brs, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (m, 5H), 7,31 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,24 (m, 4H)					
	H	H	H	Cl	H	THP-4-il
48	(500 MHz, DMSO-d ₆); δ 11,09 (brs, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,41 (m, 2H)					
	H	H	H	Cl	H	(c-Pen)metil
49	(500 MHz, CDCl ₃); δ 8,22 (brs, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,72-1,48 (m, 4H), 1,32 (m, 2H)					
	H	H	H	Cl	H	(THP-4-il)metil
50	(500 MHz, DMSO-d ₆); δ 11,08 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 5,71 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,28 (m, 2H)					
	H	H	H	Cl	H	1-benzil-Pyd-3-il
51	(500 MHz, CDCl ₃); δ 10,33 (brs, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,47 (m, 5H), 7,41 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,00 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 1,8, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,36 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 4,09 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,41 (m, 2H)					
	H	H	H	Cl	H	1-Me-Pid-4-il
52	(500 MHz, DMSO-d ₆); δ 11,06 (brs, 1H), 9,57 (brs, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,61 (m, 2H)					
	H	H	H	Cl	H	1,5-dioxa-espiro[4,5]decan-8-il
53	(500 MHz, DMSO-d ₆); δ 11,04 (s, 1H), 7,76 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,22 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 5,56 (m, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,51 (m, 2H)					
	H	H	H	Cl	H	CH ₂ -CH(CH ₂ OH) ₂
54	(500 MHz, DMSO-d ₆); δ 11,44 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,42 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,51 (m, 2H)					
	H	H	H	Me	Me	THP-4-il
55	(400 MHz, CDCl ₃); δ 8,42 (br s, 1H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,46 (t, 2H), 7,35 (t, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,15 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,76 (m, 4H)					

Exemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
	H ¹ RMN					
56	H	H	H		H	(THP-4-il)metil
	(500 MHz, CDCl ₃); δ 8,54 (br s, 1H), 7,67 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,75 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,04 (m, 8H), 1,97 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,50 (m, 2H)					
57	H	H	H		(THP-4-il)metil	(THP-4-il)metil
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 8,37 (br s, 1H), 7,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,77 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,99 (m, 8H), 1,83 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,31 (m, 4H)					
58	H	H	H		THP-4-il	THP-4-il
	(400 MHz, DMSO-d ₆); δ 10,79 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,81 (d, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,89 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,31 (m, 4H)					
59	H	H	H	F	H	1-metil-Pid-4-il
	(400 MHz, DMSO-d ₆); δ 7,87 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,31 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,65 (br s, 1H), 3,41 (br s, 2H), 2,99 (br s, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,17 (br s, 2H), 1,79 (br s, 2H)					
60	H	H	H	F	H	Pid-(CH ₂) ₂ -OH
	(400 MHz, DMSO-d ₆); δ 7,78 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,30 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,37 (t, 2H), 3,36 (t, 1H), 2,90 (d, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,20 (t, 2H), 2,03 (t, 2H), 1,09 (t, 2H)					
61	H	H	H	F	H	1-(THP-4-il)Pid-4-il
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 7,78 (br s, 2H), 7,36 (br s, 2H), 7,26 (br s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,90 (br s, 2H), 3,46 (br s, 1H), 3,20 (br s, 2H), 3,09 (br s, 2H), 2,61 (br s, 1H), 2,45 (br s, 2H), 2,23 (d, 2H), 1,87 (br sm 2H), 1,61 (br s, 2H), 1,58 (br s, 2H)					
62	H	H	H	OPh	H	THP-4-il
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 8,12 (brs, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,34 ~7,27 (m, 3H), 7,01 (m, 3H), 6,74 (m, 2H), 6,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,62 ~ 3,49 (m, 4H), 2,12 (m, 2H), 1,57 (m, 2H)					
63	H	H	H		H	(THP-4-il)metil
	(500 MHz, CDCl ₃); δ 9,10 (br s, 1H), 7,67 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,72 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 6,01 (brs, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,44 (m, 2H)					
64	(Me) ₂ N(CH ₂) ₂ ⁻	H	H	Cl	H	THP-4-il
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 7,49 (m, 4H), 7,44 (t, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,59 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,17 (m, 4H), 1,96 (br s, 2H), 1,51 (m, 2H), 0,67 (m, 6H)					
65	Me	H	H	Cl	Me	Me
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 7,79 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,81 (s, 6H)					
66	Me	H	H	Cl	Me	THP-4-il
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 7,79 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,69 (m, 3H)					

Exemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
	H ¹ RMN					
67	H	H		Cl	H	c-Pen
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 7,77 (d, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,69 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,50 (br s, 4H), 3,92 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,58 (m, 2H)					
68	H	H		Cl	H	THP-4-il
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 7,77 (d, 2H), 7,47 (t, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,03 (d, 2H), 3,69 (br s, 4H), 3,61 (d, 2H), 2,50 (d, 2H), 2,49 (br s, 1H), 2,11 (d, 2H), 1,57 (d, 2H)					
69	H	H		Cl	H	THP-4-il
	(400 MHz, DMSO-d ₆); δ 11,09 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (t, 2H), 7,40 (t, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,00 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,46 (m, 2H)					
70	H	H		Cl	H	c-Pen
	(400 MHz, DMSO-d ₆); δ 11,07 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (t, 2H), 7,40 (t, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,54 (m, 2H)					
71	H	H		Cl	H	(THP-4-il)metil
	(400 MHz, DMSO-d ₆); δ 11,12 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (t, 2H), 7,40 (t, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,73 (m, 1H), 3,91 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,59 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,74 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,34 (m, 2H)					
72	H	H	Br		H	THP-4-il
	(500 MHz, CDCl ₃); δ 8,57 (br s, 1H), 7,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,49 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,00 (m, 8H), 2,09 (m, 2H), 1,56 (m, 2H)					
73	H	H	Br		H	c-Pen
	(500 MHz, CDCl ₃); δ 8,29 (br s, 1H), 7,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,53 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,02 (m, 8H), 2,10 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,56 (m, 2H)					
74	H	H	Br		H	(THP-4-il)metil
	(500 MHz, CDCl ₃); δ 8,20 (br s, 1H), 7,80 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,50 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,03 (m, 8H), 1,94 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,47 (m, 2H)					
75	H	m-F	H		H	THP-4-il
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 8,31 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,72 (m, 3H), 3,64 (t, 2H), 3,07 (m, 8H), 2,18 (d, 2H), 1,66 (m, 2H)					
76	H	p-MeO-	H		H	c-Pen
	(400 MHz, DMSO-d ₆); δ 10,85 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,40 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (s, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,89 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,58 (m, 2H)					
77	H	p-MeO-	H		H	isobutil

Exemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
	H ¹ RMN (400 MHz, CDCl ₃); δ 8,33 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,31 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,28 (t, 2H), 3,03 (m, 8H), 2,63 (s, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,00 (d, 6H)					
78	H	p-BOC-NH	H	Cl	H	c-Pen
	(400 MHz, CDCl ₃); δ 8,62 (br s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,83 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,76~1,59 (m, 6H), 1,49 (s, 9H)					

Exemplo 79: (tetraidropiran-4-il)-(5-cloro-3-fenil-1H-indol-7-il)-amina

5-cloro-7-nitro-3-fenil-1H-indol preparado na Preparação 41 e tetraidropiran-4-ona foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 1 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ 8,10 (br s, 1H), 7,61 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,15 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,62 (m, 5H)

Exemplo 80: ciclopentil-(5-cloro-3-fenil-1H-indol-7-il)-amina

5-cloro-7-nitro-3-fenil-1H-indol preparado na Preparação 41 e ciclopentanona foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 1 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ 8,06 (br s, 1H), 7,58 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,54 (m, 2H)

Exemplo 81: (tetraidropiran-4-il)metil-(5-cloro-3-fenil-1H-indol-7-il)-amina

5-cloro-7-nitro-3-fenil-1H-indol preparado na Preparação 41 e tetraidropiran-4-carboxialdeído foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 1 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ 8,08 (br s, 1H), 7,61 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,04 (dd, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,19 (d, J = 4 Hz, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,79 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,41 (m, 2H)

Exemplo 82: ciclopentil-[2-(4-aminofenil)-5-cloro-1H-indol-7-

il]-amina

ciclopentil-[2-(4-BOC-aminofenil)-5-cloro-1H-indol-7-il]-
amina (430 mg, 1 mmol) preparado no Exemplo 78 foi adicionado a DCM (5
ml). TFA (5 ml) também foi adicionado e a mistura foi agitada por 2 h. Após
5 a reação estar completa, o TFA foi removido sob pressão reduzida e o resíduo
foi purificado por cromatografia de coluna para dar o composto do título (310
mg, Rendimento 95 %).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆); δ 10,76 (br s, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 5,30
10 (br s, 2H), 3,68 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,74~1,52 (m, 6H)

Exemplo 83: ciclopentil-{5-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)aminofenil]-1H-indol-7-il}-amina

ciclopentil-[2-(4-aminofenil)-5-cloro-1H-indol-7-il]-amina
preparado no Exemplo 82 e 1-metil-piperidin-4-ona foram reagidos de acordo
15 com o mesmo procedimento como na Etapa B do Exemplo 1 para dar o
composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄/CDCl₃); δ 7,51 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,62 (d, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,49~2,39 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,78~1,64 (m, 6H)

20 Exemplo 84: N-[4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanossulfonamida

ciclopentil-[2-(4-aminofenil)-5-cloro-1H-indol-7-il]-amina
preparado no Exemplo 82 e cloreto de metanossulfonila foram reagidos de
acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 22 para dar o
25 composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄/CDCl₃); δ 7,63 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,74~1,58 (m, 6H)

Exemplo 85: ciclopentil-{5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-

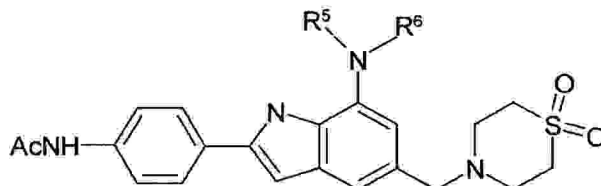
2-[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il}-amina

Ácido 2-(4-BOC-amino-fenil)-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico preparado na Preparação 40 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como os do Exemplo 28, Etapa A do Exemplo 29 e Exemplo 36 sequencialmente para dar o composto do título.

^1H -RMN (400 MHz, MeOH- d_4 /CDCl $_3$); δ 9,08 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,39 (dd, J $_1$ = 8 Hz, J $_2$ = 4 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,60 (d, J = 4 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,00 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,26 ~ 1,77 (m, 6H)

Exemplos 86 a 89:

O 7-amino-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol preparado como um intermediário no processo do Exemplo 85 e cetona ou aldeído comercialmente disponíveis foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Etapa B do Exemplo 1 para sintetizar os Compostos do Exemplo na seguinte tabela.



Exemplo	R ⁵	R ⁶	^1H RMN
86	c-Pen	c-Pen	(400 MHz, MeOH- d_4 /CDCl $_3$); δ 8,66 (s, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,75 (m, 4H), 2,98 ~ 3,04 (m, 8H), 2,20 (s, 1H), 1,79 ~ 1,82 (m, 4H), 1,49 (m, 8H), 1,25 (m, 4H)
87	H	(THP-4-il)metil	(400 MHz, MeOH- d_4 /CDCl $_3$); δ 8,95 (s, 1H), 7,57 (d, J = 4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 4 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,17 (d, J = 4 Hz, 2H), 3,02 (m, 8H), 2,21 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,47 (m, 2H).
88	(THP-4-il)metil	(THP-4-il)metil	(400 MHz, MeOH- d_4 /CDCl $_3$); δ 8,33 (s, 1H), 7,56~7,62 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,96 (m, 4H), 3,71 (s, 1H), 3,30 (m, 4H), 2,86 ~ 3,03 (m, 12H), 2,20 (s, 3H), 1,63 ~ 1,81 (m, 6H), 1,05~1,37 (m, 4H).
89	H	THP-4-il	(400 MHz, MeOH- d_4 /CDCl $_3$); δ 9,28 (s, 1H), 7,55 (d, J = 4hz, 2H), 7,47 (d, J = 4 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,58~3,69 (m, 5H), 3,02 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,58 (m, 3H)

Exemplo 90: (5-Metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-
amina

Etapa A: 1-BOC-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-
amina

7-amino-5-metil-2-fenil-1H-indol preparado no Exemplo 2 e
1-BOC-piperidinona foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento
como Preparação 23 para dar o composto do título.

Etapa B: (5-Metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina

O 1-BOC-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina
preparado na Etapa A foi reagido de acordo com o mesmo procedimento
como no Exemplo 82 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆); δ 11,33 (brs, 1H), 8,68 (m,
2H), 7,83 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,29 (s, 1H),
3,74 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,77 (m,
2H)

Exemplo 91: [1-(Metanossulfonil)piperidin-4-il]-(5-metil-2-
fenil-1H-indol-7-il)-amina

O (5-Metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina
preparado no Exemplo 90 e cloreto de metanossulfonila foram reagidos de
acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 22 para dar o
composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆); δ 10,79 (brs, 1H), 7,74 (m,
2H), 7,42 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,27
(m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,25 (s, 3H),
2,14 (m, 2H), 1,46 (m, 2H)

Exemplo 92: 2-Hidroxi-1-[4-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-
il)amino-piperidin-1-il]-etanona

(5-Metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina (305 mg,
1 mmol) preparado no Exemplo 90 foi dissolvido em DMF (5 ml). ácido

hidroxiacético (76 mg, 1 mmol), EDC (232 mg, 1,3 mmol), HOBT (229 mg, 1,5 mmol) e Et₃N (280 uL, 2 mmol) também foram adicionados e a mistura foi agitada por 4 horas em temperatura ambiente. Após a reação estar completa, solução aquosa saturada de NaHCO₃ foi adicionada a uma mistura
 5 de reação, que então foi extraída com EtOAc, lavada com solução aquosa saturada de NaCl e 1N HCl, secada em sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, MEOH-d₄); δ 7,72 (m, 2H), 7,38 (m, 2H),
 10 7,23 (m, 1H), 6,71(2, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,45 (m, 2H)

Exemplo 93: (5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina

15 7-amino-5-cloro-2-fenil-1H-indol preparado no Exemplo 3 e 1-BOC-4-piperidinona foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Etapa B do Exemplo 1 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆); δ 11,57 (s, 1H), 8,66 (brs, 2H), 7,87 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,3 Hz, 1H),
 20 6,75 (m, 2H), 6,26 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,70 (m, 2H)

Exemplo 94: fenilamida do ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il-carboxílico

25 (5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina preparado no Exemplo 93 e fenilisocianato foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 22 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆); δ 11,05 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,44 (m, 4H), 7,30 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,85

Hz, 1H), 6,29 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 5,62 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,36 (m, 2H)

Exemplo 95: 1-[4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona

5 Etapa A: 1-[4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-2-BOC-amino-etanona

(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina preparado no Exemplo 93 e N-BOC-Gly-OH foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 92 para dar o composto do título.

10 Etapa B: 1-[4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-2-amino-etanona

1-[4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-2-BOC-amino-etanona preparado na Etapa A foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 82 para dar o composto do título.

15 Etapa C: 1-[4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona

O 1-[4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-2-amino-etanona preparado na Etapa B e formaldeído foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Etapa B do Exemplo 1 para dar o
20 composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆); δ 11,97 (s, 1H), 9,54 (brs, 1H), 7,95 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,25 (m, 1H), 4,41-4,22 (m, 3H), 3,69 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,79 (m, 6H), 2,03 (m, 2H), 1,51 (m, 2H)

25 Exemplo 96: [5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il]-(piperidin-4-il)metil-amina

5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-7-nitro-1H-indol preparado na Etapa B do Exemplo 36 e 1-BOC-piperidino-4-carboxialdeído foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como os dos

Exemplos 1 e 90 sequencialmente para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 2TFA sal); δ 11,10 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,34 (t, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,39 (m, 8H), 3,18 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,02 (m, 3H), 1,42 (m, 2H)

Exemplo 97: (5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)-amina

(5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-(piperidin-4-il)metil-amina preparado no Exemplo 96 e cloreto de metanossulfonila foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 22 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆); δ 10,92 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,35 (d, 1H), 3,57 (m, 5H), 3,05 (m, 4H), 2,95 (t, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,84 (m, 4H), 2,14 (d, 2H), 1,47 (m, 2H)

Exemplo 98: {4-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il]amino-piperidin-1-il}-(tetraidrofurano-2-il)-metanona

(5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-(piperidin-4-il)metil-amina preparado no Exemplo 96 e ácido tetraidrofurano-2-carboxílico foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 92 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆); δ 10,87 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,92 (m, 1H), 2,84 (m, 4H), 2,02 (m, 4H), 1,29 (m, 2H)

Exemplo 99: (5-flúor-2-fenil-1H-indol-7-il)-[1-(1,1-dioxo-tetraidrotiopiran-4-il)-piperidin-4-il]-amina

Etapas A: (5-flúor-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina

5-flúor-7-nitro-2-fenil-1H-indol preparado na Preparação 25 e 1-BOC-piperidinona foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 90 para dar o composto do título.

Etapa B: (5-flúor-2-fenil-1H-indol-7-il)-[1-(1,1-dioxo-tetraidrotiopiran-4-il)-piperidin-4-il]-amina

(5-flúor-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il-amina preparado na Etapa A e 1,1-dioxo-tetraidro-tiopiranona foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Etapa B do Exemplo 1 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ 7,66 (d, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,33 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,57 (t, 1H), 2,33 (m, 4H), 2,28 (m, 4H), 1,53 (m, 2H)

Exemplo 100: N-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-N',N'-dimetil-cicloexano-1,4-diamina

7-amino-5-cloro-2-fenil-1H-indol preparado no Exemplo 3 e 4-dimetilaminoexanona foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como na Etapa B do Exemplo 1 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆); δ 11,05 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,17 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,29 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,23 (m, 2H)

Exemplo 101: N-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-N'-metil-cicloexano-1,4-diamina

Durante o processo do Exemplo 100, o composto do título monoalquilado foi obtido.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆); δ 11,05 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,17 (m, 1H), 5,51 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,28 (m, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,23 (m, 2H)

Exemplo 102: ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-cicloexano-1-carboxílico

Metil éster do ácido 7-amino-5-cloro-2-fenil-1H-indol preparado no Exemplo 3 e o metil éster do ácido 4-oxo-cicloexano-1-carboxílico foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como os da Etapa B do Exemplo 1 e Exemplo 30 sequencialmente para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆); δ 11,08 (m, 1H), 7,76 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,18 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,23 (m, 1H)

Exemplo 103: ácido 4-(5-Metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-cicloexano-1-carboxílico

5-Metil-7-nitro-2-fenil-1H-indol preparado na Preparação 24 e ácido 4-oxo-ciclohexil-1-carboxílico foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como os dos Exemplos 1 e 30 sequencialmente para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆); δ 10,81 (brs, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,64 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,17 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,57 (m, 2H)

Exemplo 104: amida do ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-cicloexano-1-carboxílico

O ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-cicloexano-1-carboxílico preparado no Exemplo 102 e NH₄Cl foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 92 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆); δ 11,20 (s, 1H), 7,76 (d, J =

6,7 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21 (brs, 1H), 6,73 (m, 3H), 6,14 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 1,59 (m, 2H)

Exemplo 105: metilamida do ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-cicloexanocarboxílico

O ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-cicloexano-1-carboxílico preparado no Exemplo 102 e metilamina (sal de HCl) foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 92 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆); δ 11,26 (s, 1H), 7,77 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,76 (d J = 1,25 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,15 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,24 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 4H), 1,57 (m, 2H)

Exemplo 106: metil éster do ácido 2-(5-flúor-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético

O 7-nitro-5-flúor-2-fenil-1H-indol preparado na Preparação 27 e bromoacetato de metila foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como os da Etapa A do Exemplo 1 e Exemplo 22 sequencialmente para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ 7,56 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,34 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,85 (s, 3H)

Exemplo 107: ácido 2-(5-flúor-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético

O metil éster do ácido 2-(5-flúor-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético preparado no Exemplo 106 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 30 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆); δ 7,91 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,26 (t, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,17 (br s, 1H), 3,48 (s, 2H)

Exemplo 108: metil éster do ácido 2-(5-Fenóxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético

O 7-Nitro-5-fenóxi-2-fenil-1H-indol preparado na Preparação 27 e bromoacetato de metila foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como os da Etapa A do Exemplo 1 e Exemplo 22 sequencialmente para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆); δ 8,46 (brs, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,35~7,28 (m, 3H), 7,09~6,99 (m, 3H), 6,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,47 (brs, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

Exemplo 109: ácido 2-[(5-fenóxi-2-fenil-1H-indol-7-il) amino]-acético

O metil éster do ácido (5-Fenóxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético preparado no Exemplo 108 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 30 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄); δ 7,76 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,25 (m, 3H), 6,96 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,53 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H)

Exemplo 110: metil éster 2-[(5-Fenóxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino] do ácido propiônico

O 2-fenil-5-fenóxi-7-nitro-1H-indol preparado na Preparação 27 e o metil éster do ácido 2-bromopropiônico foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como os da Etapa A do Exemplo 1 e Exemplo 22 sequencialmente para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄); δ 8,56 (brs, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,32~7,26 (m, 3H), 7,09~6,61 (m, 3H), 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,23(q, 1H), 3,73 (s, 3H) 1,53 (d, 3H).

Exemplo 111: ácido 2-(5-Fenóxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-propiónico

O metil éster do ácido 2-(5-Fenóxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-propiónico preparado no Exemplo 110 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 30 para dar o composto do título.

^1H -RMN (500 MHz, MeOH- d_4); δ 7,76 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,24 (m, 3H), 6,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,52 (d, $J = 1,85$ Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 1,55 (m, 3H)

Exemplo 112: ácido 2-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-propiónico

O 7-amino-5-cloro-2-fenil-1H-indol preparado no Exemplo 3 e metil éster do ácido 2-bromopropiónico foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como os dos Exemplos 22 e 30 sequencialmente para dar o composto do título.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3); δ 8,62 (br s, 1H), 7,55 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,38 (t, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,27 (m, 1H), 1,58 (d, $J = 8$ Hz, 3H)

Exemplo 113: (5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-Piridin-2-il-amina

7-amino-5-cloro-2-fenil-1H-indol (200 mg, 0,82 mmol) preparado no Exemplo 3 foi dissolvido em tolueno (30 ml). 2-Bromopiridina (182 mg, 1,15 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantfos (42 mg, 0,07 mmol) e Na_2CO_3 também foram adicionados. A mistura foi desgaseificada e agitada por 12 horas a 100°C . Após a reação estar completa, a mistura de reação foi filtrada através de celite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (eluente: EtOAc/n-Hex = 1/3) para dar o composto do título (25 mg, Rendimento 13 %).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3); δ 8,06 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 2$ Hz,

1H), 6,74 (m, 3H)

Exemplo 114: (5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-5-metil-Piridin-2-il-amina

7-amino-5-cloro-2-fenil-1H-indol preparado no Exemplo 3 e 2-bromo-5-metil-piridina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 113 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ 10,64 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,36 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H)

Exemplo 115: (5-cloro-3-fenil-1H-indol-7-il)-(5-metil-Piridin-2-il)-amina

5-cloro-3-fenil-7-nitro-1H-indol preparado na Preparação 41 foi reagido de acordo com os mesmos procedimentos como os da Etapa A do Exemplo 1 e Exemplo 113 para dar o composto do título.

Exemplo 116: metil éster do ácido (2S)-1-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidino-2-carboxílico

Ácido 7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico preparado no Exemplo 30 e (2S)-Pro-OMe foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 92 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃); δ 9,76 (brs, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,26~7,22 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,81 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 1,81 (m, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,33 (m, 2H)

Exemplo 117: ácido (2S)-1-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidino-2-carboxílico

O metil éster do ácido (2S)-1-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-carbonil)-pirrolidino-2-carboxílico preparado no Exemplo 116 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 30 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄); δ 7,75 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 1,65 (m, 4H)

5 Exemplo 118: ácido (2S)-1-[2-fenil-7-(tetraidropiran-4-il)amino-1H-indol-5-carbonil]-pirrolidino-2-carboxílico

 Ácido 2-fenil-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico preparado na Preparação 28, (2S)-Pro-OMe e tetraidropiran-4-ona foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como os dos Exemplos 92, 1 e 30 sequencialmente para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄); δ 7,75 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,66-3,55 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,55 (m, 2H)

15 Exemplo 119: 2-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona

 Ácido 2-[7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-il]-acético preparado no Exemplo 33 e pirrolidina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 92 para dar o composto do título.

20 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ 9,92 (br s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,46 (m, 4H), 1,91 (m, 4H), 1,77 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,43 (m, 4H)

25 Exemplo 120: ciclopentil-[2-fenil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-7-il]-amina

 2-[7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-il]-etanol preparado no Exemplo 32 e pirrolidina foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como as Etapas A e B do Exemplo 36 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, MeOH-d₄); δ 7,75 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,92 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,91 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,66 (m, 4H)

5 Exemplo 121: ácido 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

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

10 O ácido 2-fenil-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico preparado na Preparação 28 e cloridreto de metil éster do ácido (R)-3-amino-4-(4-metóxi-benzilsulfanil)-butírico preparado na Preparação 47 foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 92 para dar o composto do título.

15 Etapa B: metil éster do ácido 2-[(R)-2-(7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

20 O metil éster do ácido (R)-4-(4-metóxi-benzilsulfanil)-3-[(7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-carbonil)-amino]-butírico (533 mg, 1 mmol) preparado na Etapa A foi dissolvido em DCM (10 ml). Pentacloreto de fósforo (406 mg, 2 mmol) também foi adicionado e a mistura foi agitada por 5 horas em temperatura ambiente. A reação foi extinta por solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila. O extrato foi secado em sulfato de magnésio anidro, filtrada e destilada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna para dar o composto do título (240 mg, Rendimento 60 %).

25 Etapa C: ácido 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

Metil éster do ácido 2-[(R)-2-(7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético preparado na Etapa B e ciclopentanona foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como os dos Exemplos 1 e

30 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆); δ 11,81 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,64 (m, 4H)

Exemplo 122: ácido 2-[(R)-2-(2-fenil-7-(tetraidropiran-4-il)metilamino-1H-indol-5-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético

Metil éster do ácido 2-[(R)-2-(7-nitro-2-fenil-1H-indol-5-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético preparado na Etapa B do Exemplo 121 e tetraidropiran-4-ona foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como os dos Exemplos 1 e 30 sequencialmente para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆); δ 11,79 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,33 (m, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,36 (m, 2H)

Exemplo 123: metil éster do ácido 3-(7-ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-benzóico

Etapa A: metil éster do ácido 3-(5-cloro-7-amino-1H-indol-2-il)benzóico

O ácido 3-(5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-il)benzóico preparado na Preparação 32 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 28 para dar o composto do título.

Etapa B: metil éster do ácido 3-(7-ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-benzóico

O metil éster do ácido 3-(5-cloro-7-amino-1H-indol-2-il)benzóico preparado na Etapa A foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 1 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ 8,78 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,47 (s,

1H), 3,93 (m, 4H), 2,16~1,63 (m, 3H)

Exemplo 124: ácido 3-(7-ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-benzóico

Metil éster do ácido 3-(7-ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-benzóico preparado no Exemplo 123 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 30 para dar o composto do título.

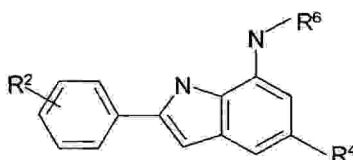
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆); δ 13,20 (br s, 1H), 11,21 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,80 (br s, 1H), 3,88 (m, 1H), 2,51~1,58 (m, 8H)

Exemplo 125: [3-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanol

O metil éster do ácido 3-(7-ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-benzóico preparado no Exemplo 123 foi reagido de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 32 para dar o composto do título.

Exemplos 126 a 146:

Os derivados de indol preparados nas preparações 31 a 37 foram reagidos de acordo com o método selecionado dos Exemplos 123 a 125 para sintetizar os Compostos do Exemplo na seguinte tabela.



Exemplo	R ²	R ⁴	R ⁶	¹ H-RMN
126	m-CH ₂ OH	Cl	THP-4-il	(400 MHz, DMSO-d ₆); δ 11,08 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,27 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,74 (br s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,92 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,50 (t, 2H), 2,03 (d, J=12 Hz, 2H), 1,52 (m, 2H)
127	m-CH ₂ CO ₂ H	Cl	(THP-4-il)metil	(400 MHz, DMSO-d ₆ , sal de Na); δ 12,51 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,76 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,32 (m, 2H)

Exemplo	R ²	R ⁴	R ⁶	¹ H-RMN
128	m-CH ₂ CO ₂ H	Cl	c-Pen	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , sal de Na); δ 12,09 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,10 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,61 (m, 4H)
129	m-CH ₂ CO ₂ H	Cl	THP-4-il	(400 MHz, DMSO-d ₆ , sal de Na); δ 11,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,92 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 2,00 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,56 (m, 2H)
130	m-CH ₂ CO ₂ Me	Cl	(THP-4-il)metil	(400 MHz, CDCl ₃); δ 8,38 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,03 (dd, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,17 (d, J = 4 Hz, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,80 (d, J = 8 Hz, 2H), 1,48 (m, 2H)
131	m-CH ₂ CO ₂ Me	Cl	c-Pen	(400 MHz, CDCl ₃); δ 8,78 (br s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,63 (m, 4H)
132	m-CH ₂ CO ₂ Me	Cl	THP-4-il	(400 MHz, CDCl ₃); δ 8,83 (br s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,06 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,56 (m, 1H), 2,14 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,64 (m, 2H)
133	o-CH ₂ OH	Cl	c-Pen	(400 MHz, CDCl ₃); δ 11,37 (brs, 1H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,97 (m, 1H), 1,96 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 1,56 (m, 2H)
134	o-CO ₂ H	Cl	c-Pen	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆); δ 11,57 (brs, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,67 (m, 4H)
135	o-CO ₂ Me	Cl	c-Pen	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃); δ 9,81 (brs, 1H), 7,71 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,50 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,60 (m, 2H)
136	p-CH ₂ OH	Cl	c-Pen	(400 MHz, DMSO-d ₆); δ 11,04 (brs, 1H), 7,75 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,71 (d, J = 3 Hz, 1H), 5,23 (t, 1H), 4,54 (d, J = 4 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,55 (m, 2H)
137	p-(CH ₂) ₂ OH	Cl	THP-4-il	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆); δ 11,27 (s, 1H), 7,75 (d, J = 4 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,33 (m, 1H), 3,88 (d, 2H), 3,64 (m, 3H), 3,38 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,53 (m, 2H)
138	p-CO ₂ H	Cl	c-Pen	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆); δ 11,59 (brs, 1H), 8,01 (m, 4H), 6,94 (d, J = 12 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,62 (m, 4H)
139	p-CH ₂ CO ₂ H	Cl	(THP-4-il)metil	(400 MHz, DMSO-d ₆ , sal de Na); δ 12,83 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,80 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,32 (m, 2H)

Exemplo	R ²	R ⁴	R ⁶	¹ H-RMN
140	p-CH ₂ CO ₂ H	Cl	c-Pen	(400 MHz, DMSO-d ₆ , sal de Na); δ 12,55 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,62 (m, 4H)
141	p-CH ₂ CO ₂ H	Cl	THP-4-il	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , sal de Na); δ 12,53 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 3,90 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 1,96 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,59 (m, 2H)
142	p-CO ₂ Me	Cl	c-Pen	(400 MHz, DMSO-d ₆); δ 11,25 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,57 (m, 2H)
143	p-CO ₂ Me	Me	c-Pen	(400 MHz, CDCl ₃); δ 8,18 (br s, 1H), 8,06 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 12 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,61 (m, 2H)
144	p-CH ₂ CO ₂ Me	Cl	(THP-4-il)metil	(400 MHz, CDCl ₃); δ 8,40 (br s, 1H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,95 (d, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (s, 2h), 3,44 (t, 2h), 3,16 (d, J = 8 Hz, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,79 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,42 (m, 2H)
145	p-CH ₂ CO ₂ Me	Cl	c-Pen	(400 MHz, CDCl ₃); δ 8,34 (br s, 1H), 7,48 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,59 (m, 2H)
146	p-CH ₂ CO ₂ Me	Cl	THP-4-il	(400 MHz, CDCl ₃); δ 8,74 (br s, 1H), 7,53 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,94 (d, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 2,13 (d, J = 8 Hz, 2H), 1,58 (m, 2H)

Exemplo 147: [5-cloro-2-(3-dimetilaminometilfenil)-1H-indol-7-il]-(tetraidropiran-4-il)-amina

[3-(5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)-fenil)]-metanol preparado no Exemplo 126 e dimetilamina (sal de HCl) foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 36 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ 10,77 (br s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,05 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,56 (t, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,62 (m, 2H)

Exemplo 148: [5-cloro-2-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-1H-indol-7-il]-(tetraidropiran-4-il)-amina

[3-(5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)-fenil)]-metanol preparado no

Exemplo 126 e morfolina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 36 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆); δ 11,12 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,02 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,48 (m, 2H)

Exemplo 149: [5-cloro-2-(3-pirrolidin-4-ilmetilfenil)-1H-indol-7-il]-(tetraidropiran-4-il)-amina

O [3-(5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)-fenil)]-metanol preparado no Exemplo 126 e 1-BOC-piperazina foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como os dos Exemplos 36 e 82 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ 11,18 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,02 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,56 (t, 2H), 2,14 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,79 (m, 2H)

Exemplo 150: 1-{4-[3-(5-cloro-7-tetraidropiran-4-ilamino-1H-indol-2-il)-benzil]-piperazin-1-il}-etanona

[3-(5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)-fenil)]-metanol preparado no Exemplo 126 e 1-acetil-piperazina foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 36 para dar o composto do título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃); δ 10,77(br, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,06 (d, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,53 (t, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,04 ~ 2,11 (m, 2H), 1,64 (m, 2H).

Exemplo 151: {5-cloro-2-[3-(2-oxo-piperazin-4-il)etilfenil]-1H-indol-7-il}-(tetraidropiran-4-il)-amina

O metil éster do ácido 2-[3-(7-Tetraidropiran-4-ilamino-5-

cloro-1H-indol-2-il)-fenil]-acético preparado no Exemplo 132 e 2-oxo-piperazina foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como os da Exemplo 32 e etapas A e B do Exemplo 36 sequencialmente para dar o composto do título.

5 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6); δ 11,04 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,50 (t, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,63 (m, 4H), 2,03 (m, 2H), 1,47 (m, 2H)

10 Exemplo 152: {5-cloro-2-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)etilfenil]-1H-indol-7-il}-(tetraidropiran-4-il)-amina

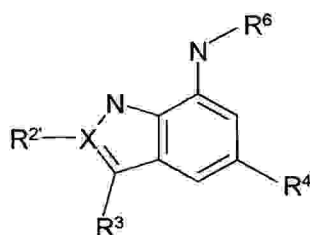
O metil éster do ácido 2-[3-(7-Tetraidropiran-4-ilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-fenil]-acético preparado no Exemplo 132 e 1,1-dioxo-tiomorfolina foram reagidos de acordo com os mesmos procedimentos como os do Exemplo 32 e etapas A e B do Exemplo 36 sequencialmente para dar o

15 composto do título.

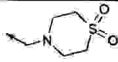
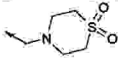
^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6); δ 7,70 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,53 (t, 2H), 3,16 (d, 4H), 3,00 (d, 4H), 2,77 (br s, 4H), 2,02 (d, 2H), 1,45 (d, 2H)

Exemplos 153 a 161:

20 Os derivados de indol e indazol preparado nas preparações 44, 48 e 49 foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 1 para sintetizar os Compostos do Exemplo na seguinte tabela.



Exemplo	X	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	^1H -RMN (400 MHz, CDCl ₃);
153	N	-	H	H	c-Pen	δ 8,03 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,97 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,52 (m, 2H)

Exemplo	X	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃);
154	N	-	H	H	THP-4-il	δ 8,05 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,57 (t, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,51 (m, 2H)
155	N	-	H	Me	c-Pen	δ 7,89 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,44 (m, 2H)
156	N	-	H	Me	THP-4-il	δ 7,92 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,54 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,04 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,46 (m, 2H)
157	N	-	p-MeO-Ph-	H	c-Pen	δ 7,83 (d, J = 12 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,00 (dd, 2H), 6,53 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,25 (m, 2H)
158	N	-	p-MeO-Ph-	H	THP-4-il	δ 7,78 (d, J = 12 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,98 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,44 (m, 1H), 1,92 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,39 (m, 2H)
159	N	-	p-MeO-Ph-	H	(THP-4-il)metil	δ 7,78 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,97 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,24 (t, 2H), 3,04 (d, J = 8 Hz, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,57 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,30 (m, 2H)
160	C	(Me) ₃ Si-	Ph		THP-4-il	δ 8,00 (br s, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,36 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,08 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,01 (d, 8H), 2,13 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,64 (m, 2H)
161	C	H	Ph		THP-4-il	δ 8,53 (br s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,45 (t, 3H), 7,26-7,32 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 4,04-4,07 (d, J = 12 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,02 (d, 8H), 2,10 (m, 2H), 1,60 (m, 2H)

Exemplo 162: (tetraidropiran-4-il)-[3-bromo-5-(morfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina

4-[3-Bromo-2-fenil-7-nitro-1H-indol-5-il]-morfolina

5 preparado na Preparação 48 e tetraidropiran-4-ona foram reagidos de acordo com o mesmo procedimento como no Exemplo 1 para dar o composto do título.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃); δ 8,12(br, 1H), 7,81 (d, J = 7,3

Hz, 2H), 7,49 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,73~3,66 (m, 5H), 3,60~3,54 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,56 (m, 2H)

Exemplo Experimental 1: Medição e análise dos Compostos do Exemplo quanto ao efeito protetor de hepatócito contra as substâncias que derivam da toxicidade de hepatócito.

Vários ataques endógenos/exógenos nas células disparam os mecanismos de morte celular que é amplamente classificada em dois tipos, isto é, apoptose ou necrose. Usando-se estes mecanismos de morte celular, no presente Exemplo Experimental, hepatócitos primários isolados de ratos foram tratados com drogas que foram clinicamente mostrados resultar em efeitos colaterais sérios da toxicidade de hepatócito ou vários produtos químicos que derivam da morte celular e os compostos sintetizados nos Exemplos foram estimados quanto a seus efeitos protetores de hepatócito, após 24 a 48 h. As substâncias usadas para derivar a morte de hepatócito incluem CCl₄, ActD, H₂O₂, doxorubicina, anti-Fas Ab/Actinomicina D, acetaminofen, EtOH, CdCl₂, palmitato, estearato, ciclofosfamida, terfenadina, diclofenaco, simvastatina e adefovir. Hepatócitos primários foram isolados usando-se o método de Seglen PO (Experimental Cell Research 74(1972) pp450-454). Resumidamente, os hepatócitos foram isolados de acordo com o método de perfusão de colagenas de duas etapas e as células mortas foram removidas pela centrifugação em velocidade baixa (500 rpm) por 10 minutos usando gradiente percoll (Kreamer BL etc, In Vitro Cellular & Developmental Biology 22(1986) pp201-211). Durante esta etapa, a viabilidade das células foi mantida em 90 % ou acima. As células foram colocadas em suspensão em meio HepatoZYME (Gibco BRL) e o número de células foi contado. $1,5 \times 10^4$ células em 100 μ l foram colocadas na placa de 96 reservatórios revestida com colágeno (BD biocoat) e aderidas no fundo por 3 a 4 h.

A fim de estimar o efeito protetor de hepatócito, células aderidas acima foram pré-tratadas com os Compostos do Exemplo por 30 minutos. Neste período, a concentração dos Compostos do Exemplo foram serialmente diluídos por 2 vezes ou 3 vezes por 5 etapas começando a partir de 30 uM, 10 uM ou 1 uM dependendo dos experimentos e da concentração final de DMSO foi ajustado a 0,2 %. 30 minutos após o tratamento pelos compostos, as células foram tratadas pelas substâncias que derivam da morte de hepatócito ou drogas de hepatócito em concentrações indicadas na Tabela 1. Após 24 a 48 h, a viabilidade das células foi estimada para estimar os efeitos protetores de hepatócito. A viabilidade das células foi determinada usando-se o método WST-1 (MK-400, Takeda) pela absorbância em 440 nm. O efeito protetor de hepatócito dos Compostos do Exemplo foram representados por “EC₅₀” que foi calculado a partir de valores medidos. “EC₅₀” aqui, significa a concentração dos compostos em que 50 % de efeito protetor máximo é observado no experimento.

Preferivelmente, o EC₅₀ do composto do exemplo é 30 uM ou menos, mais preferivelmente, 10 uM ou menos e especialmente preferível, 1,0 uM ou menos.

A Tabela 1 mostra as concentrações de tratamento de várias substâncias que derivam da hepatotoxicidade e o efeito protetor de hepatócito do composto do Exemplo 41. A Tabela 2 mostra o efeito protetor de células dos Compostos do Exemplo contra uma substância que resulta na hepatotoxicidade, doxorubicina.

Tabela 1

Efeito protetor do composto do Exemplo 41 contra as substâncias que derivam da hepatotoxicidade

Substâncias que derivam da toxicidade de hepatócito	Concentração de tratamento	EC ₅₀ (μM)	Nota nas substâncias que derivam da toxicidade de hepatócito
Doxorubicina	5 uM	0,06	Droga anti-câncer
CCl ₄	10 mM	0,8	Xenobióticos/lesão no fígado
Actinomicina D	100 ng/ml	0,17	Anti-bióticos/lesão no fígado
EtOH	2,5 %	9	Esteatoepatite

H ₂ O ₂	10 mM	0,8	Espécies de oxigênio reativas/lesão no fígado
Ácido palmítico	700 uM	< 0,6	Fígado gorduroso
Ácido Estearico	700 uM	< 0,6	Fígado gorduroso
Anti-Fas Ab/ Actinomicina D	1 ug/ml 5 ng/ml	< 0,6	Hepatotoxicidade
CdCl ₂	1 uM	1,9	Xenobióticos/dano do fígado
Ciclofosfamida	3 mM	< 0,2	Droga anti-leucêmica
Tacrina	0,5 mM	50 % de viabilidade em 3-100 uM	Droga anti-Alzheimer

Tabela 2

Efeito protetor de células contra doxorubicina em hepatócitos

Exemplo	EC ₅₀ (uM)	Exemplo	EC ₅₀ (uM)	Exemplo	EC ₅₀ (uM)	Exemplo	EC ₅₀ (uM)
1	0,1	48	0,044	87	0,6	129	1,16
5	0,5	49	0,133	88	>2	130	0,38
6	0,3	50	0,043	89	0,3	131	0,36
7	0,5	51	0,23	90	0,146	132	0,43
8	2,5	52	0,14	91	0,042	133	0,15
9	0,2	53	0,04	92	0,036	134	>1
10	0,2	54	0,22	93	0,16	135	0,15
11	0,1	55	0,3	94	0,08	136	0,05
12	0,4	56	0,13	95	0,21	137	0,16
13	0,4	57	0,27	96	0,12	138	0,1
14	0,3	58	0,26	97	0,09	139	0,33
15	0,1	59	0,2	98	0,11	140	0,13
17	0,54	60	0,17	99	0,2	141	0,46
19	0,07	61	0,26	100	0,08	142	0,05
20	0,3	62	0,11	101	0,08	143	0,066
21	0,04	63	0,17	102	0,3	144	0,3
24	0,9	64	0,26	103	0,106	146	0,33
27	2,4	65	0,6	104	0,08	147	0,46
28	0,17	67	<0,13	105	0,07	148	0,16
29	0,07	68	0,32	106	0,45	149	0,55
30	0,14	69	0,355	107	0,35	150	0,16
31	0,16	70	0,256	109	0,257	151	>2
32	0,13	71	0,254	111	0,257	152	0,24
33	0,15	72	0,06	112	0,45	153	2,1
34	>2	73	0,12	113	0,35	154	4,2
35	0,63	74	0,35	114	0,37	155	1,3
36	0,063	75	0,12	115	>2	156	>10
37	0,15	76	0,14	117	0,26	157	0,9
38	0,11	77	0,14	118	1,1	158	2,77
39	0,33	78	0,21	119	0,14	159	0,11
40	0,2	79	0,14	121	0,2	161	0,36
41	0,06	80	0,1	122	0,2	162	0,7
42	0,04	81	0,11	123	0,19		
43	0,046	82	0,07	124	0,15		
44	0,17	83	0,05	125	0,111		
45	0,21	84	0,09	126	0,2		
46	0,05	85	0,36	127	0,59		
47	0,05	86	1,44	128	0,17		

Exemplo Experimental 2: Efeitos protetores quando tBHP (terc-Butil Hidróxi Peróxido; t-BuOOH) foi tratado em hepatócitos e outras células derivadas de vários tecidos

1) Efeito protetor quando tBHP foi tratado em hepatócitos primários

Os hepatócitos foram isolados de acordo com o mesmo procedimento como Exemplo Experimental 1, colocado em suspensão em meio DMEM (Gibco + 10 % de FBS + 1 X antibióticos) e distribuído na placa. Após 24 h da distribuição de hepatócitos, os compostos foram serialmente diluídos por 3 vezes até a concentração final de 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 uM, pela qual as células foram pré-tratadas por 30 minutos. Células foram tratadas com tBHP na concentração final de 300 uM e os efeitos protetores foram determinados após 1 h. Como no Exemplo Experimental 1, após o tratamento com WST-1 (Takeda, 10uL) por 1,5 hora, Valores EC₅₀ foram calculados por medições de absorbância em 440 nm usando SpectraMax (Molecular Device).

Preferivelmente, EC₅₀ do composto do exemplo é 30 uM ou menos, mais preferivelmente, 10 uM ou menos e especialmente preferível, 1,0 uM ou menos.

2) Efeito protetor quando tBHP foi tratado em células pancreáticas (Linn5F)

A fim de determinar o efeito protetor em células pancreáticas, As células Linn5F, uma classe das células beta, foram distribuídas na placa de 96 reservatórios 2 x 10⁴ células/reservatório e incubadas por 24 h. Os Compostos do Exemplo foram serialmente diluídos por 3 vezes até a concentração final de 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 uM, pela qual cada reservatório foi tratado por 1 h. Células foram tratadas com tBHP na concentração final de 400 uM e ainda incubadas por 5 h. Os efeitos protetores foram determinados usando o método SRB (Proteína Sulforodamina B) em que a quantidade total

de proteína celular é tingida. Resumidamente, as células foram incubadas por 5 h, 50 uL de solução de formaldeído a 4 % foi adicionada a cada reservatório para fixar as células e armazenado por cerca de 30 minutos em temperatura ambiente. Após descartar o meio, cada reservatório foi lavado com água destilada 2 a 3 vezes e a placa foi secada em um forno a 50°C. 50 uL de solução de SRB foi adicionada a cada reservatório e colocada por cerca de 30 minutos em temperatura ambiente. Após remover a solução de SRB, a placa foi lavada com solução de ácido acético a 1 % 2 a 3 vezes. Após a secagem na placa em um forno a 50°C, 100 uL de 10 mM Tris foi adicionada para eluir o SRB que estava tingindo a proteína intracelular. Absorbância foi medida em 590 nm e 650 nm usando SpectrMax e a absorbância em 650 nm foi subtraído da absorbância em 590 nm para calcular o valor EC_{50} .

Preferivelmente, EC_{50} do composto do exemplo é 30 uM ou menos, mais preferivelmente, 10 uM ou menos e especialmente preferível, 1,0 uM ou menos. Os compostos das Exemplos 56, 106 e 107 como compostos representativos apresentaram atividades excelentes no presente experimento e seus valores EC_{50} foram 0,1 uM ou menos.

3) Efeito protetor quando tBHP foi tratado em células cardíacas (H9C₂, cardiomiócito de rato branco)

A fim de estimar o efeito protetor em células cardíacas, As células H9C₂ foram distribuídas na quantidade de $1,5 \times 10^4$ células/reservatório e incubadas por 24 h. Os Compostos do Exemplo foram serialmente diluídos por 3 vezes até a concentração final de 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 uM, pela qual cada reservatório foi tratado por 45 min. As células foram tratadas com tBHP na concentração final de 400 uM e incubadas por 2 h. O efeito protetor de cada composto foi determinado usando-se o mesmo método SRB como no Linm5F do 2 mencionado acima).

Preferivelmente, EC_{50} do composto do exemplo é 30 uM ou menos, mais preferivelmente, 10 uM ou menos e especialmente preferível, 1,0

uM ou menos. Como compostos representativos, por exemplo, EC₅₀ do composto do Exemplo 86 foi 0,5 uM. Também, os compostos dos Exemplos 39, 74, 86, 97 e 117 apresentaram atividades excelentes no presente experimento e seus valores de EC₅₀ foram 0,2 uM ou menos.

5 4) Efeito protetor quando tBHP foi tratado em células renais (LLC-PK1)

10 A fim de determinar o efeito protetor em células renais, 4X10⁴ células foram distribuídas em cada reservatório e incubadas por 24 h. As células foram tratadas com os compostos do Exemplo na concentração final de 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 uM e incubadas por 30 minutos. As células foram tratadas com 400 uM de tBHP e ainda incubadas por 6 h. O efeito protetor de cada composto foi determinado usando-se o mesmo método SRB como no Linn5F do 2 mencionado acima).

15 Preferivelmente, o EC₅₀ do composto do exemplo é 30 uM ou menos, mais preferivelmente, 10 uM ou menos e especialmente preferível, 1,0 uM ou menos. Representativamente, o EC₅₀ do composto do Exemplo 56 foi 0,66 uM.

5) Efeito protetor quando tBHP foi tratado em condrócitos

20 A fim de determinar o efeito protetor em condrócitos, os condrócitos foram isolados de duas patas traseiras de ratos SD com 16 semanas de idade (peso corporal: 450 a 460 g). o método de isolamento é como segue. A cartilagem isolada das regiões dos joelhos das pernas traseiras dos ratos foi transferida a uma placa 100 pi contendo PBS (+1X antibióticos). O PBS foi mantido a 4°C em um banho de gelo. O PBS foi substituído por um fresco e centrifugado a 1000 rpm. Após a remoção de PBS, 3 ml de 1 x tripsina (Gibco) na temperatura de 37 °C foi adicionada e seguido pelo tratamento por 15 minutos. O sobrenadante foi descartado após a centrifugação e lavado novamente com PBS. O sobrenadante foi descartado após a centrifugação. Após a adição de 0,2 % de collagenase (Worthington, tipo

25

II) a este, as células foram isoladas pela incubação durante a noite em uma incubadora rotativa a 37°C. A solução celular filtrada foi centrifugada e o sobrenadante foi descartado. Seguindo a lavagem com PBS, as células foram colocadas em suspensão em 10 ml de DMEM/F-12 (Gibco, 10 % FBS). 2 x 10⁴ células foram distribuídas a cada reservatório e incubadas por 24 h. Os Compostos do Exemplo foram serialmente diluídos por 3 vezes até a concentração final de 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 uM, pela qual cada reservatório foi tratado por 1 h. As células foram tratadas com tBHP na concentração final de 500 uM e incubadas por 3 horas. O efeito protetor de cada composto foi determinado usando o mesmo método de tingimento SRB como no Linn5F do 2 mencionado acima).

Preferivelmente, EC₅₀ do composto do exemplo é 30 uM ou menos, mais preferivelmente, 10 uM ou menos e especialmente preferível, 1,0 uM ou menos. Representativamente, os compostos dos Exemplos 56 e 63 apresentaram atividades excelentes no presente experimento e seus valores EC₅₀ foram 0,1 uM ou menos.

6) Efeito protetor quando tBHP foi tratado em células cerebrais (SK-N-MC)

A fim de estimar o efeito protetor em células cerebrais, 2 x 10⁴ células cerebrais foram distribuídas na placa de 96 reservatórios usando-se o meio DMEM (Gibco, 10 % FBS) e incubadas por 24 h. Os Compostos do Exemplo foram serialmente diluídos por 3 vezes até a concentração final de 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 uM, pela qual cada reservatório foi tratado por 1 h. As células foram tratadas com tBHP na concentração final de 400 uM e incubadas por 6 h. 50 uL de meio foi retirado de cada reservatório para proceder com o ensaio LDH (Promega). No ensaio LDH, 50 uL de meio foi misturado com 50 uL de solução de ensaio. Após a reação por 30 minutos em temperatura ambiente, absorbância foi medida em 490 nm usando SpectraMax (Molecular Device).

Preferivelmente, EC_{50} do composto do exemplo é 30 μM ou menos, mais preferivelmente, 10 μM ou menos e especialmente preferível, 1,0 μM ou menos. Representativamente, o valor EC_{50} do composto do Exemplo 115 foi 0,26 μM . Também, os compostos das Exemplos 37, 55 e 63
5 apresentaram atividades excelentes no presente experimento e seus valores EC_{50} foram 0,1 μM ou menos.

[Aplicabilidade Industrial]

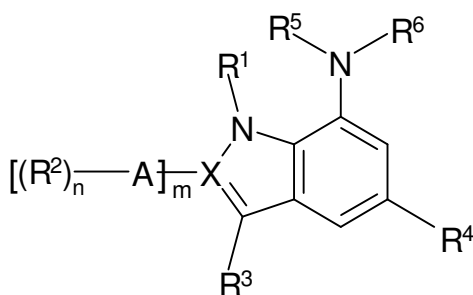
Como é demonstrado nos resultados acima, os novos compostos de acordo com o presente invenção não apresentam apenas os
10 efeitos para a hepatoproteção e melhora funcional hepática, mas também pode ser útil para a prevenção e tratamento das doenças hepáticas crônicas, tais como fígado gorduroso, fibrose hepática, hepatocirrose, etc e doenças hepáticas agudas/crônicas, tais como hepatite, etc. causada por vírus ou drogas. Os compostos da presente invenção também apresentam a eficácia
15 inibidora de necrose nas células de pâncreas, rim, cérebro, cartilagem e coração.

Desta maneira, os compostos da presente invenção podem ser úteis na prevenção e tratamento de necrose e doenças associadas.

Está dentro da capacidade daquele habilitado na técnica,
20 conduzir várias aplicações e modificações sem divergir do escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de indol, caracterizados pelo fato de que são da seguinte fórmula (1):



(1)

em que

- 5 n indica um número de 1 a 3,
 m é 1,
 A representa fenila,
 X representa C,
 R¹ representa hidrogênio, alquila C₁-C₆, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, ou -
 10 (CH₂)_rCO₂H, em que r indica um número de 1 a 5 e R⁷ e R⁸
 independentemente de um outro representa hidrogênio, alquila C₁-C₆ ou
 alquilcarbonila C₁-C₆, ou podem juntos formar uma cadeia de alquilenos C₁-C₆
 opcionalmente substituído por alquila C₁-C₆ em que opcionalmente um
 metileno é substituído pelo átomo N,
 15 R² representa hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, hidróxi,
 alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆ ou trialquilsilila C₁-C₆, representa -(CH₂)_pCO₂R⁷, -
 (CH₂)_pOR⁷, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -NHR¹⁰, -N(H)S(O)₂R⁷, -NHC(O)R¹⁰, -
 (CH₂)_pS(O)₂R⁷ ou (CH₂)_p-heterociclo-R¹⁰, em que p indica um número de 0 a
 3, e o heterociclo é de 5 a 6 membros, possui de 1 a 3 heteroátomos
 20 selecionados de N, O e S, R⁷ e R⁸ são como definidos acima, R¹⁰ representa
 hidrogênio, oxo, alquilssulfonila C₁-C₆, alquilcarbonila C₁-C₆,
 alquiloxicarbonila C₁-C₆, alquilaminocarbonila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, alquila
 C₁-C₆ ou heterociclo de 5 a 6 membros o qual possui 1 ou 2 heteroátomos

selecionados de N e O,

R^3 representa hidrogênio, ciano, halogênio, alquila C_1-C_6 ou fenila, ou representa $-(CH_2)_n$ -heterociclo ou $-(CH_2)_n$ -arila C_6-C_{10} , em que n indica um número de 0 a 3, e o heterociclo é de 5 a 6 membros, possui 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S,

R^4 representa $-YR^{11}$, em que Y representa uma ligação direta ou $-(CR^7R^8)_pY'$ -, em que p indica um número de 0 a 3, R^7 e R^8 são como definidos acima, Y' é selecionado do grupo que consiste de $-O-$, $-S-$, $-NR^{12}-$, $-NR^{12}C(O)-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{12}-$, $-S(O)_q-$ e $-S(O)_qNR^{12}-$, em que R^{12} representa hidrogênio, alquila C_1-C_6 , arila C_1-C_6 ou heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S, q indica um número de 0 a 2, R^{11} é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, ciano, halogênio, hidróxi, tiol, carbóxi, alquila C_1-C_6 e $-(CH_2)_tB-R^{13}$, em que t indica um número de 0 a 3, B representa heterociclo de 5 a 6 membros tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S, heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou arila C_6-C_{10} , R^{13} representa hidrogênio, ciano, halogênio, hidróxi, oxo, tiol, carbóxi, carboxialquila C_1-C_6 , alquilcarbonilóxi C_1-C_6 , alquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilcarbonila C_1-C_6 ou alquilssulfonila C_1-C_6 ,

R^5 representa hidrogênio, alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_1-C_6 , heterociclo ou heterociclilalquila C_1-C_6 , em que o heterociclo é um anel de 3 a 8 membros o qual possui de 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S,

R^6 representa $-(CR^7R^8)_p-Z-D-W-R^{14}$, em que Z representa uma ligação direta, ou é selecionado do grupo que consiste de $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{12}-$ e $-S(O)_y-$, y indica um número de 1 ou 2, D representa uma ligação direta, ou representa cicloalquila C_3-C_6 , heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou heterociclo de 5 a 6 membros tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S, W representa uma ligação direta, ou representa $-NR^7-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, -

$C(O)NR^{12-}$, $-S(O)_y-$, $-S(O)_yNR^{12-}$ ou $-NR^{12}S(O)_y-$, em que R^{14} representa hidrogênio, hidróxi, alquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , heterociclo de 5 a 6 membros tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S, heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S, arila C_6-C_{10} ou
 5 arila- C_6-C_{10} -alquila- C_1-C_6 ,

R^5 e R^6 junto representa cadeia de alquilenos C_2-C_6 ,

onde alquila, alcóxi, arila, cicloalquila, heterociclo e heteroarila pode ser opcionalmente substituído e os substituintes são um ou mais selecionado do grupo que consiste de hidróxi, halogênio, nitrila, amino,
 10 alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , carbóxi, alquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , carboxialquila C_1-C_6 , alquilcarbonilóxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquiloxicarbonila C_1-C_6 , alquilaminocarbonila C_1-C_6 , arila- C_6-C_{10} -alcóxi- C_1-C_6 e oxo e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados
 15 pelo fato de que

n indica um número de 1 a 3,

m é 1,

A representa fenila,

X representa C,

20 R^1 representa hidrogênio, alquila C_1-C_6 ou $-(CH_2)_rNR^7R^8$, em que r indica um número de 2 a 3 e R^7 e R^8 independentemente de um outro representa hidrogênio ou alquila C_1-C_3 , ou pode junto formar cadeia de alquilenos C_2-C_6 que é opcionalmente substituído por alquila C_1-C_6 e opcionalmente um metileno é substituído pelo átomo N,

25 R^2 representa hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_6 , $-(CH_2)_pCO_2R^7$, $-(CH_2)_pOR^7$, $-(CH_2)_pNR^7R^8$, $-NHR^{10}$, $-N(H)S(O)_2R^7$, $-NHC(O)R^{10}$, $-(CH_2)_pS(O)_2R^7$ ou $-(CH_2)_p$ -heterociclo- R^{10} ,

p indica um número de 0 a 3,

R^{10} representa hidrogênio, oxo, alquilssulfonila C_1-C_6 ,

alquilcarbonila C₁-C₆, C₁-C₆-alquiloxycarbonila, alquilaminocarbonila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, alquila C₁-C₆ ou hidróxi-alquila C₁-C₆, ou representa heterociclo de 5 a 6 membros que tem 1 ou 2 átomos de nitrogênio como o heteroátomo e é opcionalmente substituído por alquila C₁-C₃,

5 R³ representa hidrogênio, halogênio ou alquila C₁-C₆, representa fenila opcionalmente substituído por alcóxi C₁-C₆, ou representa alquil C₁-C₅ heterociclila em que o heterociclo é 5 a 6 membros, tem 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N e O e é opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos oxo,

10 R⁴ representa -YR¹¹, em que Y representa uma ligação direta ou -(CR⁷R⁸)_pY'-, em que Y' é selecionado do grupo que consiste de -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -NHC(O)-, -NR¹²-, -C(O)NR¹²-, -S(O)_q- e -S(O)_qNR¹²-, R¹² representa hidrogênio ou alquila C₁-C₃, q indica um número de 0 a 2, R¹¹ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, hidróxi, tiol, carbóxi, alquila C₁-C₆, hidróxi-alquila C₁-C₆ e -(CH₂)_tB-R¹³, t indica um
15 número de 0 a 3, B representa arila C₆-C₁₀, representa heterociclo de 5 a 6 membros tendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou representa heteroarila de 5 a 6 membros tendo 1 ou 2 átomo Ns, R¹³ representa hidrogênio, halogênio, hidróxi, oxo, tiol, carbóxi, carbóxi-alquila C₁-C₆,
20 alquilcarbonilóxi C₁-C₆, alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halogenoalquila C₁-C₆, alquilcarbonila C₁-C₆ ou alquilssulfonila C₁-C₆,

 R⁵ representa hidrogênio, alquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₆, heterociclo ou alquil C₁-C₆ heterociclila, em que o heterociclo é um anel de 3 a 8 membros que tem 1 a 3 heteroátomos selecionados de N e O e é
25 opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos oxo,

 R⁶ representa -(CR⁷R⁸)_p-Z-D-W-R¹⁴,

 Z representa uma ligação direta, ou é selecionado do grupo que consiste de -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR¹²- e -S(O)_y-, em que y indica um número de 1 a 2,

D representa cicloalquila C₄-C₆, ou representa heterociclo de 5 a 6 membros que tem 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S e opcionalmente contém um grupo oxo,

W representa uma ligação direta, ou representa -NR⁷-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR¹²-, -S(O)_y-, -S(O)_yNR¹²- ou -NR¹²S(O)_y-,

R¹⁴ representa hidrogênio, hidróxi, alquila C₁-C₆, hidróxi-alquila C₁-C₆, carbóxi-alquila C₁-C₆, arila C₆-C₁₀ ou C₆-C₁₀-ar-alquila-C₁-C₆, representa heterociclo de 5 a 6 membros que tem 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S e é opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos oxo, ou representa heteroarila de 5 a 6 membros que tem 1 a 3 heteroátomos selecionados de N, O e S e é opcionalmente substituído por alquila C₁-C₆, ou

R⁵ e R⁶ junto representa cadeia de alquilenos C₂-C₆.

3. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que R¹ representa hidrogênio, alquila C₁-C₆ ou di(alquila C₁-C₃)amino alquila C₂-C₃.

4. Compostos de acordo com a reivindicação 3, caracterizados pelo fato de que R¹ representa hidrogênio, metila ou (dimetilamino)etila.

5. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que R² representa hidrogênio, amino, halogênio, alquila C₁-C₃, carbóxi, carbóxi-alquila C₁-C₃, alcóxicarbonila C₁-C₃, alcóxicarbonila C₁-C₃-alquila C₁-C₃, hidróxi-alquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, -(CH₂)_pNR⁷R⁸, -NHR¹⁰, -N(H)S(O)₂R⁷, -NHC(O)R¹⁰ ou -(CH₂)_p-heterociclo-R¹⁰, em que p, R⁷, R⁸ e R¹⁰ são como definidos na reivindicação 2.

6. Compostos de acordo com a reivindicação 5, caracterizados pelo fato de que R² é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, metóxi, flúor, -NH₂, -NHAc, -NHSO₂Me, -NHBOC, -NH(1-metil-piperidina), 1-oxo-2-hidróxi-etila, dimetilaminometila, hidroximetila, hidroxietila, carbóxi, carboximetila, carboxietila, -CH₂-(2-oxo)piperazina, -CH₂-piperazina, -CH₂-morfolina, -CH₂-[1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il] e -CH₂-[4-

acetil-piperazin-1-il].

7. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que R^3 representa hidrogênio, metila ou bromo, representa fenila opcionalmente substituído por alcóxi C_1-C_3 , ou representa alquil C_1-C_3 heterociclila em que o heterociclo é 5 a 6 membros, tem 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N e O e é opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos oxo.

8. Compostos de acordo com a reivindicação 7, caracterizados pelo fato de que R^3 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, bromo, fenila, 4-MeO-fenila, $-CH_2-(2\text{-oxo-piperazin-4-il})$ e $-CH_2-(\text{morfolin-4-il})$.

9. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que Y é selecionado do grupo que consiste de uma ligação direta, $-O-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-CONH-$, $-SO_2NH-$, $-NHC(O)-$, $-CH_2CONH-$, $-CH_2C(O)-$ e $-CH_2SO_2-$.

10. Compostos de acordo com a reivindicação 9, caracterizados pelo fato de que Y é selecionado do grupo que consiste de uma ligação direta, $-O-$, $-C(O)-$, $-CH_2C(O)-$ e $-NHC(O)-$.

11. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que em que R^{11} é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, hidróxi, alquila C_1-C_6 e $-(CH_2)_tB-R^{13}$, em que t, B e R^{13} são como definidos na reivindicação 2.

12. Compostos de acordo com a reivindicação 11, caracterizados pelo fato de que R^{11} é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, etila, fenila, flúor, cloro, hidróxi, 2-carbóxi-pirrolidin-1-ila, pirrolidin-1-ila, 4-ácido acético-1,3-tiazolin-2-ila, $-CH_2-(1,1\text{-dioxo-tiomorfolin-4-ila})$ e $-CH_2-(2\text{-oxopiperazin-4-ila})$.

13. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que R^5 representa hidrogênio, alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_6 , heterociclo ou alquil C_1-C_6 heterociclila, em que o

heterociclo é um anel de 5 a 6 membros que tem 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N e O e é opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos oxo.

14. Compostos de acordo com a reivindicação 13, caracterizados pelo fato de que R⁵ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, metila, ciclopentila, tetraidropiran-4-ila e CH₂-(tetraidropiran-4-ila).

15. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que Z representa uma ligação direta, ou representa -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NH- ou -S(O)₂-.

16. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que D é selecionado do grupo que consiste de ciclopentila, cicloexila, pirrolidina, tetraidropirano, tetraidrofurano e piperidina.

17. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que W representa uma ligação direta, ou representa -SO₂-, -CO-, -C(O)O- ou -CONR¹²-, em que R¹² é como definido na reivindicação 2.

18. Compostos de acordo com a reivindicação 17, caracterizados pelo fato de que W é selecionado do grupo que consiste de -SO₂-, -CO-, -C(O)O-, -CON(Me)- e -CONH-.

19. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que R¹⁴ representa hidrogênio, hidróxi, alquila C₁-C₆, hidróxi-alquila C₁-C₆, arila C₆-C₁₀ ou C₆-C₁₀-arila-alquila-C₁-C₃, representa heterociclo de 5 a 6 membros que tem O ou S e é opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos oxo, ou representa heteroarila de 5 a 6 membros que tem 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N, O e S e é opcionalmente substituído por alquila C₁-C₃.

20. Compostos de acordo com a reivindicação 19, caracterizados pelo fato de que R¹⁴ é selecionado do grupo que consiste de

hidrogênio, hidróxi, metila, etila, isobutila, hidroximetila, hidroxietila, fenila, benzila, tiofeno, tetraidrofurano, tetraidropirano, 1,1-dioxo-tetraidro-tiopiran, furano, piridina e 5-metil-piridina.

21. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que R⁵ e R⁶ junto com o átomo N em que estes estão ligados na forma de piperidina.

22. Compostos de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que são selecionados dos seguintes:

ciclopentil-[5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina;

10

4-[(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]-cicloexan-1-ona;

etil éster do ácido 7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico;

ciclopentil-[5-hidroximetil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina;

15

ácido 7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-carboxílico;

etil éster do ácido 2-[7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-il]-acético;

2-[7-(ciclopentilamino)-2-fenil-1H-indol-5-il]etanol;

ácido 2-[7-(ciclopentil)amino-2-fenil-1H-indol-5-il]acético;

20

ácido 2-[2-fenil-7-(tetraidropiran-4-il)amino-1H-indol-5-il]-acético;

ácido 2-[2-fenil-7-(1,1-dioxo-tetraidro-tiopiran-4-il)amino-1H-indol-5-il]-acético;

(tetraidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-

25

il)metil-1H-indol-7-il]amina;

(tetraidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;

ciclopentil-[2-(3-fluoro)fenil-5-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;

- (tetraidropiran-4-il)-[2-(4-metoxi)fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
- ciclopentil-[3,5-dimetil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina;
- (tetraidropiran-4-il)-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
- 5 ciclopentilmetil-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
- (tetraidropiran-4-il-metil)-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
- (1-metilpiperidin-4-il)-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
- 1-[4-[(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]piperidin-1-il]
- 10 etanona;
- ciclopentil-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
- cicloexil-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
- (tetraidropiran-4-il)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
- ciclopentilmetil-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
- 15 (tetraidropiran-4-ilmetil)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
- (1-benzilpirrolidin-3-il)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
- (1-metilpiperidin-4-il)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
- (1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;
- 20 il)-amina;
- 2-[(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]propan-1,3-diol;
- (tetraidropiran-4-il)-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-metil-amina;
- (tetraidropiran-4-ilmetil)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
- 25 di(tetraidropiran-4-ilmetil)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;
- di(tetraidropiran-4-il)-[2-fenil-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;

(1-metil-piperidinometil-4-il)-[5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il]amina;

2-[4-[(5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]piperidin-1-il]etanol;

5 [1-(tetraidropiran-4-il)piperidin-4-il]-(5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amina;

(tetraidropiran-4-il)-(5-fenóxi-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;

(tetraidropiran-4-ilmetil)-[2-fenil-5-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-1H-indol-7-il]amina;

10 (tetraidropiran-4-il)-[5-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-2-fenil-1H-indol-7-il]amina;

dimetil-(5-cloro-1-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amina;

(tetraidropiran-4-il)-(5-cloro-1-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-metilamina;

15 ciclopentil-(5-cloro-3-(morfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;

(tetraidropiran-4-il)-(5-cloro-3-(morfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;

20 (tetraidropiran-4-il)-(5-cloro-3-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;

ciclopentil-(5-cloro-3-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;

25 (tetraidropiran-4-ilmetil)-(5-cloro-3-(2-oxo-piperazin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;

(tetraidropiran-4-il)-(3-bromo-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;

ciclopentil-(3-bromo-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;

(tetraidropiran-4-ilmetil)-(3-bromo-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;

(tetraidropiran-4-il)-(5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-(3-fluorofenil)-1H-indol-7-il)-amina;

5 (3-Metilbutil)-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-(4-metoxifenil)-1H-indol-7-il]-amina;

N-[4-[5-cloro-7-(ciclopentilamino)-1H-indol-2-il]fenila]carbamato de t-butila;

ciclopentil-[2-(4-aminofenil)-5-cloro-1H-indol-7-il]-amina;

10 ciclopentil-{5-cloro-2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)aminofenil]-1H-indol-7-il}-amina;

N-[4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanosulfonamida;

ciclopentil-{5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-[4-

15 (acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il}-amina;

diciclopentil-{5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-[4-

(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il}-amina;

(tetraidropiran-4-il)metil-{5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il}-amina;

20 di(tetraidropiran-4-il)metil-{5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il}-amina;

(tetraidropiran-4-il)-{5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-2-[4-(acetil)aminofenil]-1H-indol-7-il}-amina;

(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il)-amina;

25 [1-(metanosulfonil)piperidin-4-il]-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-amina;

2-Hidróxi-1-[4-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-etanona;

(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-piperidin-4-il)-amina;

ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il-carboxílico fenilamida;

1-[4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-piperidin-1-il]-2-dimetilamino-etanona;

5 [5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il]-(piperidin-4-il)metil-amina;

(5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il)-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina;

10 {4-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il]amino-piperidin-1-il}-(tetraidrofurano-2-il)-metanona;

(5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)-[1-(1,1-dioxo-tetraidrotiopirano-4-il)-piperidin-4-il]-amina;

N-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-N',N'-dimetil-cicloexano-1,4-diamina;

15 N-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-N'-metil-cicloexano-1,4-diamina;

ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-cicloexano-1-carboxílico;

20 ácido 4-(5-metil-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-cicloexano-1-carboxílico;

ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-cicloexano-1-carboxílico amida;

metilamida do ácido 4-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-cicloexanocarboxílico;

25 metil éster do ácido (2-(5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético;

ácido 2-(5-fluoro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético;

metil éster do ácido 2-(5-fenóxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-acético;

ácido 2-[(5-fenóxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]-acético;
 metil éster do ácido 2-[(5-fenóxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino]-
 propiônico;

- 5 ácido 2-(5-fenóxi-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-propiônico;
 ácido 2-(5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)amino-propiônico;
 (5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-piridin-2-il-amina;
 (5-cloro-2-fenil-1H-indol-7-il)-5-metil-piridin-2-il-amina;
 metil éster do ácido (2S)-1-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-
 indol-5-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 ácido (2S)-1-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-carbonil)-
 pirrolidina-2-carboxílico;
 ácido (2S)-1-[2-fenil-7-(tetraidropiran-4-il)amino-1H-indol-5-
 carbonil]-pirrolidina-2-carboxílico;
 2-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-il)-1-pirrolidin-1-il-
- 15 etanona;
 ciclopentil-[2-fenil-5-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-7-il]-
 amina;
 ácido 2-[(R)-2-(7-ciclopentilamino-2-fenil-1H-indol-5-il)-4,5-
 diidro-tiazol-4-il]-acético;
- 20 ácido 2-[(R)-2-(2-fenil-7-(tetraidropiran-4-il)metilamino-1H-
 indol-5-il)-4,5-diidro-tiazol-4-il]-acético;
 metil éster do ácido 3-(7-ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-
 il)-benzóico;
- 25 ácido 3-(7-ciclopentilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-benzóico;
 [3-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanol;
 { 3-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]-fenil }-
 metanol;
 ácido 2-{ 3-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)metil]amino-1H-
 indol-2-il]-fenil }-acético;

ácido 2-[3-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-acético;

ácido 2-{3-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]-fenil}-acético;

5 metil éster do ácido 2-{3-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-ilmetil)amino-1H-indol-2-il]-fenil}-acético;

metil éster do ácido 2-[3-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-acético;

10 metil éster do ácido 2-{3-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)amino)-1H-indol-2-il]-fenil}-acético;

[2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanol;

Ácido 2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-benzóico;

metil éster do ácido 2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-benzóico;

15 [4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-fenil]-metanol;

2-{4-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]fenil}-etanol;

ácido 4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-benzóico;

20 ácido 2-{4-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-ilmetil)amino-1H-indol-2-il]fenil}-acético;

ácido 2-[4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)fenila]-acético;

ácido 2-{4-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]fenil}-acético;

25 metil éster do ácido 4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)benzóico;

metil éster do ácido 4-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)benzóico;

metil éster do ácido 2-{4-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-

ilmetil)amino-1H-indol-2-il]fenil}-acético;

metil éster do ácido 2-[4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)fenila]acético;

5 metil éster do ácido 2-{4-[5-cloro-7-(tetraidropiran-4-il)amino-1H-indol-2-il]fenil}-acético;

[5-cloro-2-(3-dimetilaminometilfenil)-1H-indol-7-il]-(tetraidropiran-4-il)-amina;

[5-cloro-2-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)-1H-indol-7-il]-(tetraidropiran-4-il)-amina;

10 [5-cloro-2-(3-pirrolidin-4-ilmetilfenil)-1H-indol-7-il]-(tetraidropiran-4-il)-amina;

1-{4-[3-(5-cloro-7-tetraidropiran-4-ilamino-1H-indol-2-il)-benzil]-piperazin-1-il}-etanona;

15 {5-cloro-2-[3-(2-oxo-piperazin-4-il)etilfenil]-1H-indol-7-il}-(tetraidropiran-4-il)-amina;

{5-cloro-2-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)etilfenil]-1H-indol-7-il}-(tetraidropiran-4-il)-amina; e

(tetraidropiran-4-il)-[3-bromo-5-(morfolin-4-il)metil-2-fenil-1H-indol-7-il]-amina.

20 23. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos da fórmula (1) conforme definidos na reivindicação 1, sais farmaceuticamente aceitáveis como um ingrediente ativo junto com carreadores ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis para a prevenção ou tratamento de necrose e doenças associadas
25 com a necrose.

24. Composição de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que a necrose e doenças associadas com a necrose são selecionados do grupo que consiste de doença hepática crônica/aguda, doença neurodegenerativa, doença isquêmica, diabetes, pancreatite, sépsis

bacteriana/viral, procolite necrotizante, fibrose cística, artrite reumatóide, artrite degenerativa, nefropatia, infecção bacteriana, infecção viral, esclerose múltipla, leucemia, linfoma, síndrome da angústia respiratória neonatal, asfixia, tuberculose, endometriose, angiastenia, psoríase, frieira, complicações de tratamento por esteróide, gangrena, dor por pressão, hemoglobinúria, queimaduras, hipertermia, doença de Crohn, doença celíaca, síndrome do compartimento, lesão da medula espinhal, glomerulonefrite, distrofia muscular, doença hereditária metabólica, doença micoplásmica, antraz, doença de Andersen, doença mitocondrial congênita, fenilcetonúria, infarto placentar, sífilis e necrose asséptica.

25. Composição de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que a necrose e doenças associadas com a necrose são causadas por drogas e substâncias tóxicas e são selecionados do grupo que consiste da necrose associada com alcoolismo, a exposição a, ou administração ou administração própria de, cocaína, drogas, antibióticos, agente anti-câncer, adriamicina, puromicina, bleomicina, NSAID, ciclosporina, toxinas químicas, gás tóxico, agroquímicas, metais pesados, ou lesão devida à exposição a radioatividade/UV e associada com a necrose dos mesmos.

26. Composição de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que é para a hepatoproteção, melhoramento funcional hepático e prevenção ou tratamento de doença hepática.

27. Composição de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que a doença hepática é selecionada do grupo que consiste do transplante do fígado, fígado gorduroso alcoólico ou não alcoólico, fibrose hepática, hepatocirrose e hepatite causada por vírus ou drogas.

28. Composição de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que a doença hepática é doença hepática alcoólica

aguda/crônica.

29. Composição de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que a doença hepática é fígado gorduroso induzido por ácido graxo ou doença hepática crônica/aguda derivada a partir do fígado gorduroso.

30. Composição de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que a doença hepática é mediada pelas espécies de oxigênio reativo (ROS).

31. Composição de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que a doença hepática é mediada pelos metais pesados.

32. Composição de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que é coadministrada com agentes profiláticos ou terapêuticos para a necrose derivada de droga e doenças associadas com a necrose.

33. Composição de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que os agentes profiláticos ou terapêuticos para a necrose derivada de droga e doenças associadas com a necrose são selecionados do grupo que consiste de antibióticos, agentes anti-câncer, agentes anti-virais, anti-infectivos, agentes anti-inflamatórios, anti-coagulantes, agentes de melhoramento de lipídeo, inibidores de morte celular, agentes anti-hipertensivos, agentes anti-diabético/anti-obesidade, agentes terapêuticos para a doença cardiovascular, agentes terapêuticos para a doença neurodegenerativa, agentes anti-idade e agentes terapêuticos para doença metabólica.

34. Composição de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que é coadministrada com agentes selecionados do grupo que consiste de promotores da regeneração de hepatócito, adjuvantes funcionais hepáticos, agentes anti-virais, imunossupressores e inibidores de

fibrose.

35. Composição de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que a doença neurodegenerativa é demência, mal de Parkinson, ou doença de Huntington.

5 36. Composição de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que a doença isquêmica é doença cardíaca, lesão por reperfusão, acidente vascular isquêmico, ou lesão isquêmica.

37. Composição de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que o diabetes é causado pelas substâncias que
10 destroem a célula pancreática, complicações diabéticas ou doença vascular diabética.

38. Composição de acordo com a reivindicação 37, caracterizada pelo fato de que o diabetes é mediado pelo vírus, hiperglicemia, ácido graxo, dieta, toxina ou estreptozotocina.