



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

(21) PI 0720968-1 A2



* B R P I 0 7 2 0 9 6 8 A 2 *

(22) Data de Depósito: 19/12/2007

(43) Data da Publicação: 11/03/2014

(RPI 2253)

(51) Int.Cl.:

C07D 401/14

A61K 31/404

A61P 25/00

A61P 9/00

(54) Título: INDÓIS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 28/12/2006 EP 06 127307.4

(73) Titular(es): F. Hoffmann-La Roche Ag

(72) Inventor(es): Caterina Bissantz, Christophe Grundschober,
Hasane Ratni, Mark Rogers-Evans, Patrick Schnider, Raffaello
Masciadri

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

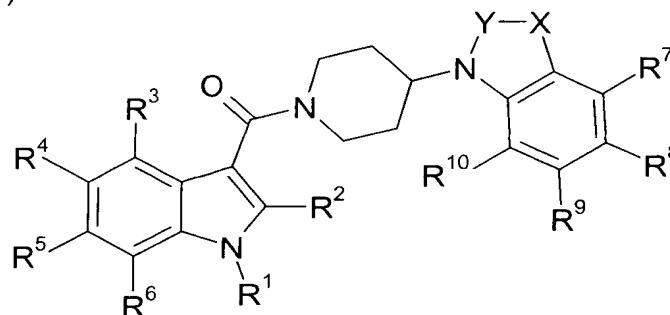
(86) Pedido Internacional: PCT EP2007064176 de
19/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/080842de
10/07/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INDÓIS".

A presente invenção refere-se aos novos derivados de indol-3-il-carbonil-piperidina-benzopirrolona, -benzoxazolona e benzotriazol como antagonistas de receptor V1a, sua fabricação, composições farmacêuticas
5 contendo os mesmos e seu uso como medicamentos. Os compostos ativos da presente invenção são úteis na prevenção e/ou no tratamento de ansiedade e distúrbios depressivos e outras doenças.

Em particular, a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral (I)



10 em que

X é CH₂, e Y é C=O, ou

X é O, e Y é C=O, ou

X-Y é N=N;

R¹ é H,

15

C₁₋₁₂-alquila opcionalmente substituída com CN, ou OH,

C₁₋₆-haloalquila,

C₂₋₁₂-alquenila,

-(CRⁱRⁱⁱ)_m-R^a,

em que Rⁱ e Rⁱⁱ são independentemente um do outro H, metila,

20 ou etila;

em que m é de 0 a 4;

em que R^a é

fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7
membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros, que são opcionalmente
25 substituídas com um ou mais A,

-NR^bR^c, em que R^b e R^c são cada independentemente

- hidrogênio,
 hidróxi,
 C₁₋₆-alquila,
 -S(O)₂-C₁₋₆-alquila, ou
 5 -C(O)-C₁₋₆-alquila,
 -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-C(O)R^d, em que Rⁱⁱⁱ e R^{iv} são independentemente um
 do outro H, metila, ou etila;
 em que n é de 0 a 4;
 em que R^d é
 10 C₁₋₆-alcóxi,
 -NR^eR^f, em que R^e e R^f são cada independentemente
 hidrogênio,
 C₁₋₆-alquila, ou
 -(C₂₋₆-alquilenos)-NR^gR^h; em que R^g e R^h são cada independen-
 15 temente hidrogênio, C₁₋₆-alquila, ou -C(O)O-C₁₋₆-alquila, fenila,
 heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7 membros ou ciclo-
 alquila de 3 a 7 membros,
 que são opcionalmente substituídas com um ou mais A,
 -S(O)₂-fenila, em que fenila é opcionalmente substituída com um
 20 ou mais halo, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-haloalcóxi, nitro,
 hidróxi ou ciano;
 -S(O)₂-C₁₋₆-alquila,
 -S(O)₂N(C₁₋₆-alquila)₂,
 -S(O)₂NH(C₁₋₆-alquila);
 25 A é halo, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-hidroxialquila, C₁₋₆-
 cianoalquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-haloalcóxi, -S(O)₀₋₂C₁₋₆-alquila, nitro, hidróxi,
 ciano, -(C₁₋₆-alquilenos)-O-C₁₋₆-alquila, -(C₁₋₆-alquilenos)-O-C₁₋₆-haloalquila, -
 (C₁₋₆-alquilenos)-OR^{'''}, -C(O)OC₁₋₆-alquila, -C(O)C₁₋₆-alquila, -C(O)OR^{'''}, -
 C(O)R^{'''}, -C(O)NR'R^{''}, -S(O)₂NR'R^{''}, -(CH₂)_x-NR'R^{''}, -(CH₂)_x-NR'C(O)-C₁₋₆-
 30 alquila, -(CH₂)_x-NR'S(O)₂-C₁₋₆-alquila, -(CH₂)_x-C₃₋₆-cicloalquila, -(CH₂)_x-R^{'''},
 em que x é de 0 a 4,
 R' e R'' são cada independentemente H ou C₁₋₆-alquila, ou

R' e R" juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados de N, O ou S, e

5 R''' é fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, opcionalmente substituídas com um, dois, ou três halo, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-alquila, ou C₁₋₆-alcóxi,

R² é hidrogênio,
 C₁₋₆-alquila,
 -C(O)Rⁿ, em que Rⁿ é

10 C₁₋₆-alquila,
 heterocicloalquila de 3 a 7 membros, opcionalmente substituída com um, dois ou três C₁₋₆-alquila, -C(O)O-C₁₋₆-alquila, ou -S(O)₂-C₁₋₆-alquila,

 NR^jR^k, em que R^j e R^k são cada independentemente hidrogênio,

15 C₁₋₆-alquila,
 -(C₂₋₆-alquileno)-NR^lR^m; em que R^l e R^m são cada independentemente hidrogênio, C₁₋₆-alquila, ou -C(O)O-C₁₋₆-alquila; ou

R¹ junto com R² formam uma porção de heterocicloalquila de 5 a 6 membros fundida ao núcleo de indol, carregando um ou dois heteroátomos no anel
20 selecionados de N, S ou O, e sendo opcionalmente substituídos por um ou mais A;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ são cada independentemente hidrogênio, halo, C₁₋₆-alquila, halo-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi ou C₁₋₆-haloalcóxi;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ são cada independentemente hidrogênio, halo, C₁₋₆-alquila,
25 halo-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi ou C₁₋₆-haloalcóxi;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos,

com a condição que os compostos com R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ todos simultaneamente sendo hidrogênio sejam excluídos.

30 Os compostos da fórmula (I) podem ser fabricados pelos métodos dados abaixo, pelos métodos dados nos exemplos ou por métodos análogos. As condições de reação apropriadas para as etapas de reação individuais são conhecidas a uma pessoa versada na técnica. Materiais de parti-

da ou estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados através de métodos análogos aos métodos dados abaixo, pelos métodos descritos nas referências citadas no texto ou nos exemplos, ou por métodos conhecidos na técnica.

- 5 Os compostos da fórmula (I) possuem atividade farmacêutica, em particular eles são moduladores da atividade do receptor V1a. Mais particular, os compostos são antagonistas do receptor V1a.

Vasopressina é principalmente um peptídeo de 9 aminoácidos produzido pelo núcleo paraventricular do hipotálamo. Três receptores de
10 vasopressina, todos pertencendo aos receptores acoplados à proteína G da classe I, são conhecidos. O receptor V1a é expressado no cérebro, fígado, músculo liso vascular, pulmão, útero e testículos, o receptor V1b ou V3 é expressado no cérebro e glândula pituitária, o receptor V2 é expressado no rim onde regula a excreção de água e medeia os efeitos antidiuréticos da
15 vasopressina.

Na periferia, a vasopressina atua como um neuro-hormônio e estimula a vasoconstrição, glicogenólise e antidiurese. No cérebro, a vasopressina atua como um neuromodulador e é elevada na amígdala durante estresse (Ebner, K., C. T. Wotjak, et al. (2002). "Forced swimming triggers
20 vasopressin release within the amygdala to modulate stress-coping strategies in rats". Eur J Neurosci 15(2): 384-8). O receptor V1a é expressado extensivamente no cérebro e particularmente em áreas límbicas como a amígdala, septo lateral e hipocampo que estão representando um papel importante na regulação da ansiedade. De fato, camundongo geneticamente modificado em V1a apresenta uma redução no comportamento ansioso no labirinto em cruz, campo aberto e caixa de luz-escuridão (Bielsky, I. F., S. B. Hu, et al. (2003). "Profound Impairment in Social Recognition and Reduction in
25 Anxiety-Like Behavior in Vasopressin V1a Receptor Knockout Mice". Neuropsychopharmacology). A infrarregulação do receptor V1a usando injeção de oligonucleotídeo antissentido no septo também causa uma redução no comportamento ansioso (Landgraf, R., R. Gerstberger, et al. (1995). "V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces va-
30

sopressin binding, social discrimination abilities, and anxiety-related behavior in rats". Regul Pept 59(2): 229-39).

O receptor V1a está também mediando os efeitos cardiovasculares da vasopressina no cérebro centralmente regulando a pressão sanguínea e a taxa cardíaca no núcleo do trato solitário (Michelini, L. C. e M. Morris (1999). "Endogenous vasopressin modulates the cardiovascular responses to exercise". Ann N Y Acad Sci 897: 198-211). Na periferia, ele induz a contração dos músculos lisos vasculares e a inibição crônica do receptor V1a melhora os parâmetros hemodinâmicos em ratos infartados do miocárdio (Van Kerckhoven, R., I. Lankhuizen, et al. (2002). "Chronic vasopressin V(1A) but not V(2) receptor antagonism prevents heart failure in chronically infarcted rats". Eur J Pharmacol 449(1-2): 135-41).

Portanto, é um objetivo da presente invenção fornecer compostos que atuam como moduladores do receptor V1a, e em particular como antagonistas do receptor V1a. Tais antagonistas são úteis como terapêuticos nas condições de dismenorrea, hipertensão, parada cardíaca crônica, secreção imprópria de vasopressina, cirrose hepática, síndrome nefrótica, distúrbio compulsivo-obsessivo, ansiedade e distúrbios depressivos. As indicações preferidas com respeito à presente invenção são o tratamento de ansiedade e distúrbios depressivos.

Na descrição presente, o termo "alquila", sozinho ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de hidrocarboneto saturado monovalente de cadeia reta ou ramificada. O termo "C₁₋₆-alquila" denota um grupo hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, *terc*-butila, as pentilas isoméricas e similares. Um subgrupo preferido de C₁₋₆-alquila é C₁₋₄-alquila, isto é, com 1 - 4 átomos de carbono.

Na presente invenção, o termo "alquilenô" refere-se a um radical de hidrocarboneto divalente saturado linear ou ramificado. Em particular, "C₁₋₆-alquilenô", significa um radical de hidrocarboneto divalente saturado linear de um a seis átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto divalente saturado ramificado de três a seis átomos de carbono, por exemplo

metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, n-propileno, 2-metilpropileno, 1-metil-etileno, 2-metil-etileno e similares.

Na descrição presente, o termo "alcóxi" e "C₁₋₆-alcóxi" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' é alquila ou C₁₋₆-alquila como definidas acima.

- 5 Exemplos de grupos alcóxi são metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, *terc*-butóxi, *sec*-butóxi e similares. Um subgrupo preferido de C₁₋₆-alcóxi, e ainda grupos alcóxi mais preferidos são metóxi e/ou etóxi.

- Na descrição presente, o termo "tioalquila" e "C₁₋₆-tioalquila" refere-se ao grupo R'-S-, em que R' é alquila ou C₁₋₆-alquila como definidas
10 acima. O termo "-S(O)₀₋₂C₁₋₆-alquila" conseqüentemente refere-se aos resíduos -S-C₁₋₆-alquila, -S(O)-C₁₋₆-alquila, e -S(O)₂-C₁₋₆-alquila em que C₁₋₆-alquila é como definida acima.

- O termo "C₁₋₆-alquila substituída por OH" é sinônimo de "C₁₋₆-hidroxialquila" ou "hidroxila-C₁₋₆-alquila" e significa um grupo C₁₋₆-alquila co-
15 mo definido acima em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila é substituído por um grupo hidróxi.

- O termo "C₁₋₆-alquila substituída por CN" é sinônimo de "C₁₋₆-cianoalquila" ou "ciano-C₁₋₆-alquila" e significa um grupo C₁₋₆-alquila como
20 definido acima em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila é substituído por um grupo CN.

O termo "halo" ou "halogênio" refere-se a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) e iodo (I) com flúor, cloro e bromo sendo preferidos.

- O termo "C₁₋₆-haloalquila" é sinônimo de "halo-C₁₋₆-alquila" ou "C₁₋₆-alquila substituída por halo" e significa um grupo C₁₋₆-alquila como de-
25 finida acima em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila é substituído por um átomo de halogênio, preferivelmente flúor ou cloro, o mais preferivelmente flúor. Exemplos de C₁₋₆-haloalquila incluem mas não são limitados a metila, etila, propila, isopropila, isobutila, *sec*-butila, *terc*-butila, pentila ou n-hexila substituídas por um ou mais átomos de Cl, F,
30 Br ou I como também aqueles grupos especificamente ilustrados pelos exemplos aqui abaixo. Entre os grupos C₁₋₆-haloalquila preferidos estão difluoro- ou trifluoro-metila ou -etila.

O termo "C₁₋₆-haloalcóxi" é sinônimo de "halo-C₁₋₆-alcóxi" ou "C₁₋₆-alcóxi substituído por halo" e significa um grupo C₁₋₆-alcóxi como definido acima em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila é substituído por um átomo de halogênio, preferivelmente flúor ou cloro, o
 5 mais preferivelmente flúor. Entre os grupos alcóxi halogenado preferidos estão difluoro- ou trifluoro-metóxi ou -etóxi.

O termo "C₂₋₁₂-alquenila", sozinho ou em combinação, denota um resíduo de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada de 2 a 12 átomos de carbono compreendendo pelo menos uma ligação dupla. Um sub-
 10 grupo preferido de C₂₋₁₂-alquenila é C₂₋₆-alquienila. Exemplos dos grupos alquenila preferidos são etenila, propen-1-ila, propen-2-il (alila), buten-1-ila, buten-2-ila, buten-3-ila, penten-1-ila, penten-2-ila, penten-3-ila, penten-4-ila, hexen-1-ila, hexen-2-ila, hexen-3-ila, hexen-4-ila e hexen-5-ila, como também aqueles especificamente ilustrados pelos exemplos aqui abaixo.

O termo "heteroarila de 5 ou 6 membros" significa um anel aromático monovalente de 5 ou 6 átomos no anel como membros do anel contendo um, dois, três ou quatro heteroátomos no anel selecionados de N, O, ou S, o resto sendo átomos de carbono, por meio do qual um, dois ou três heteroátomos são preferidos, e até mesmo mais de um ou dois heteroátomos são preferidos. Exemplos de porções heteroarila incluem, mas não são limitadas a, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila (sinônimo de furila), tiofenila (sinônimo de tienila), oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, heteroarila de 5 ou 6 membros são opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes. Estes substituintes op-
 20 cionais incluem halo, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-hidroxialquila, C₁₋₆-cianoalquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-haloalcóxi, -S(O)₀₋₂C₁₋₆-alquila, nitro, hidróxi, ciano, -(C₁₋₆-alquileno)-O-C₁₋₆-alquila, -(C₁₋₆-alquileno)-O-C₁₋₆-haloalquila, -(C₁₋₆-alquileno)-OR^{'''}, -C(O)OC₁₋₆-alquila, -C(O)C₁₋₆-alquila, -C(O)OR^{'''}, -C(O)R^{'''}, -C(O)NR'R^{''}, -S(O)₂NR'R^{''}, -(CH₂)_x-NR'R^{''}, -(CH₂)_x-NR'C(O)-C₁₋₆-
 25 alquila, -(CH₂)_x-NR'S(O)₂-C₁₋₆-alquila, -(CH₂)_x-C₃₋₆-cicloalquila, -(CH₂)_x-R^{'''}, em que x é de 0 a 4, R' e R^{''} são cada independentemente H ou C₁₋₆-alquila, ou R' e R^{''} juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um

heterociclo de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados de N, O ou S, e R''' é fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, opcionalmente substituídas com um, dois, ou três halo, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-alquila, ou C₁₋₆-alcóxi. Substituintes preferidos são halo, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-haloalcóxi, ciano, -CH₂CN, -CH₂OCH₃, -S(O)₂-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-hidroxialquila, -NR'C(O)-C₁₋₄-alquila, -C(O)N(C₁₋₄-alquila)₂, -C(O)NH(C₁₋₄-alquila), -S(O)₂N(C₁₋₄-alquila)₂, ou -S(O)₂NH(C₁₋₄-alquila), ou aqueles substituintes como especificamente indicados aqui.

O termo "heterocicloalquila" significa um anel saturado monovalente, consistindo em um anel de 3 a 7, preferivelmente de 4 a 6 átomos como membros do anel, incluindo um, dois, três ou quatro heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, o resto sendo átomos de carbono, por meio do qual um, dois ou três heteroátomos são preferidos, e até mesmo mais de um ou dois heteroátomos são preferidos. É entendido que o número de heteroátomos depende do tamanho do anel, isto é, heterocicloalquila de 3 e 4 membros preferivelmente contém um heteroátomo, heterocicloalquila de 5 a 7 membros preferivelmente contém um, dois ou três heteroátomos, e até mesmo mais preferivelmente um ou dois heteroátomos. Exemplos de metades heterocíclicas incluem, mas não são limitadas a, oxiranila, tiiranila, aziridinila, oxetanila, azetidinila, tetra-hidro-furanila, tetra-hidro-tiofenila (sinônimo de tetra-hidro-tienila), pirrolidinila, pirazolidinila, imidazolidinila, oxazidinila, isoxazidinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, piperidinila, piperazidinila, morfolinila, ou tetra-hidropiranila, cada uma destas é opcionalmente substituída como descrito aqui. Heterocicloalquila de 3 a 7 membros é opcionalmente substituída com um ou mais substituintes. Estes substituintes opcionais incluem halo, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-hidroxialquila, C₁₋₆-cianoalquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-haloalcóxi, -S(O)₀₋₂C₁₋₆-alquila, nitro, hidróxi, ciano, -(C₁₋₆-alquileno)-O-C₁₋₆-alquila, -(C₁₋₆-alquileno)-O-C₁₋₆-haloalquila, -(C₁₋₆-alquileno)-OR''', -C(O)OC₁₋₆-alquila, -C(O)C₁₋₆-alquila, -C(O)OR''', -C(O)R''', -C(O)NR'R'', -S(O)₂NR'R'', -(CH₂)_x-NR'R'', -(CH₂)_x-NR'C(O)-C₁₋₆-alquila, -(CH₂)_x-NR'S(O)₂-C₁₋₆-alquila, -(CH₂)_x-C₃₋₆-cicloalquila, -(CH₂)_x-R''', em que x é de 0 a 4, R' e R'' são cada independen-

temente H ou C₁₋₆-alquila, ou R' e R" juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados de N, O ou S, e R''' é fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, opcionalmente substituídas com um, dois, ou três

5 halo, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-alquila, ou C₁₋₆-alcóxi. Substituintes preferidos são halo, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-haloalcóxi, ciano, -CH₂CN, -CH₂OCH₃, -S(O)₂-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-hidroxialquila, -NR'C(O)-C₁₋₄-alquila, -C(O)N(C₁₋₄-alquila)₂, -C(O)NH(C₁₋₄-alquila), -S(O)₂N(C₁₋₄-alquila)₂, ou -S(O)₂NH(C₁₋₄-alquila), ou aqueles substituintes como especificamente indi-

10 cados aqui.

O termo "um ou mais substituintes" indica que em princípio toda posição no resíduo de arila (em particular fenila), heteroarila, heterocicloalquila e cicloalquila pode carregar um tal substituinte. O resíduo de pentafluorofenila pode ser mencionado como um exemplo preferido. Porém, em anéis

15 aromáticos de 5 a 6 membros, um, dois, ou três substituintes são preferidos. Em anéis de 5 a 6 membros saturados, um, dois, três ou quatro substituintes são preferidos. Em anéis de 3 a 4 membros, um ou dois substituintes são preferidos.

O termo "heterociclo" na definição "R' e R", juntamente com o

20 nitrogênio ao qual eles estão ligados forma um heterociclo de cinco ou seis membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados do grupo nitrogênio, oxigênio e enxofre" significa heterocicloalquila ou heterocicloalquila parcialmente insaturada (sinônimo de heterocicloalquenila) que pode ser opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes seleciona-

25 dos de halo, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-haloalcóxi, nitro, e ciano. Heterociclos preferidos são piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, piperidina e pirrolidina.

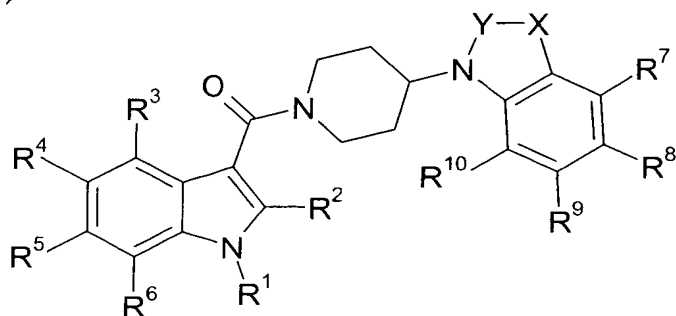
O termo "sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável" ou "sal farmaceuticamente aceitável" abrange sais com ácidos inorgânicos e

30 orgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-

toluenossulfônico e similares.

A invenção também compreende isômeros ópticos individuais dos compostos descritos aqui como também misturas racêmicas e não-racêmicas dos mesmos.

5 Em detalhes, a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral (I)



em que

X é CH₂, e Y é C=O, ou

X é O, e Y é C=O, ou

10 X-Y é N=N;

R¹ é

H,

C₁₋₁₂-alquila opcionalmente substituída com CN, ou OH,

C₁₋₆-haloalquila,

C₂₋₁₂-alquenila,

15 -(CRⁱRⁱⁱ)_m-R^a,

em que Rⁱ e Rⁱⁱ são independentemente um do outro H, metila,

ou etila;

em que m é de 0 a 4;

em que R^a é

20 fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros,

que são opcionalmente substituídas com um ou mais A,

-NR^bR^c, em que R^b e R^c são cada independentemente

hidrogênio,

25 hidróxi,

C₁₋₆-alquila,

- S(O)₂-C₁₋₆-alquila, ou
 -C(O)-C₁₋₆-alquila,
 -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-C(O)R^d, em que Rⁱⁱⁱ e R^{iv} são independentemente um
 do outro H, metila, ou etila;
 5 em que n é de 0 a 4;
 em que R^d é
 C₁₋₆-alcóxi,
 -NR^eR^f, em que R^e e R^f são cada independentemente
 hidrogênio,
 10 C₁₋₆-alquila, ou
 -(C₂₋₆-alquileno)NR^gR^h; em que R^g e R^h são cada independen-
 temente hidrogênio, C₁₋₆-alquila, ou -C(O)O-C₁₋₆-alquila, fenila, heteroarila
 de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7 membros ou cicloalquila de 3
 a 7 membros, que são opcionalmente substituídas com um
 15 ou mais A,
 -S(O)₂-fenila, em que fenila é opcionalmente substituída com um
 ou mais halo, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-haloalcóxi, nitro,
 hidróxi ou ciano;
 -S(O)₂-C₁₋₆-alquila,
 20 -S(O)₂N(C₁₋₆-alquila)₂,
 -S(O)₂NH(C₁₋₆-alquila);
 A é halo, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-hidroxialquila, C₁₋₆-
 cianoalquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-haloalcóxi, -S(O)₀₋₂C₁₋₆-alquila, nitro, hidró-
 xi, ciano, -(C₁₋₆-alquileno)-O-C₁₋₆-alquila, -(C₁₋₆-alquileno)-O-C₁₋₆-haloalquila,
 25 -(C₁₋₆-alquileno)-OR^{'''}, -C(O)OC₁₋₆-alquila, -C(O)C₁₋₆-alquila, -C(O)OR^{'''}, -
 C(O)R^{'''}, -C(O)NR'R'', -S(O)₂NR'R'', -(CH₂)_x-NR'R'', -(CH₂)_x-NR'C(O)-C₁₋₆-
 alquila, -(CH₂)_x-NR'S(O)₂-C₁₋₆-alquila, -(CH₂)_x-C₃₋₆-cicloalquila, -(CH₂)_x-R^{'''},
 em que x é de 0 a 4,
 R' e R'' são cada independentemente H ou C₁₋₆-alquila, ou
 30 R' e R'' juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados for-
 mam um heterociclo de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois hete-
 roátomos selecionados de N, O ou S, e

R''' é fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, opcionalmente substituídas com um, dois, ou três halo, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -alquila, ou C_{1-6} -alcóxi,

R^2 é hidrogênio,

5

C_{1-6} -alquila,

$-C(O)R^n$, em que R^n é

C_{1-6} -alquila,

heterocicloalquila de 3 a 7 membros, opcionalmente substituída com um, dois ou três C_{1-6} -alquila, $-C(O)O-C_{1-6}$ -alquila, ou $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila,

10

NR^jR^k , em que R^j e R^k são cada independentemente

hidrogênio,

C_{1-6} -alquila,

$-(C_{2-6}\text{-alquilen})-NR^lR^m$; em que R^l e R^m são cada independentemente hidrogênio, C_{1-6} -alquila, ou $-C(O)O-C_{1-6}$ -alquila; ou

15

R^1 junto com R^2 formam uma metade de heterocicloalquila de 5 a 6 membros fundida ao núcleo de indol, carregando um ou dois heteroátomos no anel selecionados de N, S ou O, e sendo opcionalmente substituídos por um ou mais A;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 são cada independentemente hidrogênio, halo, C_{1-6} -alquila, halo- C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi ou C_{1-6} -haloalcóxi;

20

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} são cada independentemente hidrogênio, halo, C_{1-6} -alquila, halo- C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi ou C_{1-6} -haloalcóxi;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos,

com a condição que os compostos com R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 todos simultaneamente sendo hidrogênio sejam excluídos.

25

No seguinte, certas modalidades da invenção são divulgadas, por meio do qual a combinação destas modalidades entre si são também abrangidas pela presente invenção.

Em certas modalidades da invenção, R^1 é hidrogênio. Porém, nem todos os resíduos R^1 a R^6 serão simultaneamente hidrogênio.

30

Em certas modalidades da invenção, R^1 é C_{1-12} -alquila opcionalmente substituída com CN, ou OH; ou R^1 é C_{2-12} -alquila opcionalmente

substituída com CN, ou OH. Preferivelmente, R^1 é C_{1-6} -alquila opcionalmente substituída com CN, ou OH; ou R^1 é C_{2-6} -alquila opcionalmente substituída com CN, ou OH.

Em certas modalidades da invenção, R^1 é C_{1-6} -haloalquila ou C_{2-12} -alquenila. No caso de R^1 ser alquenila, C_{2-6} -alquenila é preferida.

Em certas modalidades da invenção,
 R^1 é $-(CR^iR^{ii})_m-R^a$,
 em que R^i e R^{ii} são independentemente um do outro H, metila, ou etila;

em que m é de 0 a 4;
 em que R^a é

fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros, que são opcionalmente substituídas com um ou mais halo, C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -hidroxialquila, C_{1-6} -cianoalquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{1-6} -haloalcóxi, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ -alquila, nitro, hidróxi, ciano, $-(C_{1-6}\text{-alquilenos})-O-C_{1-6}$ -alquila, $-(C_{1-6}\text{-alquilenos})-O-C_{1-6}$ -haloalquila, $-(C_{1-6}\text{-alquilenos})-OR'''$, $-C(O)OC_{1-6}$ -alquila, $-C(O)C_{1-6}$ -alquila, $-C(O)OR'''$, $-C(O)R'''$, $-C(O)NR'R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'C(O)-C_{1-6}$ -alquila, $-(CH_2)_x-NR'S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, $-(CH_2)_x-C_{3-6}$ -cicloalquila, $-(CH_2)_x-R'''$,

em que x é de 0 a 4,

R' e R'' são cada independentemente H ou C_{1-6} -alquila, ou

R' e R'' juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados de N, O ou S, e R''' é fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, opcionalmente substituídas com um, dois, ou três halo, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -alquila, ou C_{1-6} -alcóxi,

$-NR^bR^c$, em que R^b e R^c são cada independentemente
 hidrogênio,
 hidróxi,

C_{1-6} -alquila,
 $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, ou
 $-C(O)-C_{1-6}$ -alquila.

Em $-(CR^iR^{ii})_m-R^a$, preferivelmente, todos R^i e R^{ii} são hidrogênio, ou um R^i é metila e os outros R^i e R^{ii} são hidrogênio. Os ligantes a seguir $-(CR^iR^{ii})_m-$ são preferidos: $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, ou $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$.

A variável m em $-(CR^iR^{ii})_m-R^a$ é 0, 1, 2, 3 ou 4. No caso de R^a ser $-NR^bR^c$, m é preferivelmente 1, 2, 3 ou 4.

Quando R^a em $-(CR^iR^{ii})_m-R^a$ for heteroarila de 5 a 6 membros, então a heteroarila de 5 a 6 membros é como definida acima, a saber, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila (sinônimo de furila), tiofenila (sinônimo de tienila), oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila. No caso de m ser 0, piridinila é preferida, no caso de m ser 1, 2, 3 ou 4, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, ou tiazolila são preferidas. Todos estes resíduos são opcionalmente substituídos como descritos aqui.

Quando R^a em $-(CR^iR^{ii})_m-R^a$ for uma heterocicloalquila de 3 a 7 membros, então a heterocicloalquila de 3 a 7 membros é como definida acima, a saber, oxiranila, tiiranila, aziridinila, oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidro-tiofenila (sinônimo de tetra-hidro-tienila), pirrolidinila, pirazolidinila, imidazolidinila, oxazidinila, isoxazidinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, piperidinila, piperazidinila, morfolinila, ou tetra-hidropiranila. Quando R^a for heterocicloalquila de 3 a 7 membros, oxiranila, oxetanila, pirrolidinila, piperidinila, piperazidinila, morfolinila, ou tetra-hidropiranila são preferidas. Todos estes resíduos são opcionalmente substituídos como descritos aqui.

Quando R''' for heteroarila de 5 a 6 membros, então heteroarila de 5 a 6 membros é como definida acima, a saber, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila (sinônimo de furila), tiofenila (sinônimo de tienila), oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila. Piridinila, pirimidinila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, ou tiazolila são preferidas.

Em certas modalidades da invenção,
 R^1 é $-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$, em que R^{iii} e R^{iv} são independentemente um

do outro H, metila, ou etila;

em que n é de 0 a 4;

em que R^d é

C_{1-6} -alcóxi,

5 $-NR^eR^f$, em que R^e e R^f são cada independentemente hidrogênio,

C_{1-6} -alquila, ou

$-(C_{2-6}\text{-alquilenos})NR^gR^h$; em que R^g e R^h são cada independentemente hidrogênio, C_{1-6} -alquila, ou $-C(O)O-C_{1-6}$ -alquila, fenila, heteroarila de 10 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros, que são opcionalmente substituídas com um ou mais halo, C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -hidroxialquila, C_{1-6} -cianoalquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{1-6} -haloalcóxi, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ -alquila, nitro, hidróxi, ciano, $-(C_{1-6}\text{-alquilenos})-O-C_{1-6}$ -alquila, $-(C_{1-6}\text{-alquilenos})-O-C_{1-6}$ -haloalquila, $-(C_{1-6}\text{-alquilenos})-OR'''$, $-C(O)OC_{1-6}$ -alquila, $-C(O)C_{1-6}$ -alquila, $-C(O)OR'''$, $-C(O)R'''$, $-C(O)NR'R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'C(O)-C_{1-6}$ -alquila, $-(CH_2)_x-NR'S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, $-(CH_2)_x-C_{3-6}$ -cicloalquila, $-(CH_2)_x-R'''$,

em que x é de 0 a 4,

R' e R'' são cada independentemente H ou C_{1-6} -alquila, ou

20 R' e R'' juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados de N, O ou S, e

R''' é fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros,

25 opcionalmente substituídas com um, dois, ou três halo, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -alquila, ou C_{1-6} -alcóxi.

Em $-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$, preferivelmente, todos R^{iii} e R^{iv} são hidrogênio, ou um R^{iii} é metila e os outros R^{iii} e R^{iv} são hidrogênio. Os ligantes a seguir $-(CR^iR^{ii})_n-$ são preferidos: $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, ou $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$. 30

A variável n em $-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$ é 0, 1, 2, 3 ou 4.

Quando R^d em $-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$ for heteroarila de 5 a 6 mem-

bro, então a heteroarila de 5 a 6 membros é como definida acima, a saber, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila (sinônimo de furila), tiofenila (sinônimo de tienila), oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila. Quando R^d for heteroarila de 5 a 6 membros, piridinila opcionalmente substituída é preferida. Todos estes resíduos são opcionalmente substituídos como descritos aqui.

Quando R^d em $-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$ for uma heterocicloalquila de 3 a 7 membros, então heterocicloalquila de 3 a 7 membros é como definida acima, a saber, oxiranila, tiiranila, aziridinila, oxetanila, azetidínila, tetra-
 10 hidro-furanila, tetra-hidro-tiofenila (sinônimo de tetra-hidro-tienila), pirrolidinila, pirazolidinila, imidazolidinila, oxazidinila, isoxazidinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, piperidinila, piperazidinila, morfolinila, ou tetra-hidropiranila. Quando R^d for heterocicloalquila de 3 a 7 membros, piperidinila opcionalmente substituída, piperazidinila, ou morfolinila são preferidas. Todos estes resí-
 15 duos são opcionalmente substituídos como descritos aqui.

Quando R''' for heteroarila de 5 a 6 membros, então heteroarila de 5 a 6 membros é como definida acima, a saber, pirrolila, pirazolila, imidazolila, furanila (sinônimo de furila), tiofenila (sinônimo de tienila), oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila.
 20 Piridinila, pirimidinila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, ou tiazolila são preferidas.

Em certas modalidades da invenção, R^1 é $-S(O)_2$ -fenila, em que fenila é opcionalmente substituída com um ou mais halo, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{1-6} -haloalcóxi, nitro, hidróxi ou ciano. Substituintes
 25 de halo, CF_3 , C_{1-4} -alquila, C_{1-6} -alcóxi, OCF_3 e ciano são preferidos.

Em certas modalidades da invenção, R^1 é $-S(O)_2$ - C_{1-6} -alquila, $-S(O)_2N(C_{1-6}\text{-alquila})_2$, ou $-S(O)_2NH(C_{1-6}\text{-alquila})$.

É entendido que todos os resíduos R^1 acima são abrangidos pela presente invenção em todas suas possíveis combinações. Alguns e-
 30 xemplos são dados abaixo.

Em certas modalidades da invenção,
 A é halo, C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -hidroxialquila, C_{1-6} -

cianoalquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-haloalcóxi, -S(O)₀₋₂C₁₋₆-alquila, nitro, ciano, -
(C₁₋₆-alquilenos)-O-C₁₋₆-alquila, -(C₁₋₆-alquilenos)-OR^{'''}, -C(O)OC₁₋₆-alquila, -
C(O)NR'R'', -S(O)₂NR'R'', -(CH₂)_x-NR'R'', -(CH₂)_x-NR'C(O)-C₁₋₆-alquila, -
(CH₂)_x-NR'S(O)₂-C₁₋₆-alquila, -(CH₂)_x-C₃₋₆-cicloalquila, -(CH₂)_x-R^{'''},

5 em que x é de 0 a 4,

R' e R'' são cada independentemente H ou C₁₋₆-alquila, ou

R' e R'' juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados for-
mam um heterociclo de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois hete-
roátomos selecionados de N, O ou S, e

10 R^{'''} é fenila opcionalmente substituída com um, dois, ou três ha-
lo, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-alquila, ou C₁₋₆-alcóxi.

Em certas modalidades da fórmula (I) da invenção,

A é halo, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-hidroxialquila, C₁₋₆-
cianoalquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-haloalcóxi, C₁₋₆-tioalquila, -S(O)₂-C₁₋₆-alquila,
15 ciano, -CH₂OCH₃, -C(O)O-C₁₋₆-alquila, -C(O)NR'R'', -S(O)₂NR'R'', -NR'C(O)-
C₁₋₆-alquila, -NR'S(O)₂-C₁₋₆-alquila, benzila, ou fenila

em que R' e R'' são cada independentemente H ou C₁₋₆-alquila.

Em certas modalidades da fórmula (I) da invenção,

R¹ é H,

20 C₂₋₆-alquila opcionalmente substituída com CN, ou OH,
C₁₋₆-haloalquila,

-(CRⁱRⁱⁱ)_m-R^a,

em que Rⁱ e Rⁱⁱ são independentemente um do outro H, metila,
ou etila;

25 em que m é de 0 a 4;

em que R^a é

fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7
membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros,

que são opcionalmente substituídas com um ou mais A,

30 -NR^bR^c, em que R^b e R^c são cada independentemente
hidrogênio, C₁₋₆-alquila, -S(O)₂-C₁₋₆-alquila, ou -C(O)-C₁₋₆-alquila,
-(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-C(O)R^d,

em que R^{iii} e R^{iv} são independentemente um do outro H, metila, ou etila;

em que n é de 0 a 4;

em que R^d é

5

C_{1-6} -alcóxi,

$-NR^eR^f$, em que R^e e R^f são cada independentemente hidrogênio,

C_{1-6} -alquila, ou

10 $-(C_{2-6}$ -alquilenos) NR^gR^h ; em que R^g e R^h são cada independentemente hidrogênio, C_{1-6} -alquila, ou $-C(O)O-C_{1-6}$ -alquila, fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros,

que são opcionalmente substituídas com um ou mais A,

$-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila,

15

$-S(O)_2N(C_{1-6}$ -alquila) $_2$,

$-S(O)_2NH(C_{1-6}$ -alquila);

A é halo, C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -hidroxialquila, C_{1-6} -cianoalquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{1-6} -haloalcóxi, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ -alquila, nitro, hidróxi, ciano, $-(C_{1-6}$ -alquilenos)- $O-C_{1-6}$ -alquila, $-(C_{1-6}$ -alquilenos)- $O-C_{1-6}$ -haloalquila, -
20 $(C_{1-6}$ -alquilenos)- OR''' , $-C(O)OC_{1-6}$ -alquila, $-C(O)C_{1-6}$ -alquila, $-C(O)OR'''$, $-C(O)R'''$, $-C(O)NR'R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'C(O)-C_{1-6}$ -alquila, $-(CH_2)_x-NR'S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, $-(CH_2)_x-C_{3-6}$ -cicloalquila, $-(CH_2)_x-R'''$,

em que x é de 0 a 4,

R' e R'' são cada independentemente H ou C_{1-6} -alquila, ou

25

R' e R'' juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados de N, O ou S, e

R''' é fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, opcionalmente substituídas com um, dois, ou três halo, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -alquila, ou C_{1-6} -alcóxi.
30

Em certas modalidades da fórmula (I) da invenção,

R^1 é

H,

- C_{2-6} -alquila opcionalmente substituída com CN, ou OH,
 C_{1-6} -haloalquila,
 $-(CR^iR^{ii})_m-R^a$,
 em que R^i e R^{ii} são independentemente um do outro H, metila,
 5 ou etila;
 em que m é de 1 a 4;
 em que R^a é
 fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7
 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros,
 10 que são opcionalmente substituídas com um ou mais A,
 $-NR^bR^c$, em que R^b e R^c são cada independentemente
 hidrogênio, C_{1-6} -alquila, $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, ou $-C(O)-C_{1-6}$ -alquila,
 $-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$,
 em que R^{iii} e R^{iv} são independentemente um do outro H, metila,
 15 ou etila;
 em que n é de 0 a 4;
 em que R^d é
 C_{1-6} -alcóxi,
 $-NR^eR^f$, em que R^e e R^f são cada independentemente
 20 hidrogênio,
 C_{1-6} -alquila, ou
 $-(C_{2-6}$ -alquileno) NR^gR^h ; em que R^g e R^h são cada independen-
 temente hidrogênio, C_{1-6} -alquila, ou $-C(O)O-C_{1-6}$ -alquila, fenila, hete-
 roarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7 membros ou cicloalqui-
 25 la de 3 a 7 membros,
 que são opcionalmente substituídas com um ou mais A,
 $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila,
 $-S(O)_2N(C_{1-6}$ -alquila) $_2$,
 $-S(O)_2NH(C_{1-6}$ -alquila);
 30 A é halo, C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -hidroxialquila, C_{1-6} -
 cianoalquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{1-6} -haloalcóxi, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ -alquila, nitro, ciano, -
 $(C_{1-6}$ -alquileno)-O- C_{1-6} -alquila, $-(C_{1-6}$ -alquileno)-OR^{'''}, $-C(O)OC_{1-6}$ -alquila, -

$C(O)NR'R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'C(O)-C_{1-6}$ -alquila, $-(CH_2)_x-NR'S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, $-(CH_2)_x-C_{3-6}$ -cicloalquila, $-(CH_2)_x-R'''$,

em que x é de 0 a 4,

R' e R'' são cada independentemente H ou C_{1-6} -alquila, ou

5 R' e R'' juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados de N, O ou S, e

R''' é fenila opcionalmente substituída com um, dois, ou três halo, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -alquila, ou C_{1-6} -alcóxi.

10 Preferivelmente, A é selecionado de

halo, C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -hidroxialquila, C_{1-6} -cianoalquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{1-6} -haloalcóxi, C_{1-6} -tioalquila, $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, ciano, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)O-C_{1-6}$ -alquila, $-C(O)NR'R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'C(O)-C_{1-6}$ -alquila, $-NR'S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, benzila, ou fenila

15 em que R' e R'' são cada independentemente H ou C_{1-6} -alquila.

Em certas modalidades da fórmula (I) da invenção, R^1 junto com R^2 formam uma metade de heterocicloalquila de 5 a 6 membros fundida ao núcleo de indol, carregando um ou dois heteroátomos no anel selecionados de N, S ou O, e sendo opcionalmente substituídos por um ou mais A. Assim,
20 A é como definido acima. Preferivelmente, os substituintes opcionais são selecionados de C_{1-6} -alquila, halo, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -alcóxi ou C_{1-6} -haloalcóxi. Preferivelmente, é um substituinte opcional.

Em certas modalidades da fórmula (I) da invenção,

R^1 é H,

25 $-(CR^iR^{ii})_m-R^a$,

em que R^i e R^{ii} são H, e m é 1 ou 2;

em que R^a é

fenila opcionalmente substituída com um ou mais A, preferivelmente com halo,

30 $-NR^bR^c$, em que R^b e R^c são cada independentemente hidrogênio, C_{1-6} -alquila, $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, ou $-C(O)-C_{1-6}$ -alquila,

$-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$, em que R^{iii} e R^{iv} são H, e n é 1, e R^d é

$-NR^eR^f$, em que R^e e R^f são cada independentemente hidrogênio ou C_{1-6} -alquila, ou

R^1 junto com R^2 formam uma metade de heterocicloalquila de 6 membros fundida ao núcleo de indol, carregando dois heteroátomos no anel de nitrogênio, e sendo opcionalmente substituídos por um ou mais C_{1-6} -alquila, halo, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -alcóxi ou C_{1-6} -haloalcóxi,

A é halo, C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -hidroxialquila, C_{1-6} -cianoalquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{1-6} -haloalcóxi, C_{1-6} -tioalquila, $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, ciano, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)O-C_{1-6}$ -alquila, $-C(O)NR'R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'C(O)-C_{1-6}$ -alquila, $-NR'S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, benzila, ou fenila

em que R' e R'' são cada independentemente H ou C_{1-6} -alquila.

Quando R^n em $-C(O)R^n$ de R^2 for uma heterocicloalquila de 3 a 7 membros, então heterocicloalquila de 3 a 7 membros é como definida acima, a saber, oxiranila, tiiranila, aziridinila, oxetanila, azetidinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidro-tiofenila (sinônimo de tetra-hidro-tienila), pirrolidinila, pirazolidinila, imidazolidinila, oxazidinila, isoxazidinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, piperidinila, piperazidinila, morfolinila, ou tetra-hidropiranila. Quando R^n for heterocicloalquila de 3 a 7 membros, piperidinila, piperazidinila, ou morfolinila opcionalmente substituídas com uma metila, são preferidas.

Em certas modalidades da invenção, R^2 dos compostos da fórmula (I) é hidrogênio ou C_{1-6} -alquila.

Em certas modalidades da invenção, R^1 junto com R^2 da fórmula (I) formam uma metade de heterocicloalquila de 5 a 6 membros fundida ao núcleo de indol, carregando um ou dois heteroátomos no anel selecionados de N, S ou O, e sendo opcionalmente substituídos por um ou mais A. Preferivelmente, os substituintes opcionais são C_{1-6} -alquila, halo, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -alcóxi ou C_{1-6} -haloalcóxi. Preferivelmente, R^1 junto com R^2 da fórmula (I) formam uma metade de heterocicloalquila de 6 membros fundida ao núcleo de indol, carregando dois heteroátomos no anel de nitrogênio, e sendo opcionalmente substituídos por um ou mais C_{1-6} -alquila, halo, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -alcóxi ou C_{1-6} -haloalcóxi.

Em certas modalidades da invenção, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 são cada

independentemente hidrogênio, halo, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-alcóxi ou C₁₋₆-haloalcóxi.

Em certas modalidades da invenção, R³ e R⁶ da fórmula (I) são hidrogênio.

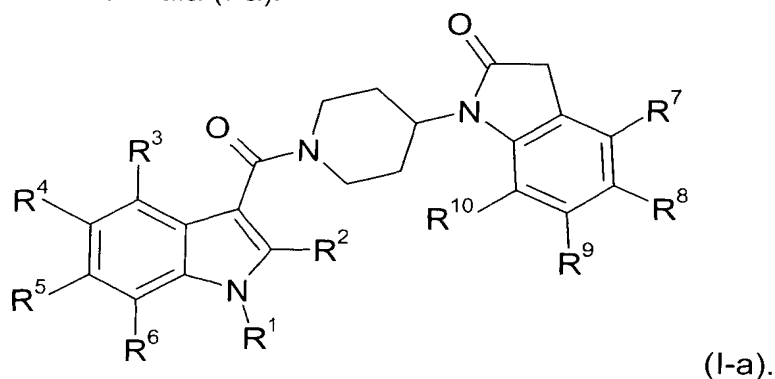
5 Em certas modalidades da invenção, R⁴ da fórmula (I) é hidrogênio, Cl, F ou metila.

Em certas modalidades da invenção, R⁵ da fórmula (I) é hidrogênio, halo, CF₃, metóxi ou -OCF₃. Se R⁵ for hidrogênio, R¹ é preferivelmente como definido acima, porém, com a exclusão de hidrogênio. Em outras
10 modalidades, R⁵ é halo, CF₃, metóxi ou -OCF₃. Em outras modalidades, R⁵ é Cl, F ou metóxi; em outras modalidades, R⁵ é Cl.

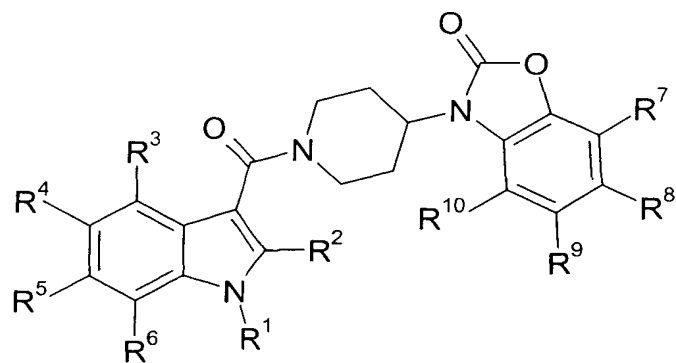
Em certas modalidades da invenção, R³ e R⁶ são hidrogênio, R⁴ é hidrogênio, F, Cl ou metila, e R⁵ é halo, CF₃, metóxi ou OCF₃.

Em certas modalidades da invenção, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ são cada
15 independentemente hidrogênio, halo, C₁₋₆-alquila, halo-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi ou C₁₋₆-haloalcóxi. Preferivelmente, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ são cada hidrogênio.

Em uma certa modalidade, os compostos da invenção são aqueles compostos da fórmula (I-a):

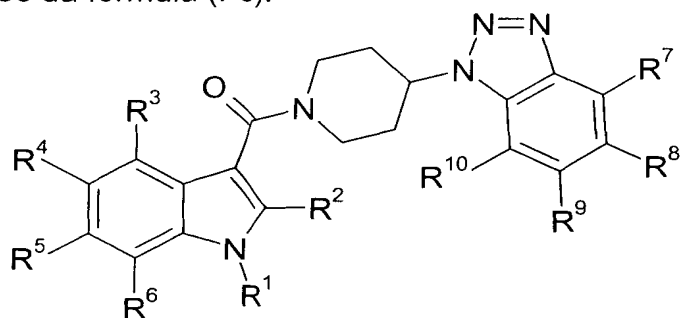


20 Em uma certa modalidade, os compostos da invenção são aqueles compostos da fórmula (I-b):



(I-b).

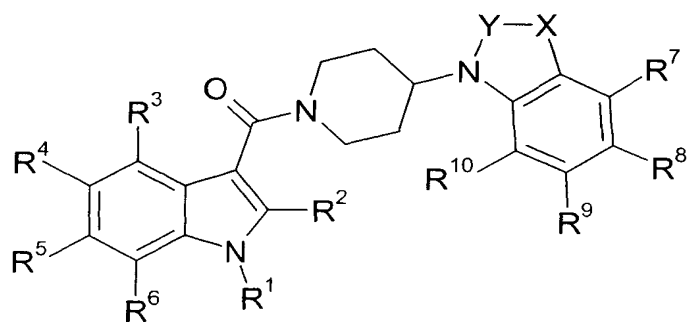
Em uma certa modalidade, os compostos da invenção são aqueles compostos da fórmula (I-c):



(I-c).

Uma modalidade da invenção abrange os compostos da fórmula

(I)



5 em que

X é CH₂, e Y é C=O, ou

X é O, e Y é C=O, ou

X-Y é N=N;

R¹ é

H,

10

C₁₋₁₂-alquila opcionalmente substituída com CN, ou OH,

C₁₋₆-haloalquila,

C₂₋₁₂-alquenila,

- $-(CR^iR^{ii})_m-R^a$,
 em que R^i e R^{ii} são independentemente um do outro H, metila,
 ou etila;
 em que m é de 0 a 4;
 5 em que R^a é
 fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7
 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros, que são opcio-
 nalmente substituídas com um ou mais A,
 $-NR^bR^c$, em que R^b e R^c são cada independentemente
 10 hidrogênio,
 hidróxi,
 C_{1-6} -alquila,
 $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, ou
 $-C(O)-C_{1-6}$ -alquila,
 15 $-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$, em que R^{iii} e R^{iv} são independentemente um
 do outro H, metila, ou etila;
 em que n é de 0 a 4;
 em que R^d é
 C_{1-6} -alcóxi,
 20 $-NR^eR^f$, em que R^e e R^f são cada independentemente
 hidrogênio,
 C_{1-6} -alquila, ou
 $-(C_{2-6}$ -alquilenos)- NR^gR^h ; em que R^g e R^h são cada independen-
 temente hidrogênio, C_{1-6} -alquila, ou $-C(O)O-C_{1-6}$ -alquila,
 25 fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7
 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros,
 que são opcionalmente substituídas com um ou mais A,
 $-S(O)_2$ -fenila, em que fenila é opcionalmente substituída com um
 ou mais halo, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{1-6} -haloalcóxi, nitro,
 30 hidróxi ou ciano;
 $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila,
 $-S(O)_2N(C_{1-6}$ -alquila) $_2$,

-S(O)₂NH(C₁₋₆-alquila);

A é halo, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-hidroxialquila, C₁₋₆-cianoalquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-haloalcóxi, -S(O)₀₋₂C₁₋₆-alquila, nitro, hidróxi, ciano, -(C₁₋₆-alquilenos)-O-C₁₋₆-alquila, -(C₁₋₆-alquilenos)-O-C₁₋₆-haloalquila, -
 5 (C₁₋₆-alquilenos)-OR^{'''}, -C(O)OC₁₋₆-alquila, -C(O)C₁₋₆-alquila, -C(O)OR^{'''}, -C(O)R^{'''}, -C(O)NR'R'', -S(O)₂NR'R'', -(CH₂)_x-NR'R'', -(CH₂)_x-NR'C(O)-C₁₋₆-alquila, -(CH₂)_x-NR'S(O)₂-C₁₋₆-alquila, -(CH₂)_x-C₃₋₆-cicloalquila, -(CH₂)_x-R^{'''},

em que x é de 0 a 4,

R' e R'' são cada independentemente H ou C₁₋₆-alquila, ou

10 R' e R'' juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados de N, O ou S, e

R^{'''} é fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, opcionalmente substituídas com um, dois, ou três halo, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-alquila, ou C₁₋₆-alcóxi,
 15

R² é hidrogênio,

C₁₋₆-alquila,

-C(O)Rⁿ, em que Rⁿ é

20 C₁₋₆-alquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, opcionalmente substituída com um, dois ou três C₁₋₆-alquila, -C(O)O-C₁₋₆-alquila, ou -S(O)₂-C₁₋₆-alquila,

NR^jR^k, em que R^j e R^k são cada independentemente

hidrogênio,

C₁₋₆-alquila,

25 -(C₂₋₆-alquilenos)-NR^lR^m; em que R^l e R^m são cada independentemente hidrogênio, C₁₋₆-alquila, ou -C(O)O-C₁₋₆-alquila;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ são cada independentemente hidrogênio, halo, C₁₋₆-alquila, halo-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi ou C₁₋₆-haloalcóxi;

30 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ são cada independentemente hidrogênio, halo, C₁₋₆-alquila, halo-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi ou C₁₋₆-haloalcóxi;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos,

com a condição que os compostos com R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ todos simul-

taneamente sendo hidrogênio sejam excluídos.

A invenção também abrange uma modalidade da fórmula (I) em que

5 X é CH₂, e Y é C=O, ou

X é O, e Y é C=O, ou

X-Y é N=N;

Rⁱ é H,

C₂₋₆-alquila opcionalmente substituída com CN, ou OH,

C₁₋₆-haloalquila,

10 -(CRⁱRⁱⁱ)_m-R^a,

em que Rⁱ e Rⁱⁱ são independentemente um do outro H, metila, ou etila;

em que m é de 0 a 4;

em que R^a é

15 fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros,

que são opcionalmente substituídas com um ou mais A,

-NR^bR^c, em que R^b e R^c são cada independentemente

hidrogênio, C₁₋₆-alquila, -S(O)₂-C₁₋₆-alquila, ou -C(O)-C₁₋₆-alquila,

20 -(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-C(O)R^d,

em que Rⁱⁱⁱ e R^{iv} são independentemente um do outro H, metila, ou etila;

em que n é de 0 a 4;

em que R^d é

25 C₁₋₆-alcóxi,

-NR^eR^f, em que R^e e R^f são cada independentemente hidrogênio,

C₁₋₆-alquila, ou

30 -(C₂₋₆-alquileno)NR^gR^h; em que R^g e R^h são cada independentemente hidrogênio, C₁₋₆-alquila, ou -C(O)O-C₁₋₆-alquila,

fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros, que são opcionalmente substitu-

idas com um ou mais A,

-S(O)₂-fenila opcionalmente substituída por halo,

-S(O)₂-C₁₋₆-alquila,

-S(O)₂N(C₁₋₆-alquila)₂,

5 -S(O)₂NH(C₁₋₆-alquila);

A é halo, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-hidroxialquila, C₁₋₆-cianoalquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-haloalcóxi, C₁₋₆-tioalquila, -S(O)₂-C₁₋₆-alquila, -S(O)-C₁₋₆-alquila, nitro, hidróxi, ciano, -(C₁₋₆-alquilenos)-O-C₁₋₆-alquila, -(C₁₋₆-alquilenos)-O-C₁₋₆-haloalquila, -C(O)O-C₁₋₆-alquila, -C(O)NR'R'', -S(O)₂NR'R'',

10 -(CH₂)_x-NR'R'', -(CH₂)_x-NR'C(O)-C₁₋₆-alquila, -(CH₂)_x-NR'S(O)₂-C₁₋₆-alquila, em que x é de 0 a 4 e R' e R'' é cada independentemente H ou C₁₋₆-alquila, ou R' e R'' juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados de N, O ou S,

15 -(CH₂)_y-C₃₋₆-cicloalquila, -(CH₂)_y-benzila, ou -(CH₂)_y-fenila,

em que y é de 0 a 4, e

em que benzila ou fenila são opcionalmente substituídas com um, dois, ou três halo, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-alquila, ou C₁₋₆-alcóxi;

R² é hidrogênio, ou C₁₋₆-alquila;

20 R³, R⁴, R⁵, R⁶ são cada independentemente hidrogênio, halo, C₁₋₆-alquila, halo-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi ou C₁₋₆-haloalcóxi;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ são cada independentemente hidrogênio, halo, C₁₋₆-alquila, halo-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi ou C₁₋₆-haloalcóxi;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos,

25 com a condição que os compostos com R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ todos simultaneamente sendo hidrogênio sejam excluídos.

A invenção também abrange uma modalidade da fórmula (I) em que

X é CH₂, e Y é C=O, ou

30 X é O, e Y é C=O, ou

X-Y é N=N;

R¹ é H,

- C_{2-6} -alquila opcionalmente substituída com CN, ou OH,
 C_{1-6} -haloalquila,
 $-(CR^iR^{ii})_m-R^a$,
 em que R^i e R^{ii} são independentemente um do outro H, metila,
 5 ou etila;
 em que m é de 1 a 4;
 em que R^a é
 fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7
 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros, que são opcio-
 10 nalmente substituídas com um ou mais A,
 $-NR^bR^c$, em que R^b e R^c são cada independentemente
 hidrogênio, C_{1-6} -alquila, $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, ou $-C(O)-C_{1-6}$ -
 alquila, $-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$,
 em que R^{iii} e R^{iv} são independentemente um do outro H, metila,
 15 ou etila;
 em que n é de 0 a 4;
 em que R^d é
 C_{1-6} -alcóxi,
 $-NR^eR^f$, em que R^e e R^f são cada independentemente
 20 hidrogênio,
 C_{1-6} -alquila, ou
 $-(C_{2-6}\text{-alquileno})NR^gR^h$; em que R^g e R^h são cada independen-
 temente hidrogênio, C_{1-6} -alquila, ou $-C(O)O-C_{1-6}$ -alquila,
 fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7
 25 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros, que são opcionalmente substitu-
 ídas com um ou mais A,
 $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila,
 $-S(O)_2N(C_{1-6}\text{-alquila})_2$,
 $-S(O)_2NH(C_{1-6}\text{-alquila})$;
 30 A é halo, C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -hidroxialquila, C_{1-6} -
 cianoalquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{1-6} -haloalcóxi, C_{1-6} -tioalquila, $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila,
 ciano, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)O-C_{1-6}$ -alquila, $-C(O)NR'R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'C(O)-$

C₁₋₆-alquila, -NR'S(O)₂-C₁₋₆-alquila, benzila, ou fenila

em que R' e R'' são cada independentemente H ou C₁₋₆-alquila.

R² é hidrogênio, ou C₁₋₆-alquila;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ são cada independentemente hidrogênio, halo, C₁₋₆-alquila,

5 halo-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi ou C₁₋₆-haloalcóxi;

R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ são cada independentemente hidrogênio ou halo;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos,

com a condição que os compostos com R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ todos simultaneamente sendo hidrogênio sejam excluídos.

10 Compostos preferidos da fórmula (I-a) são

1-[1-(6-Cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-indol-2-ona,

1-{1-[6-Cloro-1-(3,5-difluoro-benzil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1,3-di-hidro-indol-2-ona,

2-{6-Cloro-3-[4-(2-oxo-2,3-di-hidro-indol-1-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-

15 N-metil-acetamida,

2-(6-Cloro-3-{[4-(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-1H-indol-1-il)-N,N-dimetilacetamida,

2-{6-Cloro-3-[4-(2-oxo-2,3-di-hidro-indol-1-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-N,N-dietil-acetamida,

20 N-[2-(6-Cloro-3-{[4-(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-1H-indol-1-il)etil]metanossulfonamida,

N-[2-(6-Cloro-3-{[4-(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-1H-indol-1-il)etil]acetamida, ou

1-[1-(6-Cloro-2-metil-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-indol-2-ona,

25 Cloridrato de 1-{1-[6-Cloro-1-(2-metilamino-etil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1,3-di-hidro-indol-2-ona, ou

1-{1-[6-Cloro-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1,3-di-hidro-indol-2-ona.

30 Compostos preferidos da fórmula (I-b) são

3-[1-(6-Cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-3H-benzo-oxazol-2-ona, ou

2-{6-Cloro-3-[4-(2-oxo-benzo-oxazol-3-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-N-

metil-acetamida.

Compostos preferidos da fórmula (I-c) são

1-[1-(6-Cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-indol-2-ona,
2-(3-{[4-(1H-Benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-6-cloro-1H-indol-1-il)-N-
5 metilacetamida,

2-(3-{[4-(1H-Benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-6-cloro-1H-indol-1-il)-
N,N-dimetilacetamida,

Cloridrato de (4-Benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-[6-cloro-1-(2-metilamino-etil)-
1H-indol-3-il]-metanona,

10 (4-Benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-[6-cloro-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-il]-metanona, ou

(4-Benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-(7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-
pirazino[1,2-a]indol-10-il)-metanona.

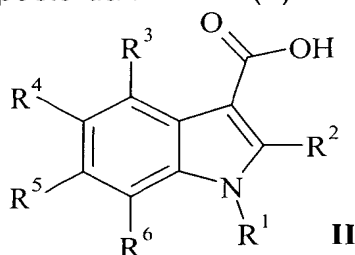
A invenção também abrange os compostos da fórmula (I), (Ia),
15 (Ib), ou (Ic) para um uso na prevenção ou no tratamento de dismenorreia, hipertensão, parada cardíaca crônica, secreção imprópria de vasopressina, cirrose hepática, síndrome nefrótica, distúrbio compulsivo-obsessivo, ansiedade e distúrbios depressivos.

A invenção também abrange uma composição farmacêutica
20 compreendendo um composto da fórmula (I), (Ia), (Ib), ou (Ic), cuja composição farmacêutica é útil contra dismenorreia, hipertensão, parada cardíaca crônica, secreção imprópria de vasopressina, cirrose hepática, síndrome nefrótica, distúrbio compulsivo-obsessivo, ansiedade e distúrbios depressivos. A composição farmacêutica pode também compreender pelo menos um
25 excipiente farmacêuticamente aceitável.

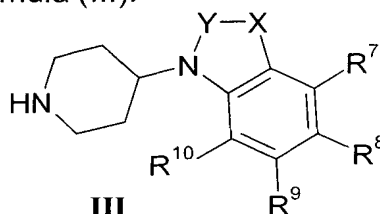
A invenção também abrange o uso de um composto da fórmula (I), (Ia), (Ib), ou (Ic) para a preparação de um medicamento que é útil contra dismenorreia, hipertensão, parada cardíaca crônica, secreção imprópria de vasopressina, cirrose hepática, síndrome nefrótica, distúrbio compulsivo-
30 obsessivo, ansiedade e distúrbios depressivos.

Em uma certa modalidade, os compostos da fórmula (I) da invenção podem ser fabricados de acordo com um processo compreendendo

a etapa de reagir um composto da fórmula (II):

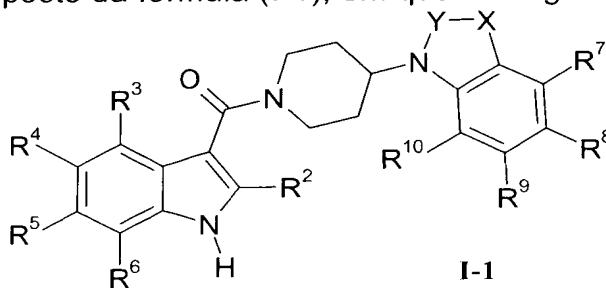


com um composto da fórmula (III):



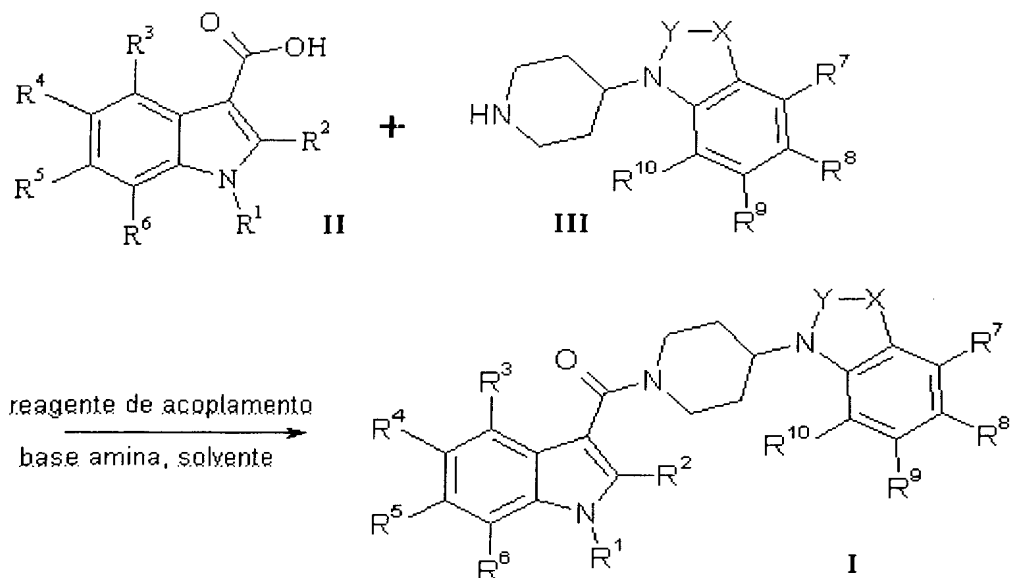
para obter um composto da fórmula (I) em que X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ são como definidos acima para a fórmula (I).

- 5 Em outra modalidade, os compostos da fórmula (I) da invenção podem ser fabricados de acordo com um processo compreendendo a etapa de reagir um composto da fórmula (I-1), em que R¹ é igual a H:



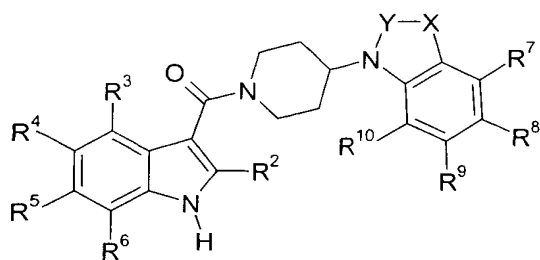
- com um composto da fórmula R¹-Z (em que R¹ é diferente de H), para obter um composto da fórmula (I) em que X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ são como definidos acima para a fórmula (I) e Z é halo.
- 10

Estes processos são descritos em mais detalhes com os esquemas gerais a seguir e procedimentos A a C.

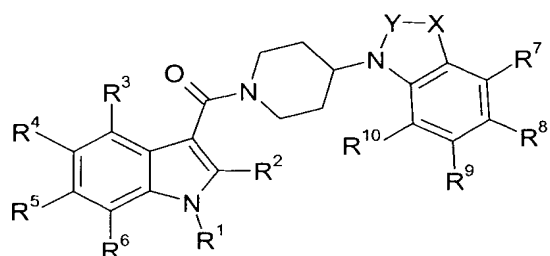
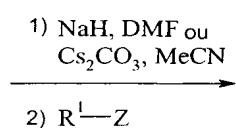


ESQUEMA GERAL A

Compostos da fórmula (I) podem ser preparados por meio de um acoplamento de amida entre um ácido indol 3-carboxílico (II) e um composto da fórmula (III). Os reagentes usuais e protocolos conhecidos na técnica podem ser usados para realizar o acoplamento de amida. Ácidos indol 3-carboxílicos (II) ou estão comercialmente disponíveis ou facilmente preparados usando um procedimento descrito em J. Med. Chem. 1991, 34, 140. Alternativamente, eles podem ser preparados seguindo o esquema geral C como descrito doravante. Os compostos da fórmula (III) ou estão comercialmente disponíveis ou preparados usando métodos conhecidos na técnica a partir de materiais comercialmente disponíveis. Esquema geral A é também ilustrado doravante com os procedimentos gerais I e II.



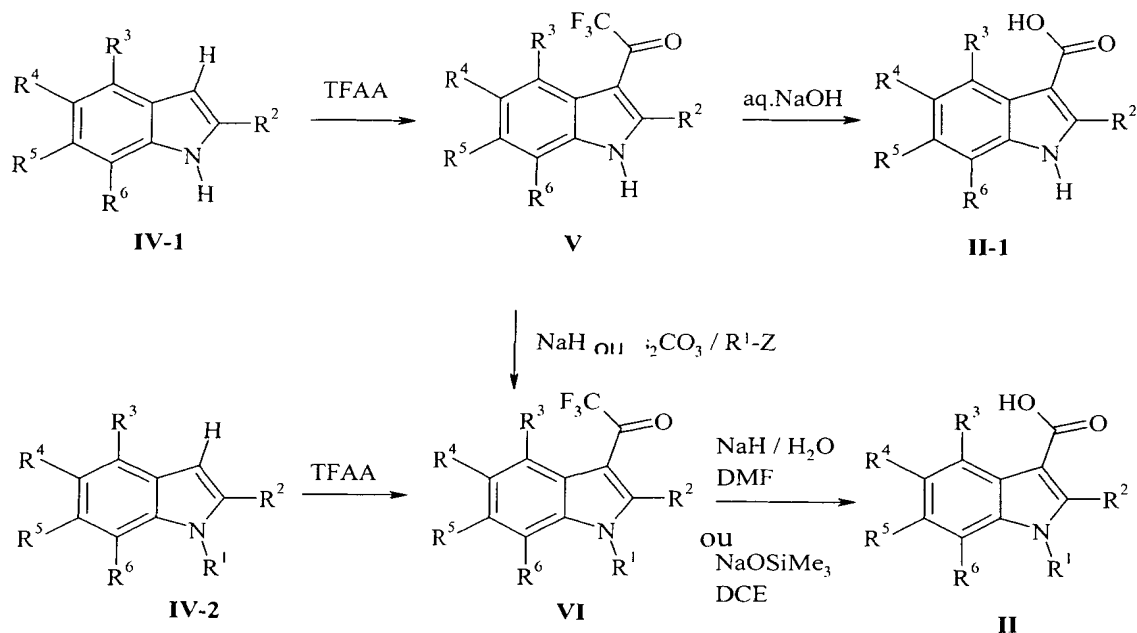
I-1



I

PROCEDIMENTO GERAL B

- Compostos da fórmula (I) com R¹ diferente de H podem ser preparados usando métodos conhecidos na técnica, por exemplo, por N-desprotonação de um composto da fórmula (I-1) (compostos da fórmula (I) em que R¹ é H) seguido por tratamento com um reagente eletrofílico R¹-Z (em que Z é um grupo de saída, por exemplo, halo) que ou está comercialmente disponível ou facilmente preparado de acordo com os métodos bem conhecidos na técnica e materiais de partida comercialmente disponíveis. Esquema geral B é doravante também ilustrado com o procedimento geral
- 10 III.



PROCEDIMENTO GERAL C

O tratamento de um derivado de indol (IV-1) com anidrido trifluoroacético em DMF rende o intermediário (V) que pode ser hidrolisado com uma solução de hidróxido de sódio aquoso para dar o derivado de indol de ácido 3-carboxílico (II-1). Alternativamente, (V) poderia reagir com um reagente eletrofílico R¹-Z para dar (VI) que é depois convertido no derivado de ácido carboxílico correspondente (II) com NaH/H₂O em DMF (vide J. Org Chem., 1993, 10, 2862). Intermediário (VI) pode ser obtido alternativamente por tratamento de um derivado de indol (IV-2) com anidrido trifluoroacético em um solvente adequado, por exemplo DMF, diclorometano ou 1,2-dicloroetano. Adição de uma base adequada pode ser vantajosa.

Os compostos da presente invenção exibem atividade de V1a que pode ser detectada como descrito abaixo:

ATIVIDADE DE V1A

15 MATERIAL & MÉTODO:

O receptor V1a humano foi clonado por RT-PCR do RNA do fígado humano total. A sequência de codificação foi subclonada em um vetor de expressão após sequenciação para confirmar a identidade da sequência amplificada. Para demonstrar a afinidade dos compostos da presente invenção para o receptor V1a humano, estudos de ligação foram executados.

Membranas celulares foram preparadas de células HEK293 transientemente transfeccionadas com o vetor de expressão e crescidas em fermentadores de 20 litros com o protocolo a seguir.

- 50 g de células são ressuspensas em 30 ml de tampão de Lise
- 5 gelado recentemente preparado (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 10 mM Mg-Cl₂ ajustado em pH = 7,4 + coquetel completo de inibidor de protease (Roche Diagnostics)). Homogeneizado com Polytron por 1 min e sonicado em gelo durante 2x 2 minutos a 80% de intensidade (sonicator Vibracell). A preparação é centrifugada 20 min a 500 g a 4°C, o pélete é descartada e o sobrenadante centrifugado 1 hora a 43.000 g a 4°C (19.000 rpm). O pélete é
- 10 ressuspenso em 12,5 ml de tampão de Lise de + 12,5 ml de sucrose a 20% e homogeneizado9 usando um Polytron por 1-2 min. A concentração de proteína é determinada pelo método de Bradford e as alíquotas são armazenadas a -80°C até o uso. Para os estudos de ligação, 60 mg de contas de SPA
- 15 de silicato de Ítrio (Amersham) são misturados com uma alíquota de tampão de ligação de membrana (50 mM Tris, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM Ca-Cl₂, 10 mM MgCl₂) durante 15 minutos com mistura. 50 ul de mistura de conta/membrana são depois adicionados a cada poço de uma placa de 96 poços, seguido por 50 ul de 4 nM de 3H-vasopressina (American Radiolabeled
- 20 Chemicals). Para medição de ligação total, 100 ul de tampão de ligação são adicionados aos respectivos poços, para ligação não-específica 100 ul de 8,4 mM vasopressina fria e para a testagem do composto 100 ul de uma diluição serial de cada composto em 2% de DMSO. A placa é incubada 1 h em temperatura ambiente, centrifugada 1 min a 1000 g e contada com um
- 25 Top-Count de Packard. Contagens da ligação não-específica são subtraídas de cada poço e os dados são normalizadas para a ligação específica máxima ajustada em 100%. Para calcular uma IC 50, a curva é ajustada usando um modelo de regressão não-linear (XLfit) e a K_i é calculada usando a equação de Cheng-Prusoff.

Nº do Exemplo	pKi hV1a
1	8,05
2	8,59
3	8,74
4	8,89
5	7,93
6	8,5
7	7,93
8	7,9
10	8,17
13	7,85
14	8,18
15	8,68
17	7,71
18	7,68

Os compostos da fórmula (I), e (Ia) a (Ie) como também seus sais de adição de ácido farmaceuticamente utilizáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas.

- 5 As preparações farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina duras e macias, soluções, emulsões ou suspensões. Porém, a administração pode também ser realizada retalmente, por exemplo na forma de supositórios, ou parenteralmente, por exemplo na forma de soluções de injeção.

- 10 Os compostos da fórmula (I), (Ia) a (Ie) e seus sais de adição de ácido farmaceuticamente utilizáveis podem ser processados com excipientes farmaceuticamente inertes, inorgânicos ou orgânicos para a produção de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina duras. Lactose, amido de milho ou derivados dos mesmos, talco, ácido esteárico ou seus sais etc. podem ser usados tais como excipientes, por exemplo,

para comprimidos, drágeas e cápsulas de gelatina duras.

Excipientes adequados para cápsulas de gelatina macias são por exemplo óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semissólidos e líquidos etc.

5 Excipientes adequados para a fabricação de soluções e xaropes são por exemplo água, polióis, sacarose, açúcar invertido, glicose etc.

Excipientes adequados para soluções de injeção são por exemplo água, álcoois, polióis, glicerol, óleos vegetais etc.

10 Excipientes adequados para supositórios são por exemplo óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semilíquidos ou líquidos etc.

Além disso, as preparações farmacêuticas podem conter conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, adoçantes, corantes, aromatizantes, sais para variar a pressão osmótica, tampões, agentes de mascaramento ou antioxidantes. Elas podem tam-
15 bém ainda conter outras substâncias terapeuticamente valiosas.

A dosagem pode variar dentro de amplos limites e, claro, irá ser adequar aos requerimentos individuais em cada caso particular. Em geral, no caso de administração oral, uma dosagem diária de cerca de 10 a
20 1000 mg por pessoa de um composto da fórmula geral (I) deveria ser apropriada, embora o limite superior acima possa também ser excedido quando necessário.

Os Exemplos a seguir ilustram a presente invenção sem limitá-la. Todas as temperaturas são dadas em graus Centígrado.

25 EXEMPLO A

Comprimidos da composição a seguir são fabricados da maneira usual:

	mg/comprimido
Substância ativa	5
lactose	45
amido de milho	15
5 celulose microcristalina	34
estearato de magnésio	1
Peso do comprimido	100

EXEMPLO B

Cápsulas da composição a seguir são fabricadas:

10	mg/cápsula
Substância ativa	10
lactose	155
amido de milho	30
talco	5
15	Peso de enchimento da cápsula 200

A substância ativa, lactose e amido de milho são primeiramente misturados em um misturador e depois em uma máquina de cominuição. A mistura é retornada ao misturador, o talco é adicionado a este e é misturado completamente. A mistura é enchida por máquina em cápsulas de gelatina duras.

EXEMPLO C

Supositórios da composição a seguir são fabricados:

	mg/sup.
Substância ativa	15
25	massa de supositório 1285
	Total 1300

A massa de supositório é fundida em um vaso de vidro ou de aço, é misturada completamente e esfriada para 45°C. Logo após, a substância ativa finamente em pó é adicionada a este e agitada até que completamente dispersada. A mistura é vertida em moldes de supositório de tamanho adequado, deixada esfriar; os supositórios são depois removidos dos moldes e acondicionados individualmente no papel de cera ou chapa metáli-

ca.

No seguinte, a síntese dos compostos da fórmula (I) é também exemplificada:

EXEMPLOS

5 INTERMEDIÁRIOS DE ÁCIDO DA FÓRMULA II E II-1

ÁCIDO 1

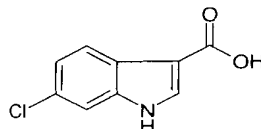
ÁCIDO 6-CLORO-1H-INDOL-3-CARBOXÍLICO

A) 1-(6-CLORO-1H-INDOL-3-IL)-2,2,2-TRIFLUORO-ETANONA

A uma solução de 1,0 g (6,6 mmols) de 6-cloroindol em 13 ml de
 10 DMF foram adicionados a gotas a 0°C 2,75 ml (19,8 mmols) de anidrido tri-
 fluoroacético. Agitação nesta temperatura por 90 min foi seguida extinguindo
 com 30 ml de uma solução aquosa a 2 M de carbonato de sódio, diluição
 com 50 ml de água e extração com três porções de 100 ml de éter de metila
 de terc-butila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato
 15 de sódio, filtradas e concentradas para dar 1,3 g (80%) do composto do título
 bruto como um sólido esbranquiçado-sujo.

ES-MS m/e (%): 246 (M-H⁺).

B) ÁCIDO 6-CLORO-1H-INDOL-3-CARBOXÍLICO



Uma mistura de 1,3 g (5,3 mmols) de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-
 20 2,2,2-trifluoro-etanona e 26,5 ml de uma solução aquosa a 4 M de hidróxido
 de sódio foi aquecida a refluxo por 4,5 h. A mistura foi esfriada para tempe-
 ratura ambiente e lavada com duas porções de 100 ml de éter de metila de
 terc-butila. A camada aquosa foi acidificada para pH 2-3 por adição de solu-
 ção de ácido clorídrico concentrada para 0°C. Extração com três porções de
 25 100 ml de éter de metila de terc-butila, secagem em sulfato de sódio, filtra-
 ção e concentração a vácuo deram 0,80 g (78%) do composto do título bruto
 como um sólido marrom.

ES-MS m/e (%): 194 (M-H⁺).

ÁCIDO 2

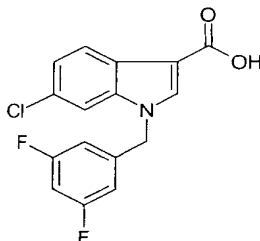
ÁCIDO 6-CLORO-1-(3,5-DIFLUORO-BENZIL)-1H-INDOL-3-CARBOXÍLICO

A) 1-[6-CLORO-1-(3,5-DIFLUORO-BENZIL)-1H-INDOL-3-IL]-2,2,2-TRIFLUORO-ETANONA

Uma mistura de 2,0 g (9,4 mmols) de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-
 2,2,2-trifluoro-etanona, 4,59 g (14,1 mmols) de carbonato de cézio e 2,14 g
 (10,4 mmols) de brometo de 3,5-difluorobenzila em 90 ml de acetonitrila foi
 aquecida para 80°C por 3 h. Após esfriar em temperatura ambiente, adição
 de 150 ml água foi seguida por extração com três porções de 150 ml de éter
 de metila de terc-butila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas
 em sulfato de sódio, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi triturado
 em 30 ml de ciclo-hexano quente. Filtração deu 2,2 g (64%) do composto do
 título bruto como sólido marrom claro.

ES-MS m/e (%): 372 (M-H⁺).

B) ÁCIDO 6-CLORO-1-(3,5-DIFLUORO-BENZIL)-1H-INDOL-3-CARBOXÍLICO



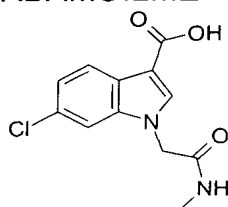
A uma solução de 2,2 g (6,5 mmols) de 1-[6-cloro-1-(3,5-difluoro-benzil)-1H-indol-3-il]-2,2,2-trifluoro-etanona em 65 ml de DMF foi adicionado 1,7 g (36 mmols) de hidreto de sódio (50% em óleo) em temperatura ambiente. Após agitar por 5 min 0,59 ml (33 mmols) de água foi adicionado a gotas. Agitação foi continuada em temperatura ambiente por 45 min. A mistura de reação foi diluída com 150 ml de éter de metila de terc-butila e extraída com duas porções de 150 ml de uma solução aquosa a 1 M de hidróxido de sódio. As camadas aquosas combinadas foram acidificadas para pH 1 com solução de ácido clorídrico concentrado e extraída com três porções de 150 ml de acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo foi secado em vácuo alto a 80°C para dar 2,0 g (95%) do composto do

título bruto como um sólido marrom.

ES-MS m/e (%): 320 (M-H⁺).

ÁCIDO 3

ÁCIDO 6-CLORO-1-METILCARBAMOILMETIL-1H-INDOL-3-CARBOXÍLICO



- 5 A) 2-[6-CLORO-3-(2,2,2-TRIFLUORO-ACETIL)-INDOL-1-IL]-N-METIL-ACETAMIDA

Seguindo o procedimento geral II, a alquilação de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona com (comercialmente disponível) 2-cloro-N-metil-acetamida deu o composto do título.

- 10 ES-MS m/e (%): 319,3 (M+H⁺).

B) ÁCIDO 6-CLORO-1-METILCARBAMOILMETIL-1H-INDOL-3-CARBOXÍLICO

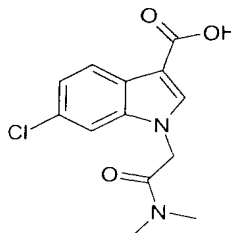
2-[6-Cloro-3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-indol-1-il]-N-metil-acetamida foi suspensa em DCE e tratada com (2,2 eq.) de trimetilsilanolato de sódio.

- 15 Após agitar em temperatura ambiente por 20 min, a mistura foi concentrada a vácuo e purificada através de HPLC prep. para dar o composto do título em 27% de rendimento.

ES-MS m/e (%): 265,0 (M-H⁺).

ÁCIDO 4

- 20 ÁCIDO 6-CLORO-1-DIMETILCARBAMOILMETIL-1H-INDOL-3-CARBOXÍLICO



- A) 2-[6-CLORO-3-(2,2,2-TRIFLUORO-ACETIL)-INDOL-1-IL]-N,N-DIMETIL-ACETAMIDA

A uma solução agitada de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (0,75 g) em 20 ml de DMF a 0°C, foram adicionados 128 mg (1,1 eq.) de NaH (60% em óleo). A mistura foi agitada por 30 min e depois 0,32 ml (1,1 eq.) de cloreto de dimetilamino-acetila foi adicionado. A mistura foi agitada uma hora adicional e depois vertida sobre água e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄ e concentradas a vácuo para fornecer 598 mg (61%) de 2-[6-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-indol-1-il]-N,N-dimetil-acetamida como um sólido esbranquiçado.

10 B) ÁCIDO 6-CLORO-1-DIMETILCARBAMOILMETIL-1H-INDOL-3-CARBOXÍLICO

Usando o procedimento descrito para a preparação de ácido 6-cloro-1-(3,5-difluoro-benzil)-1H-indol-3-carboxílico, de 0,50 g de 2-[6-cloro-5-metil-3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-indol-1-il]-N,N-dimetil-acetamida foi preparada 0,38 g (76%) de ácido 6-cloro-1-dimetilcarbamoilmetil-1H-indol-3-carboxílico como um sólido esbranquiçado.

ÁCIDO 5

6-CLORO-2-METIL-1H-INDOL-3-CARBOXÍLICO ÁCIDO

A) (6-CLORO-1H-INDOL-2-IL)-METANOL

20 A uma solução de 2,00 g (8,94 mmols) de éster de etil de ácido 6-clorindol-2-carboxílico em 50 ml de éter dietílico foi adicionado 0,475 g (12,5 mmols) de hidreto de alumínio de lítio a 0°C. A mistura de reação foi aquecida a refluxo por 45 min e extinguida por adição sucessiva de 10 ml de água, 10 ml de solução aquosa a 2 M de hidróxido de sódio e 10 ml de água a 0°C. A camada aquosa foi extraída com éter de metila de terc-butila (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas a vácuo para dar o composto do título bruto (1,64 g; 100%) como um sólido esbranquiçado.

MS m/e (%): 180 (M-H⁺, 100).

30 B) 6-CLORO-2-METIL-1H-INDOL

Uma solução de 1,60 g (8,81 mmols) de (6-cloro-1H-indol-2-il)-metanol em 5 ml de 1,2-dicloroetano foi adicionada a uma mistura de 80,0

ml de ácido trifluoroacético e 32,0 ml de trietilsilano a 65°C. Após 5 min, a mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente e extinguida com água. O pH foi ajustado em 14 pela adição de solução de hidróxido de sódio aquosa (32%). A camada aquosa foi extraída com éter de metila de terc-butila (3 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea (sílica-gel modificado com aminopropila, n-heptano / acetato de etila) para dar o composto do título (0,39 g; 27%) como um sólido esbranquiçado.

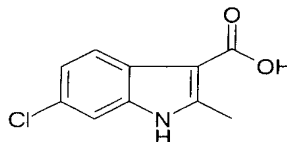
10 MS m/e (%): 164 (M-H⁺, 100).

C) 1-(6-CLORO-2-METIL-1H-INDOL-3-IL)-2,2,2-TRIFLUORO-ETANONA

A uma solução de 0,38 g (2,3 mmols) de 6-cloro-2-metil-1H-indol em 20 ml de 1,2-dicloroetano foi adicionado a 0°C 0,35 ml (2,5 mmols) de anidrido trifluoroacético. A mistura de reação foi extinguida com solução aquosa a 2 M de carbonato de sódio após 30 min e extraída com diclorometano (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas a vácuo para dar o composto do título (0,57 g; 95%) como um sólido esbranquiçado-sujo.

MS m/e (%): 260 (M-H⁺, 100).

20 D) ÁCIDO 6-CLORO-2-METIL-1H-INDOL-3-CARBOXÍLICO



Uma solução de 0,57 g (2,2 mmols) 1-(6-cloro-2-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona em 21,7 ml (86,8 mmols) de solução aquosa a 4 M de hidróxido de sódio foi aquecida a refluxo por 45 min. Após esfriar para temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com água e extraída com éter de metila de terc-butila (2 x 50 ml). A camada aquosa foi esfriada para 0-5°C, acidificada (pH 1-2) com solução de ácido clorídrico aquosa concentrada e extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). As camadas de acetato de etila combinadas foram secadas em sulfato de sódio e concentradas a vácuo para dar o composto do título (0,14 g, 31%) como um sólido

esbranquiçado-sujo.

MS m/e (%): 208 (M-H⁺, 100).

ÁCIDO 6

ÁCIDO 1-[2-(TERC-BUTOXICARBONIL-METIL-AMINO)-ETIL]-6-CLORO-
5 1H-INDOL-3-CARBOXÍLICO

A) ÉSTER de *TERC*-BUTILA DE ÁCIDO {2-[6-CLORO-3-(2,2,2-
TRIFLUORO-ACETIL)-INDOL-1-IL]-ETIL}-CARBÂMICO

A uma solução de 11,5 g (46,4 mmols) de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona em 150 ml de N,N-dimetilformamida foram lenta-
10 mente adicionados 6,25 g (55,7 mmols) de *terc*-butilato de potássio. A temperatura foi mantida abaixo de 32°C. A mistura de reação foi deixada esfriar para temperatura ambiente e agitada por 20 min. À suspensão marrom resultante foram adicionados lentamente 12,4 g (55,7 mmols) de éster de *terc*-
15 butila de ácido 2,2-dioxo-2,6-[1,2,3]oxatiazolidino-3-carboxílico. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente até consumo completo de 1-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanona, que foi monitorado através de cromatografia de camada fina. Diluição com 300 ml de éter de metila de *terc*-butila foi seguida lavando com 250 ml de uma solução aquosa a 0,2 M de ácido clorídrico. A camada aquosa foi extraída com duas porções de 200
20 ml de éter de metila de *terc*-butila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas em sulfato de sódio e concentradas a vácuo. O resíduo, 19,5 g de um sólido de marrom claro, foi triturado com 300 ml de éter de metila de *terc*-butila morno. Após esfriar para temperatura ambiente, o precipitado foi colhido através de filtração, lavado com éter de
25 metila de *terc*-butila frio e secado a vácuo para dar 11,1 g (61%) do composto do título como um sólido esbranquiçado-sujo. O filtrado foi concentrado até secar. O resíduo foi triturado com 50 ml de éter de metila de *terc*-butila morno. Após esfriar para temperatura ambiente, o precipitado foi colhido através de filtração, lavado com éter de metila de *terc*-butila frio e secado a
30 vácuo para dar outros 3,5 g (19%) do composto do título como um sólido esbranquiçado-sujo.

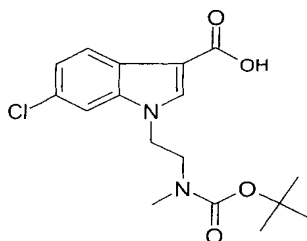
MS m/e (%): 387 (M-H⁺, 87).

B) ÉSTER DE *TERC*-BUTILA DE ÁCIDO {2-[6-CLORO-3-(2,2,2-TRIFLUORO-ACETIL)-INDOL-1-IL]-ETIL}-METIL-CARBÂMICO

A uma solução de 14,1 g (36,1 mmols) de éster de *terc*-butila de ácido {2-[6-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-indol-1-il]-etil}-carbâmico em 360 ml de tetraidrofurano seco foram lentamente adicionados 44 ml (40 mmols) de uma solução a 0,91 M de hexametildisilazida de potássio em tetraidrofurano a -78°C. Após agitar por 20 min foram adicionados 2,5 ml (40 mmols) de iodometano a -78°C. Agitação foi continuada por 15 min a -78°C. O banho refrescante foi removido e a mistura foi agitada para outras 3 h em temperatura ambiente. Extinção com água foi seguida por evaporação do solvente em um evaporador rotativo. O resíduo foi diluído com uma mistura de 200 ml de água e 100 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. Após extração com três porções de 250 ml de éter de metila de *terc*-butila, os extratos orgânicos combinados foram lavados com 200 ml de uma solução aquosa esfriada em gelo a 0,2 M de ácido clorídrico e 100 ml de salmoura, secados em sulfato de sódio e concentrados a vácuo para dar 14,9 g do produto bruto como um óleo marrom.

MS m/e (%): 349 ((M-C₄H₈)+H⁺, 100).

C) ÁCIDO 1-[2-(*TERC*-BUTOXICARBONIL-METIL-AMINO)-ETIL]-6-CLORO-1H-INDOL-3-CARBOXÍLICO



A uma solução de 15,4 g (38,0 mmols) de éster de *terc*-butila de ácido {2-[6-cloro-3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-indol-1-il]-etil}-metil-carbâmico bruto em 380 ml de N,N-dimetilformamida foram lentamente adicionados 11,0 g (228 mmols) de hidreto de sódio (50%, dispersão em óleo) seguido por 3,40 ml (190 mmols) de água a 15-22°C. Após agitar por 1 h em temperatura ambiente 500 ml de água foram adicionados lentamente. A mistura foi lavada com duas porções de 300 ml de éter de metila de *terc*-butila. As camadas

orgânicas combinadas foram extraídas com 300 ml de uma solução aquosa a 0,5 M de hidróxido de sódio. As camadas aquosas combinadas foram acidificadas para pH 2 com uma solução aquosa esfriada em gelo a 4 M de ácido clorídrico a 0-5°C e extraídas com duas porções de 400 ml de acetato de etila. Os extratos orgânicos foram secados em sulfato de sódio e concentrados a vácuo para dar 11,3 g (84,3%) do composto do título como um sólido de amarelo claro.

MS m/e (%): 351 (M-H⁺, 100).

EXEMPLOS

10 ACOPLAMENTO DE AMIDA:

PROCEDIMENTO GERAL I:

A uma solução agitada de um derivado de ácido indol-3-carboxílico (1 mmol) em 10 ml de CH₂Cl₂ são adicionados (1,3 mmol) EDC, (1,3 mmol) HOBt, (1,3 mmol) trietilamina e (1 mmol) do derivado de amina. A mistura é agitada durante a noite em TA e depois vertida em água e extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas são secadas em Na₂SO₄ e concentradas a vácuo. Cromatografia instantânea ou HPLC preparativa fornece um derivado de amida da fórmula (I).

PROCEDIMENTO GERAL II:

A uma solução de um derivado de ácido indol-3-carboxílico (0,13 mmol), N-etil di-isopropil amina (0,14 mmol) e TBTU ou HATU (0,14 mmol) em 2 ml de N,N-dimetilformamida seca é adicionado o derivado de amina (0,14 mmol) em TA. A mistura de reação é extinguida com 0,5 M de hidróxido de sódio aquoso (20 ml) após 2 h e extraída com acetato de etila (2 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água (2 x 30 ml) e salmoura (1 x 30 ml), secadas em sulfato de sódio e concentradas até secar. Cromatografia instantânea ou HPLC preparativa fornece um derivado de amida da fórmula (I).

INDOL-N-ALQUILAÇÃO:

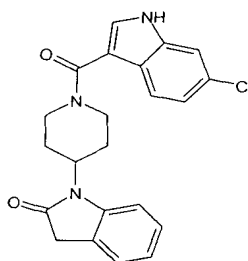
30 PROCEDIMENTO GERAL III:

A uma solução agitada de um indol da fórmula (I-1) em que R¹ é H em DMF são adicionados 2,1 eq. NaH (60% em óleo). A mistura é agitada

- em TA por 30 min e depois o reagente eletrofílico R^1-Z (1,1 eq.) é adicionado. A mistura é agitada um adicional de 14 horas a 60°C e depois vertida em água e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são secadas em Na_2SO_4 e concentradas a vácuo. Purificação por HPLC preparativa fornece os compostos da fórmula (I) com R^1 diferente de H.

EXEMPLO 1

1-[1-(6-CLORO-1H-INDOL-3-CARBONIL)-PIPERIDIN-4-IL]-1,3-DI-HIDRO-INDOL-2-ONA

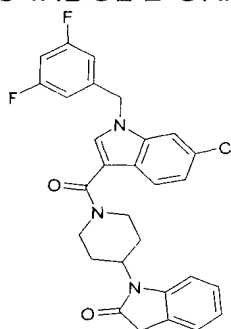


Acoplamento de amida de acordo com o procedimento geral I:

- 10 - Amina: 1-Piperidin-4-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona,
 - Ácido: Ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico,
 ES-MS m/e (%): 393,9 ($M+H^+$).

EXEMPLO 2

- 1-{1-[6-CLORO-1-(3,5-DIFLUORO-BENZIL)-1H-INDOL-3-CARBONIL]-PIPERIDIN-4-IL}-1,3-DI-HIDRO-INDOL-2-ONA



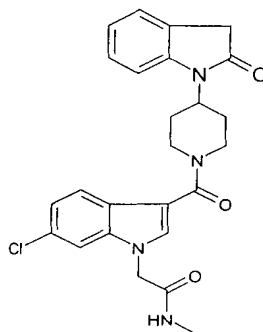
- A uma suspensão de 0,10 g (0,31 mmol) de ácido 6-cloro-1-(3,5-difluoro-benzil)-1H-indol-3-carboxílico e uma gota de DMF em 2 ml diclorometano foi adicionado a gotas a 0°C 0,032 ml (0,37 mmol) cloreto de oxalila. A mistura foi deixada aquecer-se para temperatura ambiente, agitada por 1 h e subsequentemente adicionada a gotas a uma solução de 74 mg (0,34

- mmol) 1-piperidin-4-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona e 63 mg (0,62 mmol) de trietilamina em 1 ml de diclorometano em temperatura ambiente. Após agitar durante noite, a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea para dar 78 mg (48%) do composto do
- 5 título como um sólido de amarelo claro.

ES-MS m/e (%): 521 ($M+H^+$).

EXEMPLO 3

2-{6-CLORO-3-[4-(2-OXO-2,3-DI-HIDRO-INDOL-1-IL)-PIPERIDINA-1-CARBONIL]-INDOL-1-IL}-N-METIL-ACETAMIDA

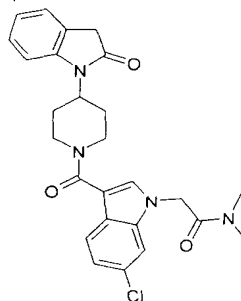


- 10 Acoplamento de amida de acordo com o procedimento geral II:

- Amina: 1-Piperidin-4-il-1,3-di-hidro-2H-indol-2-ona,
 - Ácido: ácido 6-cloro-1-metilcarbamoilmetil-1H-indol-3-carboxílico,
- ES-MS m/e (%): 465 ($M+H^+$, 100).

EXEMPLO 4

- 15 2-(6-CLORO-3-{[4-(2-OXO-2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-1-IL)PIPERIDIN-1-IL]CARBONIL}-1H-INDOL-1-IL)-N,N-DIMETILACETAMIDA

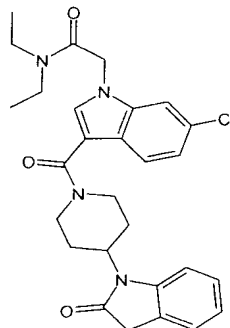


Acoplamento de amida de acordo com o procedimento geral I:

- Amina: 1-Piperidin-4-il-1,3-di-hidro-indol-2-ona (CAS: 16223-25-9),
 - Ácido: ácido 6-cloro-1-dimetilcarbamoilmetil-1H-indol-3-carboxílico,
- 20 ES-MS m/e (%) :479,2 ($M+H^+$).

EXEMPLO 5

2-{6-CLORO-3-[4-(2-OXO-2,3-DI-HIDRO-INDOL-1-IL)-PIPERIDINA-1-CARBONIL]-INDOL-1-IL}-N,N-DIETIL-ACETAMIDA

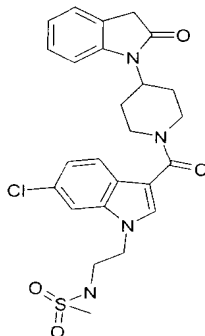


Uma solução de 1-[1-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-di-hidroindol-2-ona (1 eq) em DMF seco foi tratada com NaH (1,1 eq) em TA por 15 min e depois uma solução de 2-cloro-N,N-dietil-acetamida (3,3 eq) e trietilamina (3,3 eq) em três porções e a mistura aquecida para 60°C por 6 h. Concentração e purificação através de prep HPLC deram o composto do título.

ES-MS m/e (%): 507,5 (M+H⁺).

EXEMPLO 6

N-[2-(6-CLORO-3-{[4-(2-OXO-2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-1-IL)PIPERIDIN-1-IL]CARBONIL}-1H-INDOL-1-IL)ETIL]METANOSSULFONAMIDA



A) 1-{1-[1-(2-AMINO-ETIL)-6-CLORO-1H-INDOL-3-CARBONIL]-PIPERIDIN-4-IL}-1,3-DI-HIDRO-INDOL-2-ONA

Uma solução de 1-[1-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-indol-2-ona (1 eq) em DMF seco foi tratada com NaH (1,1 eq) a 0°C por 60 min e depois uma solução de éster de terc-butila de ácido 2,2-dioxo-2λ6-[1,2,3]oxatiazolidino-3-carboxílico (1,1 eq) e trietilamina (1,1 eq)

em DMF seco foi adicionada e a mistura agitada em TA por 2 h. Após concentração a mistura foi tratada com 4 M de HCl em dioxano (5 eq) a 50°C por 1 h, evaporada até secar e dividida entre acetato de etila e 1 N de NaHCO₃. A camada orgânica foi lavada com salmoura, separada, evaporada e cromatografada do produto bruto em sílica-gel (CH₂Cl₂-MeOH) para dar o composto do título.

ES-MS m/e (%): 437,0 (M+H⁺).

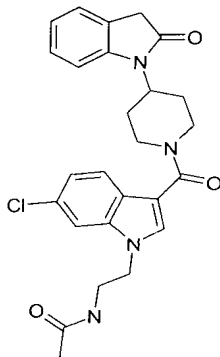
B) N-[2-(6-CLORO-3-{[4-(2-OXO-2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-1-IL)PIPERIDIN-1-IL]CARBONIL}-1H-INDOL-1-IL)ETIL]METANOSSULFONAMIDA

10 Uma solução de 1-{1-[1-(2-amino-etil)-6-cloro-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1,3-di-hidro-indol-2-ona (1 eq) em CH₂Cl₂ seco foi tratada com cloreto de metanossulfonila (1,1 eq) e trietilamina em TA por 15 h. Extinção com H₂O e extração em CH₂Cl₂ seguido por concentração e purificação por HPLC prep. deram o composto do título.

15 ES-MS m/e (%) :515,2 (M+H⁺).

EXEMPLO 7

N-[2-(6-CLORO-3-{[4-(2-OXO-2,3-DI-HIDRO-1H-INDOL-1-IL)PIPERIDIN-1-IL]CARBONIL}-1H-INDOL-1-IL)ETIL]ACETAMIDA

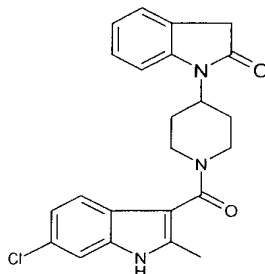


20 Uma solução de 1-{1-[1-(2-amino-etil)-6-cloro-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1,3-di-hidro-indol-2-ona (1 eq) em CH₂Cl₂ seco foi tratada com cloreto de acetila (1,1 eq) e trietilamina em TA por 15 h. Extinção com H₂O e extração em CH₂Cl₂ seguido por concentração e purificação por HPLC prep deram o composto do título.

ES-MS m/e (%) :479,2 (M+H⁺).

EXEMPLO 8

1-[1-(6-CLORO-2-METIL-1H-INDOL-3-CARBONIL)-PIPERIDIN-4-IL]-1,3-DI-HIDRO-INDOL-2-ONA

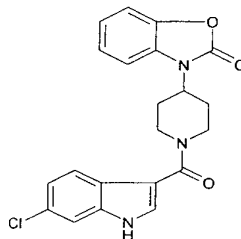


Acoplamento de amida de acordo com o procedimento geral II:

- 5 - Amina: 1-Piperidin-4-il-1,3-di-hidro-2H-indol-2-ona,
 - Ácido: Ácido 6-cloro-2-metil-1H-indol-3-carboxílico,
 ES-MS m/e (%): 406 (M-H⁺, 100).

EXEMPLO 9

3-[1-(6-CLORO-1H-INDOL-3-CARBONIL)-PIPERIDIN-4-IL]-3H-BENZO-
 10 OXAZOL-2-ONA

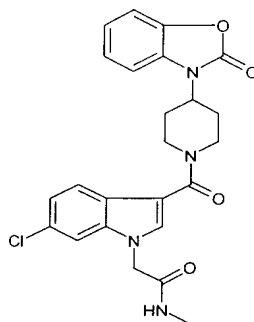


Acoplamento de amida de acordo com o procedimento geral II:

- Amina: 3-Piperidin-4-il-3H-benzo-oxazol-2-ona (preparação descrita em WO 95/28397),
 - Ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico,
 15 ES-MS m/e (%): 394 (M-H⁺, 100).

EXEMPLO 10

2-{6-CLORO-3-[4-(2-OXO-BENZO-OXAZOL-3-IL)-PIPERIDINA-1-CARBONIL]-INDOL-1-IL}-N-METIL-ACETAMIDA



Acoplamento de amida de acordo com o procedimento geral II:

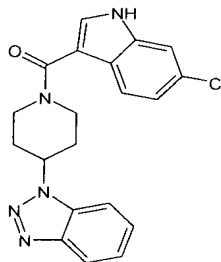
- Amina: 3-Piperidin-4-il-3H-benzo-oxazol-2-ona (preparação descrita em WO 95/28397),

- Ácido: ácido 6-cloro-1-metilcarbamoilmetil-1H-indol-3-carboxílico,

5 ES-MS m/e (%): 467 (M+H⁺, 100).

EXEMPLO 11

1-[1-(6-CLORO-1H-INDOL-3-CARBONIL)-PIPERIDIN-4-IL]-1,3-DI-HIDRO-INDOL-2-ONA



Acoplamento de amida de acordo com o procedimento geral I:

10 - Amina: (4-Benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-(6-cloro-1H-indol-3-il)-metanona,

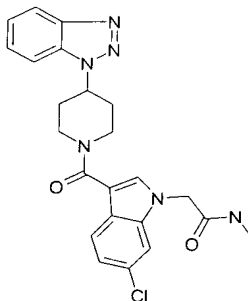
- Ácido: ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico,

ES-MS m/e (%): 380,4 (M+H⁺).

EXEMPLO 12

2-(3-{[4-(1H-BENZOTRIAZOL-1-IL)PIPERIDIN-1-IL]CARBONIL}-6-CLORO-

15 1H-INDOL-1-IL)-N-METILACETAMIDA

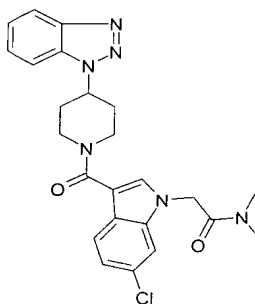


Acoplamento de amida de acordo com o procedimento geral I:

- Amina: 1-[1-(6-Cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-indol-2-ona,
 - Ácido: ácido de ácido 6-cloro-1-metilcarbamoilmetil-1H-indol-3-carboxílico,
- 5 ES-MS m/e (%) :451,2 (M+H⁺).

EXEMPLO 13

2-(3-{[4-(1H-BENZOTRIAZOL-1-IL)PIPERIDIN-1-IL]CARBONIL}-6-CLORO-1H-INDOL-1-IL)-N,N-DIMETILACETAMIDA



Acoplamento de amida de acordo com o procedimento geral I:

- 10 - Amina: 1-Piperidin-4-il-1H-benzotriazol,
 - Ácido: ácido 6-cloro-1-dimetilcarbamoilmetil-1H-indol-3-carboxílico,
- ES-MS m/e (%) :465,1 (M+H⁺).

EXEMPLO 14

CLORIDRATO DE 1-{1-[6-CLORO-1-(2-METILAMINO-ETIL)-1H-INDOL-3-CARBONIL]-PIPERIDIN-4-IL}-1,3-DI-HIDRO-INDOL-2-ONA

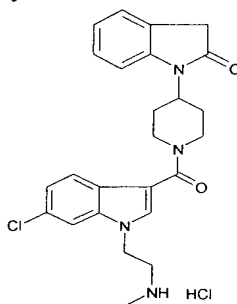
15 A) ÉSTER DE *TERC*-BUTILA DE ÁCIDO (2-{6-CLORO-3-[4-(2-OXO-2,3-DI-HIDRO-INDOL-1-IL)-PIPERIDINA-1-CARBONIL]-INDOL-1-IL}-ETIL)-METIL-CARBÂMICO

20 A uma solução de 0,20 g (0,57 mmol) de ácido 1-[2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-6-cloro-1H-indol-3-carboxílico, 0,11 ml (0,63

mmol) de N,N-di-isopropiletilamina e 2 gotas de N,N-dimetilformamida em 4 ml de diclorometano foi adicionado 0,060 ml (0,74 mmol) de cloreto de oxalila a 0-5°C. Após adição concluída, a mistura de reação foi deixada aquecer-se para temperatura ambiente e agitada por 3 h. Uma solução de 0,15 g (0,68 mmol) de 1,3-di-hidro-1-(piperidin-4-il)-(2H)-indol-2-ona e 0,11 ml (0,63 mmol) de N,N-di-isopropiletilamina em 2 ml diclorometano foi adicionada. Após agitar por 15 min em temperatura ambiente sílica-gel foi adicionado à mistura de reação e o solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi transferido para uma coluna de sílica-gel. Elução deu 0,26 g (82%) do composto do título como um sólido esbranquiçado-sujo.

ES-MS m/e (%): 551 (M+H⁺, 39).

B) CLORIDRATO DE 1-{1-[6-CLORO-1-(2-METILAMINO-ETIL)-1H-INDOL-3-CARBONIL]-PIPERIDIN-4-IL}-1,3-DI-HIDRO-INDOL-2-ONA

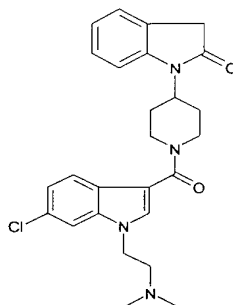


Uma solução de 0,25 g (0,45 mmol) de éster de *tert*-butila de ácido (2-{6-cloro-3-[4-(2-oxo-2,3-di-hidro-indol-1-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-etil)-metil-carbâmico em 3,6 ml (4,5 mmols) de uma solução a 1,25 M de ácido clorídrico em metanol foi agitada por 20 min a 50°C. A mistura de reação foi concentrada até secar para dar 0,21 g do composto do título como um sólido esbranquiçado-sujo.

ES-MS m/e (%): 451 (M+H⁺, 100).

EXEMPLO 15

1-{1-[6-CLORO-1-(2-DIMETILAMINO-ETIL)-1H-INDOL-3-CARBONIL]-PIPERIDIN-4-IL}-1,3-DI-HIDRO-INDOL-2-ONA

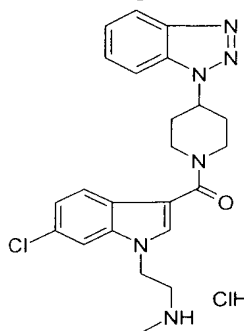


Uma suspensão de 0,40 g (1,0 mmol) de 1-[1-(6-cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-indol-2-ona, 0,16 g (1,1 mmol) de cloridrato de 1-cloro-2-dimetilaminoetano e 0,69 g (2,1 mmol) de carbonato de cézio em 10 ml de acetonitrila foi aquecida para 50°C durante a noite. Após esfriar para temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com uma solução aquosa a 0,5 M de hidróxido de sódio e extraída com três porções de acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados em sulfato de sódio e concentrados a vácuo. Cromatografia instantânea deu 0,18 g (39%) do composto do título.

ES-MS m/e (%): 466 (M+H⁺, 100).

EXEMPLO 16

CLORIDRATO DE (4-BENZOTRIAZOL-1-IL-PIPERIDIN-1-IL)-[6-CLORO-1-(2-METILAMINO-ETIL)-1H-INDOL-3-IL]-METANONA

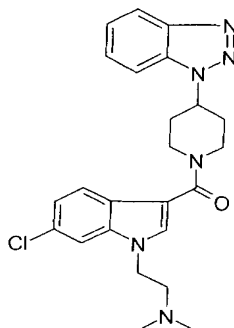


O composto do título foi preparado de acordo com os procedimentos descritos para a preparação de um cloridrato usando cloridrato de 1-(4-piperidil)-1H-1,2,3-benzotriazol em vez de 1,3-di-hidro-1-(piperidin-4-il)-(2H)-indol-2-ona e um total de 3,2 equivalentes molares de N,N-diisopropiletilamina em vez de 2,2 equivalentes molares na etapa a).

ES-MS m/e (%): 437 (M+H⁺, 100).

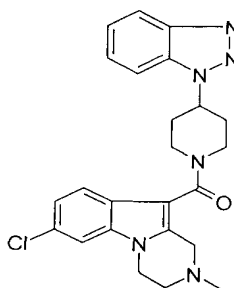
EXEMPLO 17

(4-BENZOTRIAZOL-1-IL-PIPERIDIN-1-IL)-[6-CLORO-1-(2-DIMETILAMINO-ETIL)-1*H*-INDOL-3-IL]-METANONA



EXEMPLO 18

5 (4-BENZOTRIAZOL-1-IL-PIPERIDIN-1-IL)-(7-CLORO-2-METIL-1,2,3,4-TETRA-HIDRO-PIRAZINO[1,2-*a*]INDOL-10-IL)-METANONA

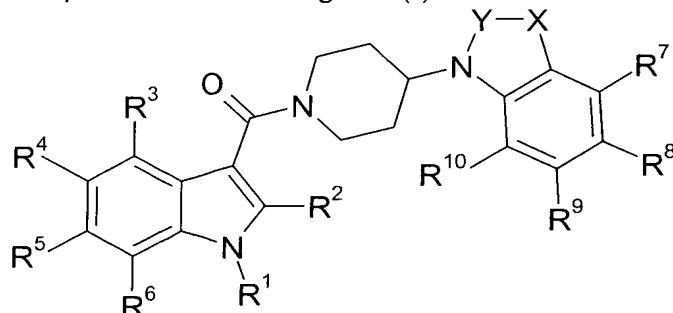


Uma mistura de 0,20 g (0,41 mmol) cloridrato de (4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-[6-cloro-1-(2-metilamino-etil)-1*H*-indol-3-il]-metanona, 0,057 ml (0,41 mmol) de trietilamina e 0,10 g (3,3 mmols) de paraformaldeído em 4 ml de metanol foi aquecida a refluxo por 7 h. Após esfriar para 0°C 0, foi adicionado 0,52 g (0,82 mmol) de cianoboro-hidreto de sódio. O banho refrescante foi removido e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 16 h. Extinção com solução a 1 M de hidróxido de sódio aquosa foi seguida por extração com duas porções de acetato de etila. Os extra-
 10 tos orgânicos combinados foram secados em sulfato de sódio e concentrados a vácuo. Cromatografia instantânea deu 0,040 g (22%) de (4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-[6-cloro-1-(2-dimetilamino-etil)-1*H*-indol-3-il]-metanona como um sólido esbranquiçado (ES-MS m/e (%): 451 (M+H⁺, 100)) e 0,11 g (60%) (4-benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-(7-cloro-2-metil-
 15 1,2,3,4-tetra-hidro-pirazino[1,2-*a*]indol-10-il)-metanona como um sólido es-
 20

branquiado (ES-MS m/e (%): 449 ($M+H^+$, 100)).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula geral (I)



em que

X é CH₂, e Y é C=O, ou

5

X é O, e Y é C=O, ou

X-Y é N=N;

R¹ é

H,

C₁₋₁₂-alquila opcionalmente substituída com CN, ou OH,

C₁₋₆-haloalquila,

10

C₂₋₁₂-alquenila,

-(CRⁱRⁱⁱ)_m-R^a,

em que Rⁱ e Rⁱⁱ são independentemente um do outro H, metila,

ou etila;

em que m é de 0 a 4;

15

em que R^a é

fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros, que são opcionalmente substituídas com um ou mais A,

-NR^bR^c, em que R^b e R^c são cada independentemente

20

hidrogênio,

hidróxi,

C₁₋₆-alquila,

-S(O)₂-C₁₋₆-alquila, ou

-C(O)-C₁₋₆-alquila,

25

-(CRⁱⁱⁱR^{iv})_n-C(O)R^d,

em que Rⁱⁱⁱ e R^{iv} são independentemente um do outro H, metila,

ou etila;

em que n é de 0 a 4;

em que R^d é

C_{1-6} -alcóxi,

5 $-NR^eR^f$, em que R^e e R^f são cada independentemente hidrogênio,

C_{1-6} -alquila, ou

$-(C_{2-6}\text{-alquileno})NR^gR^h$; em que R^g e R^h são cada independentemente hidrogênio, C_{1-6} -alquila, ou $-C(O)O-C_{1-6}$ -alquila, fenila, heteroarila de 10 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros, que são opcionalmente substituídas com um ou mais A,

$-S(O)_2$ -fenila, em que fenila é opcionalmente substituída com um ou mais halo, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{1-6} -haloalcóxi, nitro, hidróxi ou ciano;

15 $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila,
 $-S(O)_2N(C_{1-6}\text{-alquila})_2$,
 $-S(O)_2NH(C_{1-6}\text{-alquila})$;

A é halo, C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -hidroxialquila, C_{1-6} -cianoalquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{1-6} -haloalcóxi, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ -alquila, nitro, hidróxi, 20 ciano, $-(C_{1-6}\text{-alquileno})-O-C_{1-6}$ -alquila, $-(C_{1-6}\text{-alquileno})-O-C_{1-6}$ -haloalquila, $-(C_{1-6}\text{-alquileno})-OR'''$, $-C(O)OC_{1-6}$ -alquila, $-C(O)C_{1-6}$ -alquila, $-C(O)OR'''$, $-C(O)R'''$, $-C(O)NR'R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'C(O)-C_{1-6}$ -alquila, $-(CH_2)_x-NR'S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, $-(CH_2)_x-C_{3-6}$ -cicloalquila, $-(CH_2)_x-R'''$,

em que x é de 0 a 4,

25 R' e R'' são cada independentemente H ou C_{1-6} -alquila, ou

R' e R'' juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados de N, O ou S, e

R''' é fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, opcionalmente substituídas com um, dois, ou três halo, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -alquila, ou C_{1-6} -alcóxi,

30 R^2 é hidrogênio,

- C_{1-6} -alquila,
 $-C(O)R^n$, em que R^n é
 C_{1-6} -alquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, opcio-
 nalmente substituídas com um, dois ou três C_{1-6} -alquila, $-C(O)O-C_{1-6}$ -alquila,
 5 ou $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila,
 NR^jR^k , em que R^j e R^k são cada independentemente
 hidrogênio,
 C_{1-6} -alquila,
 $-(C_{2-6}\text{-alquilenos})-NR^lR^m$; em que R^l e R^m são cada independen-
 10 temente
 hidrogênio, C_{1-6} -alquila, ou $-C(O)O-C_{1-6}$ -alquila; ou
 R^1 junto com R^2 formam uma metade de heterocicloalquila de 5 a 6 mem-
 bros fundida ao núcleo de indol, carregando um ou dois heteroátomos no
 anel selecionados de N, S ou O, e sendo opcionalmente substituídos por um
 15 ou mais A;
 R^3, R^4, R^5, R^6 são cada independentemente hidrogênio, halo, C_{1-6} -alquila,
 halo- C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi ou C_{1-6} -haloalcóxi;
 R^7, R^8, R^9, R^{10} são cada independentemente hidrogênio, halo, C_{1-6} -alquila,
 halo- C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi ou C_{1-6} -haloalcóxi;
 20 ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos,
 com a condição que os compostos com R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 e R^6 todos simul-
 taneamente sendo hidrogênio sejam excluídos.

2. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, em
 que
- 25 X é CH_2 , e Y é $C=O$, ou
 X é O, e Y é $C=O$, ou
 X-Y é $N=N$;
 R^1 é H,
 C_{1-12} -alquila opcionalmente substituída com CN, ou OH,
 30 C_{1-6} -haloalquila,
 C_{2-12} -alquenila,
 $-(CR^iR^{ii})_m-R^a$,

em que R^i e R^{ii} são independentemente um do outro H, metila, ou etila;

em que m é de 0 a 4;

em que R^a é

5 fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros, que são opcionalmente substituídas com um ou mais A,

$-NR^bR^c$, em que R^b e R^c são cada independentemente hidrogênio,

10 hidróxi,

C_{1-6} -alquila,

$-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, ou

$-C(O)-C_{1-6}$ -alquila,

15 $-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$, em que R^{iii} e R^{iv} são independentemente um do outro H, metila, ou etila;

em que n é de 0 a 4;

em que R^d é

C_{1-6} -alcóxi,

20 $-NR^eR^f$, em que R^e e R^f são cada independentemente hidrogênio,

C_{1-6} -alquila, ou

$-(C_{2-6}\text{-alquileno})NR^gR^h$; em que R^g e R^h são cada independentemente hidrogênio, C_{1-6} -alquila, ou $-C(O)O-C_{1-6}$ -alquila,

25 fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros,

que são opcionalmente substituídas com um ou mais A,

$-S(O)_2$ -fenila, em que fenila é opcionalmente substituída com um ou mais halo,

30 C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{1-6} -haloalcóxi, nitro, hidróxi ou ciano;

$-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila,

$-S(O)_2N(C_{1-6}\text{-alquila})_2$,

-S(O)₂NH(C₁₋₆-alquila);

A é halo, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-hidroxialquila, C₁₋₆-cianoalquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-haloalcóxi, -S(O)₀₋₂C₁₋₆-alquila, nitro, hidróxi, ciano, -(C₁₋₆-alquileno)-O-C₁₋₆-alquila, -(C₁₋₆-alquileno)-O-C₁₋₆-haloalquila, -
 5 (C₁₋₆-alquileno)-OR^{'''}, -C(O)OC₁₋₆-alquila, -C(O)C₁₋₆-alquila, -C(O)OR^{'''}, -C(O)R^{'''}, -C(O)NR'R'', -S(O)₂NR'R'', -(CH₂)_x-NR'R'', -(CH₂)_x-NR'C(O)-C₁₋₆-alquila, -(CH₂)_x-NR'S(O)₂-C₁₋₆-alquila, -(CH₂)_x-C₃₋₆-cicloalquila, -(CH₂)_x-R^{'''},

em que x é de 0 a 4,

R' e R'' são cada independentemente H ou C₁₋₆-alquila, ou

10 R' e R'' juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados de N, O ou S, e

R^{'''} é fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, opcionalmente substituídas com um, dois, ou três halo, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-alquila, ou C₁₋₆-alcóxi,
 15

R² é hidrogênio,

C₁₋₆-alquila,

-C(O)Rⁿ, em que Rⁿ é

20 C₁₋₆-alquila, heterocicloalquila de 3 a 7 membros, opcionalmente substituída com um, dois ou três C₁₋₆-alquila, -C(O)O-C₁₋₆-alquila, ou -S(O)₂-C₁₋₆-alquila,

NR^jR^k, em que R^j e R^k são cada independentemente

hidrogênio,

C₁₋₆-alquila,

25 -(C₂₋₆-alquileno)-NR^lR^m; em que R^l e R^m são cada independentemente

hidrogênio, C₁₋₆-alquila, ou -C(O)O-C₁₋₆-alquila;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ são cada independentemente hidrogênio, halo, C₁₋₆-alquila, halo-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi ou C₁₋₆-haloalcóxi;

30 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ são cada independentemente hidrogênio, halo, C₁₋₆-alquila, halo-C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-alcóxi ou C₁₋₆-haloalcóxi;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos,

com a condição que os compostos com R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 todos simultaneamente sendo hidrogênio sejam excluídos.

3. Composto da fórmula geral (I) de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que

5 R^1 é H,
 C_{2-6} -alquila opcionalmente substituída com CN, ou OH,
 C_{1-6} -haloalquila,
 $-(CR^iR^{ii})_m-R^a$,
 em que R^i e R^{ii} são independentemente um do outro H, metila,

10 ou etila;

em que m é de 0 a 4;

em que R^a é

fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7
 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros,

15 que são opcionalmente substituídas com um ou mais A,

$-NR^bR^c$, em que R^b e R^c são cada independentemente
 hidrogênio, C_{1-6} -alquila, $-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, ou $-C(O)-C_{1-6}$ -
 alquila,

$-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$,

20 em que R^{iii} e R^{iv} são independentemente um do outro H, metila,
 ou etila;

em que n é de 0 a 4;

em que R^d é

C_{1-6} -alcóxi,

25 $-NR^eR^f$, em que R^e e R^f são cada independentemente
 hidrogênio,

C_{1-6} -alquila, ou

$-(C_{2-6}$ -alquileno) NR^gR^h ; em que R^g e R^h são cada independen-
 temente hidrogênio, C_{1-6} -alquila, ou $-C(O)O-C_{1-6}$ -alquila,

30 fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7
 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros, que são opcionalmente substi-
 tuídas com um ou mais A,

-S(O)₂-C₁₋₆-alquila,
 -S(O)₂N(C₁₋₆-alquila)₂,
 -S(O)₂NH(C₁₋₆-alquila);

A é halo, C₁₋₆-alquila, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-hidroxialquila, C₁₋₆-
 5 cianoalquila, C₁₋₆-alcóxi, C₁₋₆-haloalcóxi, -S(O)₀₋₂C₁₋₆-alquila, nitro, hidróxi,
 ciano, -(C₁₋₆-alquileno)-O-C₁₋₆-alquila, -(C₁₋₆-alquileno)-O-C₁₋₆-haloalquila, -
 (C₁₋₆-alquileno)-OR^{'''}, -C(O)OC₁₋₆-alquila, -C(O)C₁₋₆-alquila, -C(O)OR^{'''}, -
 C(O)R^{'''}, -C(O)NR'R'', -S(O)₂NR'R'', -(CH₂)_x-NR'R'', -(CH₂)_x-NR'C(O)-C₁₋₆-
 alquila, -(CH₂)_x-NR'S(O)₂-C₁₋₆-alquila, -(CH₂)_x-C₃₋₆-cicloalquila, -(CH₂)_x-R^{'''},

10 em que x é de 0 a 4,

R' e R'' são cada independentemente H ou C₁₋₆-alquila, ou

R' e R'' juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados for-
 mam um heterociclo de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois hete-
 roátomos selecionados de N, O ou S, e

15 R^{'''} é fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, opcionalmente
 substituídas com um, dois, ou três halo, C₁₋₆-haloalquila, C₁₋₆-alquila, ou C₁₋₆-
 alcóxi.

4. Composto da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das
 reivindicações 1 a 3, em que

20 R¹ é H,

C₂₋₆-alquila opcionalmente substituída com CN, ou OH,

C₁₋₆-haloalquila,

-(CRⁱRⁱⁱ)_m-R^a,

em que Rⁱ e Rⁱⁱ são independentemente um do outro H, metila,

25 ou etila;

em que m é de 1 a 4;

em que R^a é

fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7
 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros, que são opcionalmente substi-
 30 tuídas com um ou mais A,

-NR^bR^c, em que R^b e R^c são cada independentemente

hidrogênio, C₁₋₆-alquila, -S(O)₂-C₁₋₆-alquila, ou -C(O)-C₁₋₆-alquila,

$-(CR^{iii}R^{iv})_n-C(O)R^d$, em que R^{iii} e R^{iv} são independentemente um do outro H, metila, ou etila;

em que n é de 0 a 4;

em que R^d é

5

C_{1-6} -alcóxi,

$-NR^eR^f$, em que R^e e R^f são cada independentemente hidrogênio,

C_{1-6} -alquila, ou

10 $-(C_{2-6}$ -alquileno) NR^gR^h ; em que R^g e R^h são cada independentemente hidrogênio, C_{1-6} -alquila, ou $-C(O)O-C_{1-6}$ -alquila, fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, heterocicloalquila de 3 a 7 membros ou cicloalquila de 3 a 7 membros, que são opcionalmente substituídas com um ou mais A,

$-S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila,

$-S(O)_2N(C_{1-6}$ -alquila) $_2$,

15

$-S(O)_2NH(C_{1-6}$ -alquila);

A é halo, C_{1-6} -alquila, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -hidroxialquila, C_{1-6} -cianoalquila, C_{1-6} -alcóxi, C_{1-6} -haloalcóxi, $-S(O)_{0-2}C_{1-6}$ -alquila, nitro, ciano, $-(C_{1-6}$ -alquileno)- $O-C_{1-6}$ -alquila, $-(C_{1-6}$ -alquileno)- OR''' , $-C(O)OC_{1-6}$ -alquila, $-C(O)NR'R''$, $-S(O)_2NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'R''$, $-(CH_2)_x-NR'C(O)-C_{1-6}$ -alquila, $-(CH_2)_x-NR'S(O)_2-C_{1-6}$ -alquila, $-(CH_2)_x-C_{3-6}$ -cicloalquila, $-(CH_2)_x-R'''$,
20 em que x é de 0 a 4,

R' e R'' são cada independentemente H ou C_{1-6} -alquila, ou

R' e R'' juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados de N, O ou S, e
25

R''' é fenila opcionalmente substituída com um, dois, ou três halo, C_{1-6} -haloalquila, C_{1-6} -alquila, ou C_{1-6} -alcóxi.

5. Composto da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que R^2 é hidrogênio ou C_{1-6} -alquila.

30

6. Composto da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que R^3 e R^6 são hidrogênio.

7. Composto da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 6, em que

quando X for CH₂, então Y é C=O, e que é selecionado do grupo que consiste em:

- 1-[1-(6-Cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-indol-2-ona,
- 5 1-{1-[6-Cloro-1-(3,5-difluoro-benzil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1,3-di-hidro-indol-2-ona,
- 2-{6-Cloro-3-[4-(2-oxo-2,3-di-hidro-indol-1-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-N-metil-acetamida,
- 2-(6-Cloro-3-{[4-(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-1H-
- 10 indol-1-il)-N,N-dimetilacetamida,
- 2-{6-Cloro-3-[4-(2-oxo-2,3-di-hidro-indol-1-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-N,N-dietil-acetamida,
- N-[2-(6-Cloro-3-{[4-(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-1H-indol-1-il)etil]metanossulfonamida,
- 15 N-[2-(6-Cloro-3-{[4-(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-1H-indol-1-il)etil]acetamida,
- 1-[1-(6-Cloro-2-metil-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-indol-2-ona,
- Cloridrato de 1-{1-[6-Cloro-1-(2-metilamino-etil)-1H-indol-3-carbonil]-
- 20 piperidin-4-il}-1,3-di-hidro-indol-2-ona, ou
- 1-{1-[6-Cloro-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-carbonil]-piperidin-4-il}-1,3-di-hidro-indol-2-ona.

8. Composto da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que

- 25 quando X for O, então Y é C=O, e que é selecionado do grupo que consiste em:

3-[1-(6-Cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-3H-benzo-oxazol-2-ona, e
2-{6-Cloro-3-[4-(2-oxo-benzo-oxazol-3-il)-piperidina-1-carbonil]-indol-1-il}-N-metil-acetamida.

- 30 9. Composto da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que

X-Y é N=N, e em que o dito composto é selecionado do grupo

que consiste em:

1-[1-(6-Cloro-1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-il]-1,3-di-hidro-indol-2-ona,
2-(3-{[4-(1H-Benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-6-cloro-1H-indol-1-il)-N-
metilacetamida,

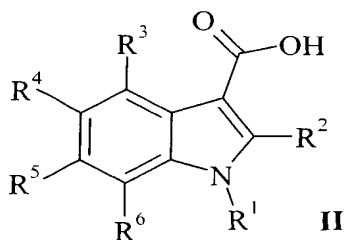
- 5 2-(3-{[4-(1H-Benzotriazol-1-il)piperidin-1-il]carbonil}-6-cloro-1H-indol-1-il)-
N,N-dimetilacetamida,

Cloridrato de (4-Benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-[6-cloro-1-(2-metilamino-etil)-
1H-indol-3-il]-metanona,

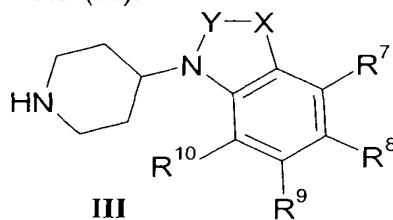
- (4-Benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-[6-cloro-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-
10 il]-metanona, ou

(4-Benzotriazol-1-il-piperidin-1-il)-(7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-
pirazino[1,2-a]indol-10-il)-metanona.

10. Processo para a preparação dos compostos da fórmula (I)
de acordo com a reivindicação 1, compreendendo a etapa de reagir um
15 composto da fórmula (II):

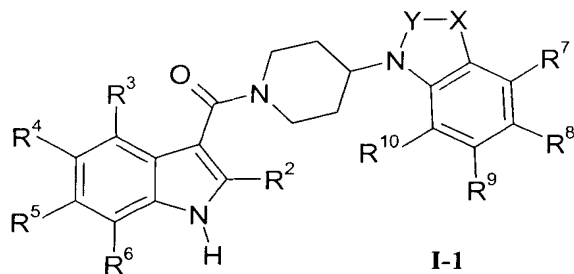


com um composto da fórmula (III):



para obter um composto da fórmula (I) em que X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶,
R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ são como definidos na reivindicação 1.

11. Processo para a preparação dos compostos da fórmula (I)
20 como definidos na reivindicação 1, compreendendo a etapa de reagir um
composto da fórmula (I-1):



com um eletrófilo da fórmula R^1-Z , em que Z é halogênio, para dar um composto da fórmula geral (I), em que R^1 a R^{10} , X e Y são como definidos na reivindicação 1 com a condição que R^1 não seja H.

12. Compostos da fórmula (I) obtenível por um processo de acordo com a reivindicações 10 ou 11.

13. Composto da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 para um uso na prevenção ou tratamento de dismenorrea, hipertensão, parada cardíaca crônica, secreção imprópria de vasopressina, cirrose hepática, síndrome nefrótica, distúrbio compulsivo-obsessivo, ansiedade e distúrbios depressivos.

14. Composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9.

15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, em que é útil contra dismenorrea, hipertensão, parada cardíaca crônica, secreção imprópria de vasopressina, cirrose hepática, síndrome nefrótica, distúrbio compulsivo-obsessivo, ansiedade e distúrbios depressivos.

16. Uso de um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9 para a preparação de um medicamento.

17. Uso de acordo com a reivindicação 16, em que o medicamento é útil contra dismenorrea, hipertensão, parada cardíaca crônica, secreção imprópria de vasopressina, cirrose hepática, síndrome nefrótica, distúrbio compulsivo-obsessivo, ansiedade e distúrbios depressivos.

18. Invenção como descrita acima.

RESUMO

Patente de Invenção: "INDÓIS".

A presente invenção refere-se aos novos derivados de indol-3-il-carbonil-piperidina-benzopirrolona, -benzoxazolona e -benzotriazol como antagonistas de receptor V1a, sua fabricação, composições farmacêuticas contendo os mesmos e seu uso como medicamentos. Os compostos ativos da presente invenção são úteis na prevenção e/ou tratamento de ansiedade e distúrbios depressivos e outras doenças. Em particular, a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral (I) em que X, Y e R¹ a R¹⁰ são como descritos no relatório descritivo.