

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2008.04.16**

(30) Prioridade(s): **2007.04.16 US 912049 P**
2007.07.13 US 949683 P

(43) Data de publicação do pedido: **2009.12.23**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.09.02**
231/2015

(73) Titular(es):

ABBVIE INC.
1 NORTH WAUKEGAN ROAD NORTH CHICAGO,
IL 60064 **US**

(72) Inventor(es):

MILAN BRUNCKO **US**
XIAOHONG SONG **US**
ZHI-FU TAO **US**
HONG DING **US**
STEVEN W. ELMORE **US**

(74) Mandatário:

FERNANDO ANTÓNIO FERREIRA MAGNO
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º 1200-195 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE ÍNDOLE NÃO SUBSTITUÍDOS NA POSIÇÃO 7 COMO INIBIDORES DE MCL-1**

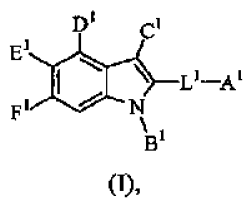
(57) Resumo:

SÃO DIVULGADOS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) QUE INIBEM A ATIVIDADE DA PROTEÍNA ANTIAPOPTÓTICA MCL-1, COMPOSIÇÕES QUE CONTÊM OS COMPOSTOS E MÉTODOS DE TRATAMENTO DE DOENÇAS QUE ENVOLVEM A PROTEÍNA MCL-1 SOBRE-EXPRESSA OU DESREGULADA.

RESUMO

"Derivados de índole não substituídos na posição 7 como inibidores de Mcl-1"

São divulgados compostos de fórmula (I) que inibem a atividade da proteína antiapoptótica Mcl-1, composições que contêm os compostos e métodos de tratamento de doenças que envolvem a proteína Mcl-1 sobre-expressa ou desregulada.



DESCRIÇÃO**"Derivados de índole não substituídos na posição 7 como inibidores de Mcl-1"**

CAMPO DA INVENÇÃO

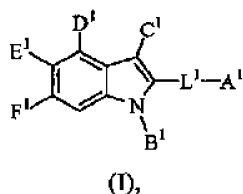
Esta invenção refere-se a compostos que inibem a atividade da proteína antiapoptótica Mcl-1, a composições que contêm os compostos e aos ditos compostos para utilização no tratamento de doenças que envolvem a proteína Mcl-1 sobre-expressa ou desregulada.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A proteína Mcl-1 está associada a uma série de doenças. Existe portanto uma necessidade nas técnicas terapêuticas de compostos que se liguem a e inibam a atividade da proteína Mcl-1.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Uma concretização desta divulgação refere-se, portanto, a compostos que inibem a atividade da proteína Mcl-1, os compostos tendo a Fórmula I,



e a seus sais terapeuticamente aceitáveis, em que

L¹ é uma ligação ou é alquileno, alcenileno ou alcinileno;

A¹ é C(O)OH, ou um seu bioisóstero, ou é C(O)OR¹, C(O)OR², C(O)OR³ ou C(O)OR⁴;

um, dois, três, quatro de cada de B¹, C¹, D¹, E¹ e F¹ são independentemente R¹, R², R³ ou R⁴, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, NH₂,

NHR^1 , $\text{N(R}^1)_2$, C(O)R^1 , C(O)NH_2 , C(O)NHR^1 , $\text{C(O)N(R}^1)_2$, NHC(O)R^1 ,
 $\text{NR}^1\text{C(O)R}^1$, NHSO_2R^1 , $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^1$, NHC(O)OR^1 , $\text{NR}^1\text{C(O)OR}^1$, SO_2NH_2 ,
 SO_2NHR^1 , $\text{SO}_2\text{N(R}^1)_2$, NHC(O)NH_2 , NHC(O)R^1 $\text{NHC(O)N(R}^1)_2$,
 $\text{NR}^1\text{C(O)N(R}^1)_2$, OR^2 , SR^2 , S(O)R^2 , SO_2R^2 , NH_2 , NHR^2 , $\text{N(R}^2)_2$, C(O)R^2 ,
 C(O)NH_2 , C(O)NHR^2 , $\text{C(O)N(R}^2)_2$, NHC(O)R^2 , $\text{NR}^2\text{C(O)R}^2$, NHSO_2R^2 ,
 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^2$, NHC(O)OR^2 , $\text{NR}^2\text{C(O)OR}^2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^2 , $\text{SO}_2\text{N(R}^2)_2$,
 NHC(O)NH_2 , NHC(O)R^2 $\text{NHC(O)N(R}^2)_2$, $\text{NR}^1\text{C(O)N(R}^2)_2$, OR^3 , SR^3 ,
 S(O)R^3 , SO_2R^3 , NH_2 , NHR^3 , $\text{N(R}^3)_2$, C(O)R^3 , C(O)NH_2 , C(O)NHR^3 ,
 $\text{C(O)N(R}^3)_2$, NHC(O)R^3 , $\text{NR}^2\text{C(O)R}^3$, NHSO_2R^3 , $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^3$, NHC(O)OR^3 ,
 $\text{NR}^3\text{C(O)OR}^3$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^3 , $\text{SO}_2\text{N(R}^3)_2$, NHC(O)NH_2 ,
 NHC(O)R^3 $\text{NHC(O)N(R}^3)_2$, $\text{NR}^1\text{C(O)N(R}^3)_2$, OR^4 , SR^4 , S(O)R^4 , SO_2R^4 ,
 NH_2 , NHR^4 , $\text{N(R}^4)_2$, C(O)R^4 , C(O)NH_2 , C(O)NHR^4 ,
 $\text{C(O)N(R}^4)_2$, NHC(O)R^4 , $\text{NR}^4\text{C(O)R}^4$, NHSO_2R^4 , $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$, NHC(O)OR^4 ,
 $\text{NR}^4\text{C(O)OR}^4$ SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $\text{SO}_2\text{N(R}^4)_2$, NHC(O)NH_2 , NHC(O)R^4 ,
 $\text{NHC(O)N(R}^4)_2$ ou $\text{NR}^1\text{C(O)N(R}^4)_2$, e os remanescentes são H, OH, CN,
F, Cl, Br ou I;

R^1 é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno,
heteroareno ou R^{1A} ; R^{1A} é cicloalcano, cicloalceno,
heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^2 é heteroarilo que é não fundido ou fundido com benzeno,
heteroareno ou R^{2A} ; R^{2A} é cicloalcano, cicloalceno,
heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^3 é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou
heterocicloalcenilo, cada um dos quais é não fundido ou fundido
com benzeno, heteroareno ou R^{3A} ; R^{3A} é cicloalcano, cicloalceno,
heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^4 é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não
substituído ou substituído com um, dois, três, quatro ou cinco
de, seleccionados independentemente, R^5 , OR^5 , SR^5 , S(O)R^5 ,
 SO_2R^5 , NH_2 , NHR^5 , $\text{N(R}^5)_2$, C(O)R^5 , C(O)NH_2 , C(O)NHR^5 , $\text{C(O)N(R}^5)_2$,
 NHC(O)R^5 , $\text{NR}^5\text{C(O)R}^5$, NHSO_2R^5 , $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$, NHC(O)OR^5 , $\text{NR}^5\text{C(O)OR}^5$,
 SO_2NH_2 , SO_2NHR^5 , $\text{SO}_2\text{N(R}^5)_2$, NHC(O)NH_2 , NHC(O)R^5 , $\text{NHC(O)N(R}^5)_2$,
 $\text{NR}^5\text{C(O)N(R}^5)_2$, OH, (O), C(O)OH, CN, CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br
ou I;

R^5 é R^6 , R^7 , R^8 ou R^9 ,

R^6 é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{6A} ; R^{6A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^7 é heteroarilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{7A} ; R^{7A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^8 é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo, cada um dos quais é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{8A} ; R^{8A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^9 é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com um, dois, três, quatro ou cinco de, seleccionados independentemente, R^{9A} , OR^{9A} , SR^{9A} , $S(O)R^{9A}$, SO_2R^{9A} , NH_2 , NHR^{9A} , $N(R^{9A})_2$, $C(O)R^{9A}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{9A}$, $C(O)N(R^{9A})_2$, $NHC(O)R^{9A}$, $NR^{9A}C(O)R^{9A}$, $NHSO_2R^{9A}$, $NR^{9A}SO_2R^{9A}$, $NHC(O)OR^{9A}$, $NR^{9A}C(O)OR^{9A}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{9A} , $SO_2N(R^{9A})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)R^{9A}$, $NHC(O)N(R^{9A})_2$, $NR^{9A}C(O)N(R^{9A})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, CN , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br ou I ;

R^{9A} é R^{9B} , R^{9C} ou R^{9D} ;

R^{9B} é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{9B2} ; R^{9B2} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^{9C} é heteroarilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{9C2} ; R^{9C2} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^{9D} é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo, cada um dos quais é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{9D2} ; R^{9D2} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

em que cada uma das porções cíclicas mencionadas acima é independentemente não substituída ou substituída com um ou dois ou três ou quatro ou cinco de, seleccionados independentemente, R^{10} , OR^{10} , OCH_2R^{10} , SR^{10} , $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10} , $C(O)R^{10}$, $CO(O)R^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $OC(O)OR^{10}$, NO_2 , NH_2 , NHR^{10} , $N(R^{10})_2$,

CH_2R^{10} , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{10}$, SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NHR}^{10}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$, CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{H}$, $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(\text{N})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{N})\text{NHR}^{10}$, $\text{C}(\text{N})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $=\text{NO}-(\text{alquilen})-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, CNOH , CNOCH_3 , OH , (O) , N_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br ou I ;

R^{10} é R^{11} , R^{12} , R^{13} ou R^{14} ,

R^{11} é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou $\text{R}^{11\text{A}}$; $\text{R}^{11\text{A}}$ é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^{12} é heteroarilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou $\text{R}^{12\text{A}}$; $\text{R}^{12\text{A}}$ é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^{13} é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo, cada um dos quais é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou $\text{R}^{13\text{A}}$; $\text{R}^{13\text{A}}$ é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^{14} é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com um, dois, três, quatro ou cinco de, seleccionados independentemente, R^{15} , OR^{15} , SR^{15} , $\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$, SO_2R^{15} , NH_2 , NHR^{15} , $\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NHSO}_2\text{R}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{15}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NHR}^{15}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{15}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$, OH , (O) , $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, CN , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br ou I ;

R^{15} é R^{16} , R^{17} , R^{18} ou R^{19} ;

R^{16} é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou $\text{R}^{15\text{A}}$; $\text{R}^{15\text{A}}$ é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^{17} é heteroarilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou $\text{R}^{16\text{A}}$; $\text{R}^{16\text{A}}$ é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^{18} é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo, cada um dos quais é não fundido ou fundido

com benzeno, heteroareno ou R^{18A} ; R^{18A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

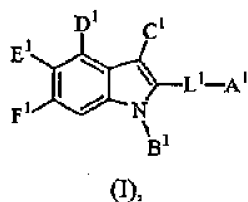
R^{19} é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com R^{20} ;

R^{20} é fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalcenilo ou heterocicloalquilo;

em que R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{16} , R^{17} , e R^{18} são independentemente não substituídos ou substituídos com um ou dois ou três ou quatro ou cinco de, independentemente, R^{21} , OR^{21} , OCH_2R^{21} , SR^{21} , $S(O)R^{21}$, SO_2R^{21} , $C(O)R^{21}$, $CO(O)R^{21}$, $OC(O)R^{21}$, $OC(O)OR^{21}$, NO_2 , NH_2 , NHR^{21} , $N(R^{21})_2$, CH_2R^{21} , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{21}$, $C(O)N(R^{21})_2$, $NHC(O)R^{21}$, $NR^{21}C(O)R^{21}$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{21}$, $C(O)NHSO_2R^{21}$, $C(O)NR^{21}SO_2R^{21}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{21} , $SO_2N(R^{21})_2$, CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{21}$, $C(N)N(R^{21})_2$, $=NO-(\text{alquilen})-C(O)CF_3$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , N_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br ou I ; e

R^{21} é alquilo, alcenilo, alcinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalcenilo ou heterocicloalquilo.

Ainda outra concretização da divulgação refere-se a compostos que têm a Fórmula I,



e a seus sais terapeuticamente aceitáveis, em que

L^1 é uma ligação ou é alquileno, alcenileno ou alcinileno;

A^1 é $C(O)OH$, ou um seu bioisómero, ou é $C(O)OR^1$, $C(O)OR^2$, $C(O)OR^3$ ou $C(O)OR^4$;

um, dois, três, quatro de cada de B^1 , C^1 , D^1 , E e F são independentemente R^1 , R^2 , R^3 ou R^4 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , NH_2 , NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)R^1$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, SO_2NH_2 ,

SO_2NHR^1 , $\text{SO}_2\text{N(R}^1)_2$, NHC(O)NH_2 , NHC(O)R^1 $\text{NHC(O)N(R}^1)_2$,
 $\text{NR}^1\text{C(O)N(R}^1)_2$, OR^2 , SR^2 , S(O)R^2 , SO_2R^2 , NH_2 , NHR^2 , $\text{N(R}^2)_2$, C(O)R^2 ,
 C(O)NH_2 , C(O)NHR^2 , $\text{C(O)N(R}^2)_2$, NHC(O)R^2 , $\text{NR}^2\text{C(O)R}^2$, NHSO_2R^2 ,
 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^2$, NHC(O)OR^2 , $\text{NR}^2\text{C(O)OR}^2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^2 , $\text{SO}_2\text{N(R}^2)_2$,
 NHC(O)NH_2 , NHC(O)R^2 $\text{NHC(O)N(R}^2)_2$, $\text{NR}^1\text{C(O)N(R}^2)_2$, OR^3 , SR^3 ,
 S(O)R^3 , SO_2R^3 , NH_2 , NHR^3 , $\text{N(R}^3)_2$, C(O)R^3 , C(O)NH_2 , C(O)NHR^3 ,
 $\text{C(O)N(R}^3)_2$, NHC(O)R^3 , $\text{NR}^2\text{C(O)R}^3$, NHSO_2R^3 , $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^3$, NHC(O)OR^3 ,
 $\text{NR}^3\text{C(O)OR}^3$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^3 , $\text{SO}_2\text{N(R}^3)_2$, NHC(O)NH_2 ,
 NHC(O)R^3 $\text{NHC(O)N(R}^3)_2$, $\text{NR}^1\text{C(O)N(R}^3)_2$, OR^4 , SR^4 , S(O)R^4 , SO_2R^4 ,
 NH_2 , NHR^4 , $\text{N(R}^4)_2$, C(O)R^4 , C(O)NH_2 , C(O)NHR^4 , $\text{C(O)N(R}^4)_2$,
 NHC(O)R^4 , $\text{NR}^4\text{C(O)R}^4$, NHSO_2R^4 , $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$, NHC(O)OR^4 , $\text{NR}^4\text{C(O)OR}^4$,
 SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $\text{SO}_2\text{N(R}^4)_2$, NHC(O)NH_2 , NHC(O)R^4 , $\text{NHC(O)N(R}^4)_2$ ou
 $\text{NR}^1\text{C(O)N(R}^4)_2$ e os remanescentes são H, OH, CN, F, Cl, Br ou I;

R^1 é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{1A} ; R^{1A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^2 é heteroarilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{2A} ; R^{2A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^3 é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo, cada um dos quais é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{3A} ; R^{3A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^4 é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com um, dois, três, quatro ou cinco de, seleccionados independentemente, R^5 , OR^5 , SR^5 , S(O)R^5 , SO_2R^5 , NH_2 , NHR^5 , $\text{N(R}^5)_2$, C(O)R^5 , C(O)NH_2 , C(O)NHR^5 , $\text{C(O)N(R}^5)_2$, NHC(O)R^5 , $\text{NR}^5\text{C(O)R}^5$, NHSO_2R^5 , $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$, NHC(O)OR^5 , $\text{NR}^5\text{C(O)OR}^5$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^5 , $\text{SO}_2\text{N(R}^5)_2$, NHC(O)NH_2 , NHC(O)R^5 , $\text{NHC(O)N(R}^5)_2$, $\text{NR}^5\text{C(O)N(R}^5)_2$, OH, (O), C(O)OH, CN, CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br ou I;

R^5 é R^6 , R^7 , R^8 ou R^9 ,

R^6 é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{6A} ; R^{6A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^7 é heteroarilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{7A} ; R^{7A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^8 é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo, cada um dos quais é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{8A} ; R^{8A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^9 é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com um, dois, três, quatro ou cinco de, seleccionados independentemente, R^{9A} , OR^{9A} , SR^{9A} , $S(O)R^{9A}$, SO_2R^{9A} , NH_2 , NHR^{9A} , $N(R^{9A})_2$, $C(O)R^{9A}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{9A}$, $C(O)N(R^{9A})_2$, $NHC(O)R^{9A}$, $NR^{9A}C(O)R^{9A}$, $NHSO_2R^{9A}$, $NR^{9A}SO_2R^{9A}$, $NHC(O)OR^{9A}$, $NR^{9A}C(O)OR^{9A}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{9A} , $SO_2N(R^{9A})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)R^{9A}$, $NHC(O)N(R^{9A})_2$, $NR^{9A}C(O)N(R^{9A})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, CN , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br ou I ;

R^{9A} é R^{9B} , R^{9C} ou R^{9D} ;

R^{9B} é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{9B2} ; R^{9B2} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^{9C} é heteroarilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{9C2} ; R^{9C2} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^{9D} é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo, cada um dos quais é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{9D2} ; R^{9D2} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

em que cada porção cíclica referida anteriormente é independentemente não substituída ou substituída com um ou dois ou três ou quatro ou cinco de, seleccionados independentemente, R^{10} , OR^{10} , OCH_2R^{10} , SR^{10} , $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10} , $C(O)R^{10}$, $CO(O)R^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $OC(O)OR^{10}$, NO_2 , NH_2 , NHR^{10} , $N(R^{10})_2$, CH_2R^{10} , $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{10}$, $C(O)N(R^{10})_2$, $NHC(O)R^{10}$, $NR^{10}C(O)R^{10}$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{10}$, $C(O)NHSO_2R^{10}$, $C(O)NR^{10}SO_2R^{10}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{10} , $SO_2N(R^{10})_2$, CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$,

$C(N)NHR^{10}$, $C(N)N(R^{10})_2$, $=NO-(\text{alquilen})-C(O)CF_3$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , N_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br ou I ;

R^{10} é R^{11} , R^{12} , R^{13} ou R^{14} ;

R^{11} é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{11A} ; R^{11A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^{12} é heteroarilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{12A} ; R^{12A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^{13} é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo, cada um dos quais é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{13A} ; R^{13A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^{14} é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com um, dois, três, quatro ou cinco de, seleccionados independentemente, R^{15} , OR^{15} , SR^{15} , $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15} , NH_2 , NHR^{15} , $N(R^{15})_2$, $C(O)R^{15}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHSO_2R^{15}$, $NR^{15}SO_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{15} , $SO_2N(R^{15})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)R^{15}NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, CN , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br ou I ;

R^{15} é R^{16} , R^{17} , R^{18} ou R^{19} ;

R^{16} é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{15A} ; R^{15A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^{17} é heteroarilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{16A} ; R^{16A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^{18} é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo, cada um dos quais é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{18A} ; R^{18A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R¹⁹ é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com R²⁰;

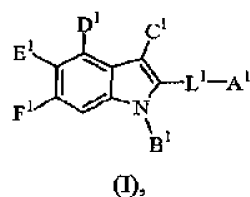
R²⁰ é fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalcenilo ou heterocicloalquilo;

em que R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁶, R¹⁷, e R¹⁸ são independentemente não substituídos ou substituídos com um ou dois ou três ou quatro ou cinco de, independentemente, R²¹, OR²¹, OCH₂R²¹, SR²¹, S(O)R²¹, SO₂R²¹, C(O)R²¹, CO(O)R²¹, OC(O)R²¹, OC(O)OR²¹, NO₂, NH₂, NHR²¹, N(R²¹)₂, CH₂R²¹, C(O)NH₂, C(O)NHR²¹, C(O)N(R²¹)₂, NHC(O)R²¹, NR²¹C(O)R²¹, C(O)NHOH, C(O)NHOR²¹, C(O)NHSO₂R²¹, C(O)NR²¹SO₂R²¹, SO₂NH₂, SO₂NHR²¹, SO₂N(R²¹)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR²¹, C(N)N(R²¹)₂, =NO-(alquilen)-C(O)CF₃, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), N₃, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br ou I; e

R²¹ é alquilo, alcenilo, alcinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalcenilo ou heterocicloalquilo.

com ou sem administração de um ou mais do que um agentes terapêuticos adicionais e com ou sem administração também de radioterapia.

Ainda outra concretização da divulgação refere-se a compostos com a Fórmula I,



e seus sais terapeuticamente aceitáveis, em que

L¹ é uma ligação ou é alquileno, alcenileno ou alcinileno;

A¹ é C(O)OH, ou um seu bioisómero, ou é C(O)OR¹, C(O)OR², C(O)OR³ ou C(O)OR⁴;

um, dois, três, quatro, ou cada um de B¹, C¹, D¹, E e F¹ são independentemente R¹, R², R ou R⁴, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, NH₂, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)R¹, C(O)NH₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹,

$\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, NHSO_2R^1 , $\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^1$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^1$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, SO_2NH_2 ,
 SO_2NHR^1 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^1$ $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$,
 $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$, OR^2 , SR^2 , $\text{S}(\text{O})\text{R}^2$, SO_2R^2 , NH_2 , NHR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^2$,
 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^2$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^2$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$, NHSO_2R^2 ,
 $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^2$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^2 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$,
 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^2$ $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)_2$, OR^3 , SR^3 ,
 $\text{S}(\text{O})\text{R}^3$, SO_2R^3 , NH_2 , NHR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^3$,
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^3$, $\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, NHSO_2R^3 , $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^3$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^3$,
 $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$,
 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^3$ $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$, OR^4 , SR^4 , $\text{S}(\text{O})\text{R}^4$, SO_2R^4 ,
 NH_2 , NHR^4 , $\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$,
 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, NHSO_2R^4 , $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$, $\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$,
 SO_2NH_2 SO_2NHR^4 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$, $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ ou
 $\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ e os remanescentes são H, OH, CN, F, Cl, Br ou I;

R^1 é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{1A} ; R^{1A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^2 é heteroarilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{2A} ; R^{2A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^3 é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo, cada um dos quais é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{3A} ; R^{3A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^4 é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com um, dois, três, quatro ou cinco de, seleccionados independentemente, R^5 , OR^5 , SR^5 , $\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, SO_2R^5 , NH_2 , NHR^5 , $\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, NHSO_2R^5 , $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^5 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, OH, (O), $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, CN, CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br ou I;

R^5 é R^6 , R^7 , R^8 ou R^9 ,

R^6 é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{6A} ; R^{6A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^7 é heteroarilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{7A} ; R^{7A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^8 é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo, cada um dos quais é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{8A} ; R^{8A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^9 é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com um, dois, três, quatro ou cinco de, seleccionados independentemente, R^{9A} , OR^{9A} , SR^{9A} , $S(O)R^{9A}$, SO_2R^{9A} , NH_2 , NHR^{9A} , $N(R^{9A})_2$, $C(O)R^{9A}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{9A}$, $C(O)N(R^{9A})_2$, $NHC(O)R^{9A}$, $NR^{2A}C(O)R^{2A}$, $NHSO_2R^{9A}$, $NR^{9A}SO_2R^{9A}$, $NHC(O)OR^{9A}$, $NR^{9A}C(O)OR^{9A}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{9A} , $SO_2N(R^{9A})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)R^{9A}NHC(O)N(R^{9A})_2$, $NR^{9A}C(O)N(R^{9A})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, CN , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br ou I ;

R^{9A} é R^{9B} , R^{9C} ou R^{9D} ;

R^{9B} é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{9B} ; R^{9B2} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^{9C} é heteroarilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{9C2} ; R^{9C2} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R^{9D} é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo, cada um dos quais é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{9D2} ; R^{9D2} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

em que cada uma das porções cíclicas referidas acima é independentemente não substituída ou substituída com um ou dois ou três, seleccionados independentemente, R^{10} , OR^{10} , $C(O)R^{10}$, NO_2 , $N(R^{10})_2$, $C(O)NHR^{10}$, $SO_2N(R^{10})_2$, $C(O)OH$, OH , (O) , CF_3 , OCF_3 , F , Cl , Br ou I ;

R^{10} é R^{11} , R^{12} , R^{13} ou R^{14} ;

R¹¹ é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{11A}; R^{11A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R¹² é heteroarilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{12A}; R^{12A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R¹³ é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo, cada um dos quais é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{13A}; R^{13A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R¹⁴ é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com um, dois, três, quatro ou cinco de, seleccionados independentemente, R¹⁵, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)R¹⁵, S(O)R¹⁵, NH₂, NHR¹⁵, N(R¹⁵)₂, C(O)R¹⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)₂, NHC(O)R¹⁵, NR¹⁵C(O)R¹⁵, NHSO₂R¹⁵, NR¹⁵SO₂R¹⁵, NHC(O)OR¹⁵, NR¹⁵C(O)OR¹⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR¹⁵, SO₂N(R¹⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R¹⁵, NHC(O)N(R¹⁵)₂, NR¹⁵C(O)N(R¹⁵)₂, OH, (O), C(O)OH, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br ou I;

R¹⁵ é R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ ou R¹⁹;

R¹⁶ é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{16A}; R^{16A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R¹⁷ é heteroarilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{17A}; R^{17A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

R¹⁸ é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo, cada um dos quais é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{18A}; R^{18A} é cicloalcano, cicloalceno, heterocicloalcano ou heterocicloalceno;

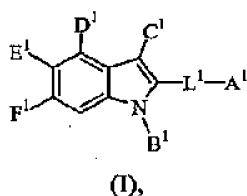
R¹⁹ é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com R²⁰;

R²⁰ é fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalcenilo ou heterocicloalquilo;

em que $R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{16}, R^{17}$, e R^{18} são independentemente não substituídos ou substituídos com um ou dois ou três ou quatro ou cinco de, independentemente, $OR^{21}, NO_2, CF_3, F, Cl, Br$ ou I ; e

R^{21} é alquilo, alcenilo, alcinilo, fenil, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalcenilo ou heterocicloalquilo.

Ainda outra concretização da divulgação refere-se a compostos com a Fórmula I,



e seus sais terapeuticamente aceitáveis, em que

L^1 é uma ligação ou é alquileno, alcenileno ou alcinileno;

A^1 é $C(O)OH$, ou um seu bioisómero, ou é $C(O)OR^1, C(O)OR^2, C(O)OR^3$ ou $C(O)OR^4$;

um, dois, três, quatro de cada de B^1, C^1, D^1, E^1 e F^1 são independentemente R^1, R^2, R^3 ou $R^4, OR^1, SR^1, S(O)R^1, SO_2R^1, NH_2, NHR^1, N(R^1)_2, C(O)R^1, C(O)NH_2, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, SO_2N(R^1)_2, OR^2, SR^2, S(O)R^2, SO_2R^2, NH_2, NHR^2, N(R^2)_2, C(O)R^2, C(O)NH_2, SO_2NH_2, SO_2NHR^2, SO_2N(R^2)_2, NHC(O)NH_2, OR^3, SR^3, S(O)R^3, SO_2R^3, NH_2, NHR^3, N(R^3)_2, C(O)R^3, C(O)NH_2, SO_2NH_2, SO_2NHR^3, SO_2N(R^3)_2, OR^4, SR^4, S(O)R^4, SO_2R^4, NH_2, NHR^4, N(R^4)_2, C(O)R^4, C(O)NH_2, SO_2NH_2, SO_2NHR^4$ ou $SO_2N(R^4)_2$ e os remanescentes são H, OH, CN, F, Cl, Br ou I ;

R^1 é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno;

R^2 é heteroarilo;

R^3 é cicloalquilo, cicloalcenilo ou heterocicloalquilo;

R⁴ é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com um, dois, três, quatro ou cinco de, seleccionados independentemente, R⁵, OR⁵, SR⁵, S(O)R⁵, SO₂R⁵, NH₂, NHR⁵, N(R⁵)₂, C(O)R⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵, C(O)N(R⁵)₂, NHC(O)R⁵, NR⁵C(O)R⁵, NHSO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁵, NHC(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵, SO₂N(R⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R⁵, NHC(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, OH, (O), C(O)OH, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br ou I;

R⁵ é R⁶, R⁷, R⁸ ou R⁹,

R⁶ é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{6A}; R^{6A} é cicloalcano;

R⁷ é heteroarilo;

R⁸ é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo;

R⁹ é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com um, dois, três, quatro ou cinco de, seleccionados independentemente, R^{9A}, OR^{9A}, SR^{9A}, S(O)R^{9A}, SO₂R^{9A}, NH₂, NHR^{9A}, N(R^{9A})₂, C(O)R^{9A}, C(O)NH₂, C(O)NHR^{9A}, C(O)N(R^{9A})₂, NHC(O)R^{9A}, NR^{9A}C(O)R^{9A}, NHSO₂R^{9A}, NR^{9A}SO₂R^{9A}, NHC(O)OR^{9A}, NR^{9A}C(O)OR^{9A}, SO₂NH₂, SO₂NHR^{9A}, SO₂N(R^{9A})₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)R^{9A}, NHC(O)N(R^{9A})₂, NR^{9A}C(O)N(R^{9A})₂, OH, (O), C(O)OH, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br ou I;

R^{9A} é R^{9B}, R^{9C} ou R^{9D};

R^{9B} é fenilo;

R^{9C} é heteroarilo;

R^{9D} é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo;

em que cada uma das porções cíclicas referidas acima é independentemente não substituída ou substituída com um ou dois ou três de, seleccionados independentemente, R¹⁰, OR¹⁰, C(O)R¹⁰, NO₂, N(R¹⁰)₂, C(O)NHR¹⁰, SO₂N(R¹⁰)₂, C(O)OH, OH, (O), CF₃, OCF₃, F, Cl, Br ou I;

R^{10} é R^{11} , R^{12} , R^{13} ou R^{14} ;

R^{11} é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno;

R^{12} é heteroarilo;

R^{13} é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo;

R^{14} é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com um, dois, três, quatro ou cinco de, seleccionados independentemente, R^{15} , OR^{15} , SR^{15} , $S(O)R^{15}$, SO_2R^{15} , NH_2 , NHR^{15} , $N(R^{15})_2$, $C(O)R^{15}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{15}$, $C(O)N(R^{15})_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NR^{15}C(O)R^{15}$, $NHSO_2R^{15}$, $NR^{15}SO_2R^{15}$, $NHC(O)OR^{15}$, $NR^{15}C(O)OR^{15}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{15} , $SO_2N(R^{15})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)R^{15}$, $NHC(O)N(R^{15})_2$, $NR^{15}C(O)N(R^{15})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, CN , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br ou I ;

R^{15} é R^{16} , R^{17} , R^{18} ou R^{19} ;

R^{16} é fenilo;

R^{17} é heteroarilo;

R^{18} é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo;

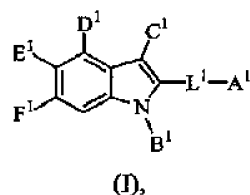
R^{19} é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com R^{20} ;

R^{20} é fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalcenilo ou heterocicloalquilo;

em que R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{16} , R^{17} , e R^{18} são independentemente não substituídos ou substituídos com um ou dois ou três ou quatro ou cinco de, independentemente, OR^{21} , NO_2 , CF_3 , F , Cl , Br ou I ;
e

R^{21} é alquilo, alcenilo, alcinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalcenilo ou heterocicloalquilo.

Ainda outra concretização da divulgação refere-se a compostos com a fórmula I,



e seus sais terapeuticamente aceitáveis, em que

L^1 é uma ligação;

A^1 é $C(O)OH$;

um, dois, três, quatro ou cada um de B^1 , C^1 , D^1 , E e F^1 são independentemente R^1 , R , R ou R^4 , NHR^1OR^4 e os remanescentes são H , OH , CN , F , Cl , Br ou I ;

R^1 é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno;

R^2 é heteroarilo;

R^3 é cicloalquilo, cicloalcenilo ou heterocicloalquilo;

R^4 é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com um, dois, três, quatro ou cinco de, seleccionados independentemente, R^5 , OR^5 , SR^5 , NH_2 , NHR^5 , $N(R^5)_2$, $C(O)R^5$, $NHC(O)R^5$, F , Cl , Br ou I ;

R^5 é R^6 , R^7 , R^8 ou R^9 ,

R^6 é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno, heteroareno ou R^{6A} ; R^{6A} é cicloalcano;

R^7 é heteroarilo;

R^8 é cicloalquilo, cicloalcenilo, heterocicloalquilo ou heterocicloalcenilo;

R⁹ é alquilo, alcenilo ou alcinilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com um, dois, três, quatro ou cinco de, seleccionados independentemente R^{9A}, F, Cl, Br ou I;

R^{9A} é R^{9B}, R^{9C} ou R^{9D};

R^{9B} é fenilo;

R^{9C} é heteroarilo;

R^{9D} é cicloalquilo;

em que cada uma das porções cíclicas referidas acima é independentemente não substituída ou substituída com um ou dois ou três, seleccionados independentemente, R¹⁰, OR¹⁰, C(O)R¹⁰, NO₂, N(R¹⁰)₂, C(O)NHR¹⁰, SO₂N(R¹⁰)₂, C(O)OH, OH, (O), CF₃, OCF₃, F, Cl, Br ou I;

R¹⁰ é R¹¹, R¹³ ou R¹⁴;

R¹¹ é fenilo que é não fundido ou fundido com benzeno;

R¹³ é heterocicloalquilo;

R¹⁴ é alquilo ou alcenilo, cada um dos quais é não substituído ou substituído com um, dois, três, quatro ou cinco de, seleccionados independentemente, R¹⁵, OR¹⁵, SO₂R¹⁵, N(R¹⁵)₂, F, Cl, Br ou I;

R¹⁵ é R¹⁶, R¹⁸ ou R¹⁹;

R¹⁶ é fenilo;

R¹⁸ é heterocicloalquilo;

R¹⁹ é alquilo;

em que R¹¹ e R¹⁶ são independentemente não substituídos ou substituídos com um ou dois ou três ou quatro ou cinco de, independentemente, OR²¹, NO₂, CF₃, F, Cl, Br ou I; e

R²¹ é alquilo.

A presente invenção providencia os compostos:

Ainda outra concretização refere-se a

ácido 3-(3-ciclohexilpropil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(4-ciclohexilbutil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(3-clorofenoxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(2-benzilfenoxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-((3-metil-1-naftil)oxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-((2-metil-1-naftil)oxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiltio)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-bromo-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-(E)-2-fenilvinil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-(4-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-(2-feniletíl)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-((7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(4-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-((E)-2-fenilvinil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 6-(3-(benziloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(3-(benziloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-bromo-3-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-metil-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-fenil-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 6-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 6-(3-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 6-(4-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(1-naftil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(((3-(dimetilamino)propil)amino)carbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(1,1'-bifenil-2-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-metilfenil)-1-(3-(2-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-metilfenil)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-clorofenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-fenil-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2,3-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2,5-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3,4-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2,5-dimetoxifenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-metilfenil)-1-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-metilfenil)-1-(4-(2-naftiloxi)butil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(4-(2,3-diclorofenoxi)butil)-3-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(2-(2,4-diclorofenoxi)etil)-3-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(2,4-diclorofenoxi)propil)-3-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(4-(2,4-diclorofenoxi)butil)-3-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-benzil-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-metilbenzil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-metilbenzil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(4-metilbenzil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-naftilmetil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-feniletíl)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-fenilpropil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-metilfenil)-1-(2-(1-naftiloxi)etil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-metilfenil)-1-(2-(2-naftiloxi)etil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(2-(2,3-diclorofenoxi)etil)-3-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((E)-2-fenilvinil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(4-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-((2-metoxietil)amino)carbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-((dimetilamino)sulfonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piperidin-1-il-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-morfolin-4-il-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(4-carboxipiperidin-1-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-anilino-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiltio)ciclohexil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)ciclohexil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(2-metilbenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-metilbenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(4-metilbenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(2,4-dimetilbenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(4-carboxibenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-((2S)-2-metil-3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-((2R)-2-metil-3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(4-metoxibenzil)-3-(2-(1-naftiloxi)etoxi)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(4-metoxibenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)prop-1-inil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2,6-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-oxociclohexil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-((dimetilamino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(((ciclohexilmetil)amino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-morfolin-4-ilciclohexil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((4-metilpiperidin-1-il)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-((benzil(metil)amino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-4-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-(4-fluorofenil)ciclohex-1-en-1-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metil-6-nitrofenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-(4-nitrofenil)ciclohex-1-en-1-il)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-(3-metoxifenil)ciclohex-1-en-1-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(5-fluoro-2-metil-3-((metilsulfonil)metil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-fenil-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-bromo-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((4-metilfenil)amino)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(4-hidroxifenil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-hidroxifenil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piridin-4-il-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piridin-3-il-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-ciano-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-bromo-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-(benziloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-fluoro-3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-fluoro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-(benziloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-(benziloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-(benziloxi)-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-(terc-butoximetil)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-((3-(trifluorometil)fenoxi)metil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-cloro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-cloro-3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-isopropilfenil)-5-(4-morfolin-4-ilbutoxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-fenil-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-((1E)-pent-1-enil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-clorofenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-((1E)-5-(dimetilamino)pent-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-((1E)-6-((2-carboxibenzoil)amino)hex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-((1E)-6-aminohex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(6-aminohexil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(5-(dimetilamino)pentil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 6-cloro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-((1E)-5-(dimetilamino)pent-1-enil)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido d3-(2-(dimetilamino)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

1-metil-5-(4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-il)-1H-pirazol-3-ol;

4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetraazol-5-il)-1H-indole;

e sais terapeuticamente aceitáveis.

Ainda outra concretização da divulgação refere-se a composições que compreendem um excipiente e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto com a Fórmula I.

Ainda outra concretização da divulgação refere-se a métodos para o tratamento de mamíferos que tenham uma doença caracterizada pela sobre-expressão ou desregulação da proteína Mcl-1, que compreendem a administração a esses mamíferos de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto com a Fórmula I.

Ainda outra concretização da divulgação compreende métodos de tratamento de mamíferos que tenham uma doença caracterizada pela sobre-expressão ou desregulação da proteína Mcl-1 que compreendem a administração a esses mamíferos de quantidades terapeuticamente eficazes de um composto com a Fórmula I e de um ou mais do que um agentes terapêuticos adicionais, com ou sem a administração também de radioterapia.

A invenção proporciona uma composição que compreende um excipiente e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou sal terapeuticamente aceitável da invenção.

A invenção proporciona também uma composição para utilização no tratamento de leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide aguda, cancro cervical, leucemia linfocítica crónica, cancro colorretal, carcinoma gástrico, doença trofoblástica gestacional, glioblastoma, cancro da cabeça e pescoço, cancro do pulmão, mesotioloma, mieloma múltiplo,

linfoma não-Hodgkin, oligodendroglioma, cancro do ovário, cancro pancreático ou linfoma de células T periférico num mamífero, a dita composição compreendendo um excipiente e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto ou sal terapêuticamente aceitável da invenção.

A invenção proporciona também composto ou sal terapêuticamente aceitável da invenção 1 para utilização no tratamento de leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide aguda, cancro cervical, leucemia linfocítica crónica, cancro colorretal, carcinoma gástrico, doença trofoblástica gestacional, glioblastoma, cancro da cabeça e pescoço, cancro do pulmão, mesotelioma, mieloma múltiplo, linfoma não-Hodgkin, oligodendroglioma, cancro do ovário, cancro pancreático ou linfoma de células T periférico num mamífero, em que uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto ou sal terapêuticamente aceitável da reivindicação 1 e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente terapêutico adicional ou mais do que um agente terapêutico adicional se destinam a ser administradas ao dito mamífero.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

As porções variáveis dos compostos são representadas por identificadores (letras maiúsculas com índices superiores numéricos e/ou alfabéticos) e podem ser concretizados especificamente.

Pretende-se que seja entendido que são aqui mantidas valências adequadas para todas as combinações, que as porções monovalentes com mais do que um átomo são ligadas através das suas extremidades esquerdas e que as porções divalentes são desenhadas da esquerda para a direita.

Pretende-se também que seja entendido que uma concretização específica de uma porção variável pode ser a mesma ou diferente de outra concretização específica que tenha o mesmo identificador.

O termo "alcenilo," tal como é aqui utilizado, significa porções hidrocarboneto monovalentes, de cadeia linear ou ramificada, com uma ou mais do que uma ligações duplas carbono-

carbono, tais como C₂-alcenilo, C₃-alcenilo, C₄-alcenilo, C₅-alcenilo, C₆-alcenilo e semelhantes.

O termo "alcenileno," tal como é aqui utilizado, significa porções hidrocarboneto divalentes, de cadeia linear ou ramificada, com uma ou mais do que uma ligações duplas carbono-carbono, tais como C₂-alcenileno, C₃-alcenileno, C₄-alcenileno, C₅-alcenileno, C₆-alcenileno e semelhantes.

O termo "alquilo," tal como é aqui utilizado, significa porções hidrocarboneto saturadas monovalentes, de cadeia linear ou ramificada, tais como C₁-alquilo, C₂-alquilo, C₃-alquilo, C₄-alquilo, C₅-alquilo, C₆-alquilo e semelhantes.

O termo "alquileno," tal como é aqui utilizado, significa porções hidrocarboneto saturadas divalentes, de cadeia linear ou ramificada, tais como C₁-alquileno, C₂-alquileno, C₃-alquileno, C₄-alquileno, C₅-alquileno, C₆-alquileno e semelhantes.

O termo "alcinilo," tal como é aqui utilizado, significa porções hidrocarboneto monovalentes, de cadeia linear ou ramificada, com uma ou mais do que uma ligações triplas carbono-carbono, tais como C₂-alcinilo, C₃-alcinilo, C₄-alcinilo, C₅-alcinilo, C₆-alcinilo e semelhantes.

O termo "alcinileno," tal como é aqui utilizado, significa porções hidrocarboneto divalentes de cadeia linear ou ramificada, com uma ou mais do que uma ligações triplas carbono-carbono tais como C₂-alcinileno, C₃-alcinileno, C₄-alcinileno, C₅-alcinileno, C₆-alcinileno e semelhantes.

O termo "bioisóstero C(O)OH", tal como é aqui utilizado, significa uma porção com uma propriedade física ou química substancialmente semelhante que confere propriedades biológicas semelhantes ao composto que tem a Fórmula I. Exemplos de bioisósteros C(O)OH incluem radicais monovalentes derivados pela remoção de um átomo de hidrogénio de uma molécula tal como isotiazol-3(2H)-ona 1,1-dióxido, isotiazolidin-3-ona 1,1-dióxido, 1,2,4-oxadiazol-5(2H)-ona, 1,2,5-tiadiazolidin-3-ona 1,1-dióxido, 1,2,5-tiadiazol-3-ol, 1,2,4-oxadiazolidina-3,5-diona, 2H-tetraazole e semelhantes.

O termo "cicloalcano," tal como é aqui utilizado, significa porções de hidrocarboneto saturado cíclicas ou bicíclicas, tais como C₄-cicloalcano, C₅-cicloalcano, C₆-cicloalcano, C₇-cicloalcano, C₈-cicloalcano, C₉-cicloalcano, C₁₀-cicloalcano, C₁₁-cicloalcano, C₁₂-cicloalcano e semelhantes.

O termo "cicloalquilo," tal como é aqui utilizado, significa porções hidrocarboneto monovalente saturado, cíclicas e bicíclicas, tais como C₃-cicloalquilo, C₄-cicloalquilo, C₅-cicloalquilo, C₆-cicloalquilo, C₇-cicloalquilo, C₈-cicloalquilo, C₉-cicloalquilo, C₁₀-cicloalquilo, C₁₁-cicloalquilo, C₁₂-cicloalquilo e semelhantes.

O termo "cicloalceno," tal como é aqui utilizado, significa porções hidrocarboneto cíclicas e bicíclicas com uma ou mais do que uma ligações duplas carbono-carbono, tais como C₅-cicloalceno, C₆-cicloalceno, C₇-cicloalceno, C₈-cicloalceno, C₉-cicloalceno, C₁₀-cicloalceno, C₁₁-cicloalceno, C₁₂-cicloalceno e semelhantes.

O termo "cicloalcenilo," tal como é aqui utilizado, significa porções hidrocarboneto monovalentes, cíclicas com uma ou mais do que uma ligações duplas carbono-carbono, tais como C₄-cicloalcenilo, C₅-cicloalcenilo, C₆-cicloalcenilo, C₇-cicloalcenilo, C₈-cicloalcenilo, C₉-cicloalcenilo, C₁₀-cicloalcenilo, C₁₁-cicloalcenilo, C₁₂-cicloalcenilo e semelhantes.

O termo "heteroareno," tal como é aqui utilizado, significa furano, imidazole, isotiazole, isoxazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,5-oxadiazole, 1,3,4-oxadiazole, oxazole, pirazina, pirazole, piridazina, piridina, pirimidina, pirrole, tiazole, 1,3,4-tiadiazole, tiofeno, triazina e 1,2,3-triazole.

O termo "heteroarilo" tal como é aqui utilizado, significa furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiofenilo, triazinilo e 1,2,3-triazolilo.

O termo "heterocicloalcano," tal como é aqui utilizado, significa cicloalcano que tem uma, duas, ou três porções CH_2 substituídas com, seleccionados independentemente, O, S, S(O), SO_2 ou NH e uma ou duas porções CH não substituídas ou substituídas com N e significa também cicloalcano que tem uma ou duas ou três porções CH_2 não substituídas ou substituídas com, seleccionados independentemente, O, S, S(O), SO_2 ou NH e uma ou duas porções CH substituídas com N.

O termo "heterocicloalceno," tal como é aqui utilizado, significa cicloalceno que tem uma ou duas ou três porções CH_2 substituídas com, seleccionados independentemente, O, S, S(O), SO_2 ou NH e uma ou duas porções CH não substituídas ou substituídas com N e significa também cicloalceno que tem uma ou duas ou três porções CH_2 não substituídas ou substituídas com, seleccionados independentemente O, S, S(O), SO_2 ou NH e uma ou duas porções CH substituídas com N.

O termo "heterocicloalquilo," tal como é aqui utilizado, significa cicloalquilo que tem uma ou duas ou três porções CH_2 substituídas com, seleccionados independentemente, O, S, S(O), SO_2 ou NH e uma ou duas porções CH não substituídas ou substituídas com N e significa também cicloalquilo que tem uma ou duas ou três porções CH_2 não substituídas ou substituídas com, seleccionados independentemente, O, S, S(O), SO_2 ou NH e uma ou duas porções CH substituídas com N.

O termo "heterocicloalcenilo," tal como é aqui utilizado, significa cicloalcenilo que tem uma ou duas ou três porções CH_2 substituídas com, seleccionados independentemente, O, S, S(O), SO_2 ou NH e uma ou duas porções CH não substituídas ou substituídas com N e significa também cicloalcenilo que tem uma ou duas ou três porções CH_2 não substituídas ou substituídas com, seleccionados independentemente, O, S, S(O), SO_2 ou NH e uma ou duas porções CH substituídas com N.

O termo "porção cíclica," tal como é aqui utilizado, significa benzeno, cicloalcano, cicloalquilo, cicloalceno, cicloalcenilo, heteroareno, heteroarilo, heterocicloalcano, heterocicloalquilo, heterocicloalceno, heterocicloalcenilo, fenilo e espiroalquilo.

Os compostos desta invenção podem conter átomos de carbono substituídos assimetricamente na configuração R ou S, em que os termos "R" e "S" são como definidos em Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Os compostos que têm átomos de carbono substituídos assimetricamente com quantidades iguais de configurações R e S são racêmicos nesses átomos. Aos átomos que têm excesso de uma configuração em relação à outra é atribuída a configuração em excesso, de preferência um excesso de cerca de 85%-90%, com maior preferência um excesso de cerca de 95%-99%, e ainda com maior preferência um excesso superior a cerca de 99%. Deste modo, esta invenção pretende abranger misturas racêmicas, diastereoisômeros relativos e absolutos e os seus compostos.

Os compostos desta invenção podem também conter ligações duplas carbono-carbono ou ligações duplas carbono-azoto na configuração Z ou E, em que o termo "Z" representa os dois substituintes maiores no mesmo lado de uma ligação dupla carbono-carbono ou carbono-azoto e o termo "E" representa os dois substituintes maiores em lados opostos de uma ligação dupla carbono-carbono ou carbono-azoto. Os compostos desta invenção podem também existir como uma mistura de isômeros "Z" e "E".

Os compostos desta divulgação que contêm porções NH, C(O)H, C(O)OH, C(O)NH₂, OH ou SH podem ter ligadas àquelas, porções formadoras de pró-fármacos. As porções formadoras de pró-fármacos são removidas por processos metabólicos e libertam os compostos que têm os NH, C(O)H, C(O)OH, C(O)NH₂, OH ou SH libertados in vivo. Os pró-fármacos são úteis para ajustar propriedades farmacocinéticas dos compostos tais como solubilidade e/ou hidrofobicidade, absorção no trato gastrointestinal, biodisponibilidade, penetração nos tecidos e velocidade de depuração plasmática.

Os metabolitos de compostos que têm a Fórmula I, produzidos por processos metabólicos in vitro ou in vivo, podem também ter utilidade para o tratamento de doenças causadas ou exacerbadas pela proteína Mcl-1 sobreexpressa ou desregulada.

Certos compostos precursores de compostos com a Fórmula I podem ser metabolizados in vitro ou in vivo para formar

compostos com a Fórmula I e podem deste modo ter também utilidade para o tratamento de doenças causadas ou exacerbadas pela proteína Mcl-1 sobreexpressa ou desregulada.

Os compostos com a Fórmula I podem existir como sais de adição de ácido, sais de adição de base ou zwitteriões. Os sais dos compostos de Fórmula I são preparados durante o seu isolamento ou após a sua purificação. Os sais de adição de ácido são os derivados pela reação de um composto de Fórmula I com ácido. Assim, sais que incluem os sais acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilenossulfonato, metanossulfonato, naftilenossulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluenossulfonato e undecanoato dos compostos com a Fórmula I são abrangidos por esta invenção. Os sais de adição de base de compostos são os derivados da reação dos compostos com a Fórmula I com o bicarbonato, carbonato, hidróxido ou fosfato de catiões tais como lítio, sódio, potássio, cálcio e magnésio.

Os compostos que têm a Fórmula I podem ser administrados por exemplo por via bucal, oftálmica, oral, osmótica, parentérica (intramuscular, intraperitoneal, intraesterno, intravenosa, subcutânea), retal, tópica, transdérmica e vaginal.

As quantidades terapêuticamente eficazes de um composto com a Fórmula I dependem do recipiente do tratamento, da doença tratada e da sua severidade, da composição que o compreende, do tempo de administração, da via de administração, da duração do tratamento, da potência, da velocidade de depuração plasmática e de ser ou não coadministrado outro fármaco. A quantidade de um composto com a Fórmula I utilizada para fazer uma composição a ser administrada diariamente a um paciente numa dose singular ou em doses divididas é de desde cerca 0,001 a cerca de 200 mg/kg de peso corporal. As composições de dose singular contêm estas quantidades ou seus submúltiplos.

Os compostos com a Fórmula I podem ser administrados com ou sem um excipiente. Os excipientes incluem, por exemplo, encapsulantes e aditivos tais como aceleradores de absorção, antioxidantes, ligantes, tampões, agentes de revestimento, agentes corantes, diluentes, agentes desintegrantes, emulsificantes, extensores, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubrificantes, perfumes, conservantes, propulsores, agentes de libertação, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes molhantes e misturas destes.

Os compostos com a Fórmula I podem ser radiomarcados com um isótopo radioativo tal como carbono (i.e. ^{13}C), hidrogénio (i.e. ^3H), azoto (i.e. ^{15}N), fósforo (i.e. ^{32}P), enxofre (i.e. ^{35}S), iodo (i.e. ^{125}I) e semelhantes. Os isótopos radioativos podem ser incorporados nos compostos com a Fórmula I por reação dos mesmos e de um agente de derivatização radioativo ou por incorporação de um intermediário radioativo na sua síntese. Os compostos radiomarcados de Fórmula I são úteis para aplicações de prognóstico e diagnóstico e para imagiagem in vivo e in vitro.

Os compostos de Fórmula I podem ser incorporados em dispositivos tais como, mas não limitados a, enxertos arterio-venosos, "stents" biliares, enxertos de "by-pass", cateteres, "shunts" do Sistema nervoso central, "stents" coronários, balões para administração de fármacos, "stents" periféricos e "stents" uretrais, cada um dos quais pode ser utilizado em áreas tais como, mas não limitadas a, vasculatura para introdução de um composto de Fórmula I em tecidos ou órgãos seleccionados no organismo. Uma medida da eficácia dos compostos de Fórmula I é a redução ou eliminação de trombos associados a dispositivos e de complicações associadas.

Os compostos de Fórmula I podem ser utilizados como radiosensibilizantes que aumentam a eficácia da radioterapia. Exemplos de radioterapia incluem, mas não estão limitados a, radioterapia por feixe externo, teleterapia, braquiterapia e radioterapia com fonte selada e não selada.

Os excipientes para preparação de composições que compreendem um composto de Fórmula I a ser administrado oralmente incluem, por exemplo, ágar, ácido algínico, hidróxido de alumínio, álcool benzílico, benzoato de benzilo, 1,3-butilenoglicol, carbómeros, óleo de rícino, celulose, acetato de celulose, manteiga de cacau, amido de milho, óleo de milho, óleo de semente de algodão, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulose, laureato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos gordos, gelatina, óleo de gérmen, glucose, glicerol, óleo de amendoim, hidroxipropilmetilcelulose, isopropanol, solução salina isotónica, lactose, hidróxido de magnésio, estearato de magnésio, malte, manitol, monoglicéridos, azeite, óleo de amendoim, sais fosfato de potássio, amido de batata, povidona, propilenoglicol, solução de Ringer, óleo de cártamo, óleo de sésamo, carboximetilcelulose sódica, sais fosfato de sódio, sulfato de laurilo e sódio, sorbitol sódico, óleo de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarose, tensioativos, talco, adraganta, álcool tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, água e misturas destes. Os excipientes para preparação de composições que compreendem um composto de Fórmula I a serem administradas por via oftálmica ou oral incluem, por exemplo, 1,3-butilenoglicol, óleo de rícino, óleo de milho, óleo de semente de algodão, etanol, ésteres de sorbitano de ácidos gordos, óleo de gérmen, óleo de amendoim, glicerol, isopropanol, azeite, polietilenoglicóis, propilenoglicol, óleo de sésamo, água e misturas destes. Os excipientes para preparação de composições que compreendem um composto de Fórmula I a serem administradas osmoticamente incluem, por exemplo, clorofluorohidrocarbonetos, etanol, água e misturas destes. Os excipientes para preparação de composições que compreendem um composto com a Fórmula I a serem administradas parentericamente incluem, por exemplo, 1,3-butanodiol, óleo de rícino, óleo de milho, óleo de semente de algodão, dextrose, óleo de gérmen, óleo de amendoim, lipossomas, ácido oleico, azeite, óleo de amendoim, solução de Ringer, óleo de cártamo, óleo de sésamo, óleo de soja, U.S.P. ou solução de cloreto de sódio isotónica, água e misturas destes. Os excipientes para preparação de composições que compreendem um composto de Fórmula I a serem administradas retalmente ou vaginalmente incluem, por exemplo, manteiga de cacau, polietilenoglicol, cera e misturas destes.

ENSAIO

(Fam)-NoxaCF (6-FAM)-GELEVEFATQLRRFGDKLNF-amida) (SEQ. ID NO. 1) foi preparada sobre um sintetizador automatizado 433A (Applied Biosystems, Foster City, CA) utilizando ciclos de desproteção/acoplamento padrão Fastmoc™ com 0,25 mmol de resina MBHA amida Rink (SynPep, Dublin, CA). Cartuchos que continham N-Fmoc-aminoácidos (1 mmol) com proteção da cadeia lateral (Arg: 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo; Asp e Glu: éster terc-butílico; Asn, Cys, Gin, e His: tritilo; Lys e Trp: terc-butiloxicarbonilo; Ser, Thr, e Tyr: éter terc-butílico foram ativados com hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (1 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (1 mmol) e diisopropiletilamina (2 mmol) em N-metilpirrolidona (NMP). O aminoácido ativado foi acoplado durante 30 minutos após a remoção do grupo Fmoc N-terminal com 20% de piperidina em NMP. A marcação foi obtida por suspensão da resina peptídica de cadeia lateral protegida desprotegida no terminal N ligada a resina (0,04 mmol) e 6-carboxifluoresceína-éster de NHS (57 mg) em dimetilformamida anidra (2 mL) contendo 0,02 mL de diisopropiletilamina (DIEA) e agitação à temperatura ambiente. A resina foi drenada, lavada 3 vezes com diclorometano/metanol 1:1 e seca. A resina marcada foi clivada e desprotegida por mistura com TFA:água:tioanisole:fenol:3,6-dioxa-1,8-octanoiol:triisopropilsilano, 80:5:5:5:2,5:2,5 durante 3 horas à temperatura ambiente. Após evaporação sob pressão reduzida, o péptido bruto foi recuperado por precipitação com éter. O produto foi purificado por HPLC preparativa utilizando software de análise Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) numa coluna de compressão radial de 25mm×200mm contendo enchimento Delta-Pak® C₁₈ (Waters, Inc., Taunton, MA) com um caudal de 20 mL/min. Os péptidos foram eluídos com um gradiente linear de 0,1% de TFA/água e acetonitrilo. As frações que continham o produto foram combinadas e liofilizadas. A pureza dos produtos finais foi confirmada por HPLC analítica de fase inversa num sistema Hewlett-Packard série 1050 com detecção por fotodiodos e fluorescência (Agilent Technologies, Palo Alto, CA), eluída com um gradiente linear de 0,1% de ácido trifluoroacético/água e acetonitrilo numa coluna de 4,6 × 250 mm YMC ODS-AQ, 5 µm, 120 Å (Waters Inc.) para dar o produto (45,6 mg) como um pó amarelo após liofilização. A identidade

do produto foi confirmada por espectrometria de massa por ionização e dessorção a laser assistida por matriz (MALDI-MS) num Voyager DE-PRO (Applied Biosystems), m/z 1470,00 e 1448,01 ($M+H$)⁺.

Utilizou-se um ensaio de polarização de fluorescência para determinação da IC_{50} de compostos representativos com a Fórmula I contra proteína Mcl-1 recombinante. Os compostos foram diluídos em série em DMSO começando a 10 μ M e transferidos (5 μ L) para uma placa de 96 poços. Em seguida, adicionaram-se a cada poço 120 μ L de uma mistura que contém 10 nM de péptido Noxa BH3 fluorescente e 80 nM de proteína Mcl-1. Para cada ensaio, incluíram-se em cada placa de ensaio controlos de péptido livre (apenas péptido fluorescente) e controlos de péptido ligado (péptido fluorescente na presença de Mcl-1). A placa foi misturada num agitador durante 1 minuto e incubada à temperatura ambiente durante um período adicional de 15 minutos. A polarização (em mP) foi medida à temperatura ambiente com comprimento de onda de excitação a 485 nm e comprimento de onda de emissão a 530 nm utilizando um Analyst (LJL, Molecular Dynamic, Sunnyvale, CA). A percentagem de inibição foi calculada por % de inibição = $100 \times (1 - (mP - mP_f) / (mP_b - mP_f))$ em que mP_f é o controlo de péptido livre e mP_b é o controlo de péptido ligado. Com base na percentagem de inibição, a IC_{50} (concentração inibitória à qual 50% do péptido ligado é desalojado), é obtida por ajustamento dos resultados de inibição utilizando software Prism 3.0 (Graphpad Software Inc, San Diego, CA). Os resultados são apresentados na TABELA 1.

TABELA 1

IC ₅₀ (em μ M) Para Compostos Representativos de Fórmula I Para Inibição da Proteína Mcl-1				
< 0,030	< 0,030	< 0,030	< 0,030	0,031
0,033	0,034	0,037	0,039	0,045
0,055	0,059	0,064	0,066	0,069
0,070	0,073	0,075	0,078	0,079
0,085	0,085	0,088	0,090	0,092
0,097	0,099	0,102	0,104	0,109
0,109	0,114	0,126	0,131	0,135

IC ₅₀ (em µM) Para Compostos Representativos de Fórmula I Para Inibição da Proteína Mcl-1				
< 0,030	< 0,030	< 0,030	< 0,030	0,031
0,137	0,142	0,143	0,144	0,146
0,149	0,150	0,158	0,169	0,169
0,191	0,204	0,212	0,219	0,222
0,223	0,233	0,237	0,252	0,252
0,256	0,272	0,281	0,285	0,286
0,292	0,306	0,326	0,332	0,337
0,337	0,346	0,346	0,351	0,351
0,366	0,380	0,387	0,391	0,414
0,416	0,418	0,440	0,445	0,453
0,504	0,507	0,507	0,509	0,522
0,528	0,530	0,542	0,549	0,554
0,555	0,558	0,570	0,600	0,604
0,621	0,630	0,637	0,661	0,666
0,674	0,709	0,731	0,759	0,764
0,777	0,798	0,800	0,829	0,840
0,881	0,889	0,897	0,908	0,933
0,973	1,022	1,046	1,140	1,150
1,205	1,248	1,260	1,410	1,446
1,471	1,765	1,830	1,879	1,961
2,069	2,072	2,299	2,316	2,418
2,453	2,826	3,033	3,133	3,459
3,483	3,517	3,627	3,801	4,048
4,237	4,588	4,746	5,095	5,298
5,396	5,576	5,886	6,170	6,934
6,949	7,296	7,377	9,644	9,911
10,138				

Estes resultados demonstram a utilidade de compostos representativos que têm a Fórmula I como inibidores da atividade da proteína Mcl-1.

Estes resultados demonstram a utilidade de compostos representativos que têm a Fórmula I como inibidores da atividade da proteína Mcl-1.

Assim, espera-se que os compostos que têm a Fórmula I tenham utilidade no tratamento de doenças durante as quais a Mcl-1 antiapoptótica é expressa e utilidade também no tratamento de doenças em que os membros da família de proteínas antiapoptóticas que têm uma homologia estrutural próxima de Mcl-1 tais como, por exemplo, proteína Bcl-X_L, proteína Bcl-2 e proteína Bcl-w, são expressas.

A sobre-expressão de Mcl-1 está correlacionada com a resistência a quimioterapia, resultado clínico, progressão da doença, prognóstico global ou uma combinação destes, em vários tipos de tumores hematológicos e sólidos, tais como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide aguda, (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiossarcoma, astrocitoma, mielomonocítica e promielocítica), leucemia aguda de células T, carcinoma de células basais, carcinoma das vias biliares, cancro da bexiga, cancro cerebral, cancro da mama (incluindo cancro da mama positivo a receptor de estrogénios) carcinoma broncogénico, cancro cervical, condrossarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielóide crónica, cancro do cólon, cancro colorretal, craniofaringioma, cistadenocarcinoma, linfoma de células B grandes difuso, alterações disproliferativas (displasias e metaplasias), carcinoma embrionário, cancro endometrial, endoteliossarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cancro esofágico, cancro da mama positivo a receptor de estrogénios, trombocitemia essencial, tumor de Ewing, fibrossarcoma, linfoma folicular, carcinoma gástrico, cancro testicular de células germinativas, doença trofoblástica gestacional, glioblastoma, cancro da cabeça e pescoço, doença de cadeia pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cancro hepatocelular, cancro da próstata insensível a hormonas, leiomiiossarcoma, lipossarcoma, cancro do pulmão (incluindo cancro do pulmão de células pequenas e cancro do pulmão de células não pequenas), linfangioendoteliossarcoma, linfangiossarcoma, leucemia

linfoblástica, linfoma (linfoma, incluindo linfoma de células B grandes difuso, linfoma folicular linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin), malignidades e desordens hiperproliferativas da bexiga, mama, cólon, pulmão, ovários, pâncreas, próstata, pele e útero, malignidades linfóides de origem em células T ou células B, leucemia, linfoma, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiplo, leucemia mielóide, mieloma, mixossarcoma, neuroblastoma, cancro de pulmão de células não pequenas, oligodendroglioma, cancro oral, sarcoma osteogénico, cancro do ovário, cancro pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, linfoma de células T periférico, pinealoma, policitemia vera, cancro da próstata (incluindo cancro da próstata insensível a hormonas (refratário)), cancro retal, carcinoma de células renais, retinoblastoma, rabdomiossarcoma, sarcoma, carcinoma de glândulas sebáceas, seminoma, cancro da pele, carcinoma do pulmão de células pequenas, tumores sólidos (carcinomas e sarcomas), cancro do pulmão de células pequenas, cancro do estômago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glândulas sudoríferas, cancro testicular (incluindo cancro testicular de células germinais) cancro da tiróide, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cancro uterino, tumor de Wilms e semelhantes.

É também esperado que os compostos que têm a Fórmula I inibam o crescimento de células derivadas de um cancro ou neoplasia pediátrica incluindo rabdomiossarcoma embrionário, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielóide aguda pediátrica, rabdomiossarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma de células grandes anaplásico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratóide/rabdóide atípico pediátrico do sistema nervoso central, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, cancros pediátricos da família de tumores de Ewing tais como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilms anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilms de histologia favorável pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatose derivado de neuroblastoma pediátrico, cancros de células pré-B pediátricos (tais como leucemia), osteossarcoma pediátrico, tumor rabdóide do rim pediátrico,

rabdomiossarcoma pediátrico, e cancros de células T pediátricos, tais como linfoma e cancro da pele e semelhantes.

O envolvimento de Mcl-1 na leucemia linfoblástica aguda é relatado em Blood 1998, 91, 991-1000.

O envolvimento de Mcl-1 na leucemia mielóide aguda é também relatado em Blood 1998, 91, 991-1000.

O envolvimento de Mcl-1 no cancro cervical é relatado em Cancer Letters (Shannon, Irlanda) 2002, 180, 63-68.

O envolvimento de Mcl-1 em leucemia linfocítica crónica é relatado em Journal of the National Cancer Institute 2004, 96, 673-682 e em Immunology 2005, 114, 441-449.

O envolvimento de Mcl-1 em cancro colorretal é relatado em Annals of oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO 2001, 12, 779-785.

O envolvimento de Mcl-1 em carcinoma gástrico é relatado em Gastric Cancer 2004, 7, 78-84.

O envolvimento de Mcl-1 em doença trofoblástica gestacional é relatado em Cancer 2005, 103, 268-276.

O envolvimento de Mcl-1 em glioblastoma é relatado em Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1999, 67, 763-768.

O envolvimento de Mcl-1 em cancro da cabeça e pescoço é relatado em Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 1999, 125, 417-422.

O envolvimento de Mcl-1 em cancro do pulmão é relatado em Pathology Oncology Research: POR 1999, 5, 179-186.

O envolvimento de Mcl-1 em mesotelioma é relatado em Clinical Cancer Research 1999, 5, 3508-3515.

O envolvimento de Mcl-1 em mieloma múltiplo é relatado em European Journal of Immunology 2004, 34, 3156-3164.

O envolvimento de Mcl-1 em linfoma não-Hodgkin é relatado em *British Journal of Haematology* 2002, 116, 158-161.

O envolvimento de Mcl-1 em oligodendroglioma é relatado em *Cancer* (Nova Iorque) 1999, 86, 1832-1839.

O envolvimento de Mcl-1 em cancro do ovário é relatado em *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000, 18, 3775-3781.

O envolvimento de Mcl-1 em cancro pancreático é relatado em *Oncology* 2002, 62, 354-362.

O envolvimento de Mcl-1 em linfoma de células T periférico é relatado em *Journal of Pathology* 2003, 200, 240-248.

Espera-se que os compostos que têm a Fórmula I sejam úteis quando utilizados com agentes alquilantes, inibidores de angiogénese, anticorpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, inibidores de aurora quinase, inibidores de proteínas da família Bcl-2 (por exemplo, Bcl-xL, Bcl-2, Bcl-w, Bfl-1), inibidores de quinase Bcr-Abl, modificadores da resposta biológica, inibidores de quinase dependentes de ciclina, inibidores do ciclo celular, inibidores de ciclooxigenase-2, inibidores do receptor do homólogo (ErbB2) do oncogene viral de leucemia, inibidores do fator de crescimento, inibidores da proteína de choque térmico (HSP)-90, inibidores de histona desacetilase (HDAC), terapias hormonais, imunológicos, antibióticos intercalantes, inibidores de quinase, alvo em mamíferos de inibidores de rapamicina, inibidores de quinase regulada por sinal extracelular ativada por mitogénios, fármacos anti-inflamatórios não esteróides (NSAID), quimioterapêuticos de platina, inibidores de quinase de tipo polo, inibidores de proteassoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inibidores de receptores de tirosina quinase, alcalóides de plantas retinóides/deltóides, inibidores de topoisomerase e semelhantes.

Os agentes alquilantes incluem altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, busulfan,

carboquona, carmustina (BCNU), clorambucil, Cloretazine™ (VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalan, mitobronitol, mitolactol, nimustina, mostarda de azoto N-óxido, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfan, trofosfamida e semelhantes.

Os inibidores de angiogénese incluem inibidores do receptor de tirosina quinase específico do endotélio (Tie-2), inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), inibidores do receptor do fator 2 de crescimento da insulina (IGFR-2), inibidores da metaloproteinase-2 de matriz (MMP-2), inibidores da metaloproteinase-9 de matriz (MMP-9), inibidores do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), inibidores tirosina quinase do receptor do fator de crescimento endotelial vascular análogos de trombospondina e semelhantes.

Os inibidores de Aurora quinase incluem AZD-1152, MLN-8054, VX-680 e semelhantes.

Os inibidores de membros da família da proteína Bcl incluem AT-101 ((-)-gossipol), GENASENSE® (G3139 ou oblimersen (oglionucleótido antissentido com alvo em Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenossulfonamida) (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenossulfonamida) (ABT-263), GX-070 (obatoclax) e semelhantes.

Os inibidores de quinase Bcr-Abl incluem DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) e semelhantes.

Os inibidores de CDK incluem AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 e semelhantes.

Os inibidores de COX-2 incluem ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX™ (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrole), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) e semelhantes.

Os inibidores de EGFR incluem ABX-EGF, imunolipossomas anti-EGFr, vacina-EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticorpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib ou OSI-774), TP-38, proteína de fusão EGFR, TYKERB® (lapatinib) e semelhantes.

Os inibidores do receptor de ErbB2 incluem CP-724-714, CI-1033 (canertinib), Herceptin® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacina HER2), APC-8024 (vacina HER-2), anticorpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticorpos biespecíficos trifuncionais ASHER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 e semelhantes.

Os inibidores de histona desacetilase incluem depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, suberoilanolida ácido hidroxâmico (SAHA), TSA, ácido valproico e semelhantes.

Os inibidores de HSP-90 incluem 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB®, NCS-683664, PU24FCl, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 e semelhantes.

Os inibidores de MEK incluem ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 e semelhantes.

Os inibidores de mTOR incluem AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, tensirolimus e semelhantes.

Os fármacos anti-inflamatórios não esteróides incluem AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (cetoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam) ibuprofeno creme, ALEVE® e NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenac),

INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac),
TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolac),
TORADOL® (cetorolac), DAYPRO® (oxaprozina) e semelhantes.

Os inibidores de PDGFR incluem C-451, CP-673, CP-868596 e semelhantes.

Os quimioterapêuticos de platina incluem cisplatina, ELOXATIN® (oxaliplatina) eptaplatina, lobaplatina, nedaplatina, PARAPLATIN® (carboplatina), satraplatina e semelhantes.

Os inibidores de quinase do tipo polo incluem BI-2536 e semelhantes.

Os análogos de trombospondina incluem ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 e semelhantes.

Os inibidores de VEGFR incluem AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™, axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, Macugen (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF Trap, vatalanib, ZATIMA™ (vandetanib, ZD-6474) e semelhantes.

Os antimetabolitos incluem ALIMTA® (premetrexed dissódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, citosina arabinósido, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR, enocitabina, etnilcitidina, fludarabina, hidroxiiureia, 5-fluorouracilo (5-FU) sozinho ou em combinação com leucovorina, GEMZAR® (gencitabina), hidroxiiureia, ALKERAN® (melfalan), mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribósido, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT e semelhantes.

Os antibióticos incluem antibióticos intercalantes aclarubicina, atinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorubicina, CAELYX®

ou MYOCET® (doxorubicina), elsamitrucina, epirbucina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, stimalamer, estreptoizocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina e semelhantes.

Os inibidores de topoisomerase incluem aclarubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecano, BN-80915, CAMPTOSAR® (cloridrato de irinotecano), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecano, edotecarina, ELLENCE® ou PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecano, 10-hidroxycamptotecina, gimatecano, lurtotecano, mitoxantrona, oratecina, pirarbucina, pixantrona, rubitecano, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecano e semelhantes.

Os anticorpos incluem AVASTIN® (bevacizumab), CD40-anticorpos específicos, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticorpos específicos para IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab e semelhantes.

As terapias hormonais incluem ARIMIDEX® (anastrozole), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL®, (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), fadrozole, FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA®, (letrozole), formestano, glucocorticóides, HECTOROL® ou RENAGEL® (doxercalciferol), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrato de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), predisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona libertadora de hormona luteinizante (LHRH)), vantas, VETORYL®, (trilostano ou modrastano), ZOLADDEX® (fosrelina, goserelina) e semelhantes.

Os deltóides e retinóides incluem seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoina), ATRAGEN® (tretinoina lipossomal), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 e semelhantes.

Os alcalóides de plantas incluem, mas não estão limitados a vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina e semelhantes.

Os inibidores de proteassoma incluem VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 e semelhantes.

Exemplos de imunológicos incluem interferões e outros agentes de reforço imunológico. Os interferões incluem interferão alfa, interferão alfa-2a, interferão alfa-2b, interferão beta, interferão gama-1a, ATIMMUNE® (interferão gama-1b), interferão gama-n1, combinações destes e semelhantes. Outros agentes incluem ALFAFERONE®, BAM-002, BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CamPath® (alemtuzumab), CTLA4 (antigénio 4 de linfócito citotóxico), decarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstima), lentinan, interferão alfa de leucócitos, imiquimod, MDX-010, vacina de melanoma, mitumomab, molgramostima, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastima), OncoVAC-CL, OvaRex® (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFg1), PROVENGE®, sargaramostima, sizofilan, teceleucina, TheraCys®, ubenimex, VIRULIZIN®, Z-100, WF-10, PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timalfasin), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetan) e semelhantes.

Os modificadores de resposta biológica são agentes que modificam os mecanismos de defesa de organismos vivos, ou respostas biológicas tais como a sobrevivência, o crescimento, ou diferenciação de células de tecidos para as levar a ter atividade antitumoral e incluem incluem cretina, lentinano, sizofirano, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex e semelhantes.

Os análogos de pirimidina incluem citarabina (ara C ou Arabinosido C), citosina arabinosido, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) e semelhantes.

Os análogos de purina incluem LANVIS® (tioguanina) e PURINETOL® (mercaptipurina).

Os agentes antimitóticos incluem batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibenzenossulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881, vinflunina, ZK-EPO e semelhantes.

Os compostos da presente invenção destinam-se também a ser utilizados como radiosensibilizadores que reforçam a eficácia da radioterapia. Exemplos de radioterapia incluem, mas não estão limitados a, radioterapia de feixe externo, teleterapia, braquiterapia e radioterapia de fonte selada e não selada.

Adicionalmente, os compostos que têm a Fórmula I podem ser combinados com outros agentes quimioterapêuticos tais como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inibidor de farnesil transferase), ADVEXIN®, ALTOCOR® ou MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, um ARN sintético), APTOSYN™ (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginase, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazarotne), AVE-8062, BEC2 (mitumomab), caquectina ou caquexina (fator de necrose de tumores), canvaxina (vacina), CeaVac™ (vacina do cancro), CELEUK® (celmoleucina), CEPLENE® (cloridrato de histamina), CERVARIX™ (vacina para o vírus do papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida);

H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CyPat™, combrestatina A4P, DAB(389)EGF ou TransMID-107R™ (toxinas de difteria), dacarbazina, datinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de esqualamina), DIMERICINE® (loção de lipossomas T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecano), enzastaurino, EP0906, GARDASIL® (vacina recombinante contra o vírus do papiloma quadrivalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), gastrimmune, genasense, GMK (vacina conjugada de gangliosido), GVAX® (vacina contra o cancro da próstata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredicina besudotox), exotoxina de

pseudomonas IL-13, interferão- α , interferão- γ , JUNOVAN™ ou MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilenotetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (uma enzima ribonuclease), ONCOPHAGE® (tratamento de vacina contra o melanoma), OncoVAX (Vacina IL-2), ORATHECIN™ (rubitecano), OSIDEM® (fármaco celular à base de anticorpos), OvaRex® MAb (anticorpo monoclonal de murino), paditaxel, PANDIMEX™ (saponinas aglicona de ginseng compreendendo 20(S)protopanaxadiol (aPPD) e 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacina investigacional contra o cancro), pegaspargase, PEG Interferão A, fenoxodiol, procarbazina, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (estaurosporos de *Streptomyces*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), Taxoprexin® (DHA-paclitaxel), TELCYTA™ (TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), timitaq (dicloridrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFerade™ (adenovetor: veículo de ADN que contém o gene para o fator de necrose de tumores), TRACLEER® ou ZAVESCA® (bosentan), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido de arsénio), VIRULIZIN®, ucraína (derivado de alcalóides da planta celandina maior), vitaxina (anticorpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (motexafina gadolínio), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS™ (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), zometa (ácido zolendróico), zorubicina e semelhantes.

É também esperado que os compostos que têm a Fórmula I inibam o crescimento de células derivadas de um cancro ou neoplasma pediátrico incluindo rabinomiossarcoma embrionário, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielóide aguda pediátrica, rabinomiossarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma de células grandes anaplásico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratóide/rabdóide atípico do sistema nervoso central pediátrico, leucemia bifenotípica aguda pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, cancros pediátricos da família de Ewing de tumores tais como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor

de Wilms anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilms de histologia favorável pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatose derivada de neuroblastoma pediátrico, câncros de células pré-B (tais como leucemia) pediátricos, osteossarcoma pediátrico, tumor renal rabdóide pediátrico, rabdomiossarcoma pediátrico, e câncros de células T pediátricos tais como linfoma e câncer de pele e semelhantes (Pedido detido conjuntamente dos Estados Unidos da América com o Nº de Série 10/988,338), Cancer Res., 2000, 60, 6101-10); e desordens autoimunes incluem síndrome de doença de imunodeficiência adquirida, síndrome linfoproliferativo autoimune, anemia hemolítica, doenças inflamatórias, trombocitopenia e semelhantes (Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3:378-384; Br. J. Haematol. Set. de 2000; 110(3): 584-90; Blood 15 de Fev. de 2000; 95(4):1283-92; e New England Journal of Medicine Set. de 2004; 351(14): 1409-1418).

Os compostos que têm a Fórmula I podem ser preparados por processos químicos de síntese, exemplos dos quais são apresentados abaixo. Deve ser entendido que a ordem dos passos nos processos pode ser variada, que os reagentes, solventes e condições de reação podem ser substituídos pelos mencionados especificamente e que porções vulneráveis tais como as porções C(O)OH, C(O) e C(O)H, NH, C(O)NH₂, OH e SH podem ser protegidas e desprotegidas, conforme necessário.

Os grupos protetores para porções (O)OH incluem, mas não estão limitados a, acetoximetilo, alilo, benzoilmetilo, benzilo, benziloximetilo, terc-butilo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilo, difenilmetilsililo, etilo, para-metoxibenzilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, metilo, metiltiommetilo, naftilo, para-nitrobenzilo, fenilo, n-propilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, trifenilmetilo e semelhantes.

Os grupos protetores para porções C(O) e C(O)H incluem, mas não estão limitados a, 1,3-dioxilcetal, dietilcetal, dimetilcetal, 1,3-ditilanilcetal, O-metiloxima, O-feniloxima e semelhantes.

Os grupos protetores para porções NH incluem, mas não estão limitados a acetilo, alanilo, benzoilo, benzil(fenilmetilo), benzilideno, benziloxicarbonilo (Cbz), terc-butoxicarbonilo (Boc), 3,4-dimetoxibenziloxicarbonilo, difenilmetilo, difenilfosforilo, formilo, metanossulfonilo, para-metoxibenziloxicarbonilo, fenilacetilo, ftaloilo, succinilo, tricloroetoxicarbonilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, trifenilmetilo, trifenilsililo, para-toluenossulfonilo e semelhantes.

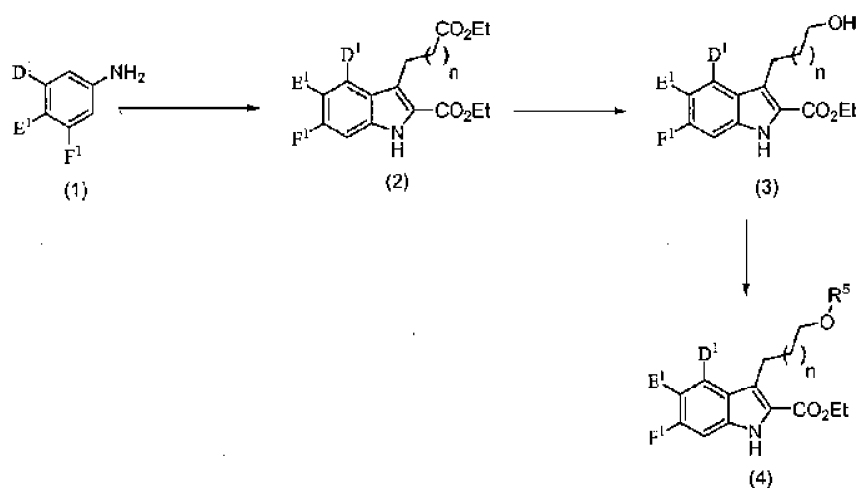
Os grupos protetores para porções OH e SH incluem, mas não estão limitados a, acetilo, alilo, aliloxicarbonilo, benziloxicarbonilo (Cbz), benzoilo, benzilo, terc-butilo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, 3,4-dimetoxibenzilo, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, difenilmetilo, formilo, metanossulfonilo, metoxiacetilo, 4-metoxibenziloxicarbonilo, para-metoxibenzilo, metoxicarbonilo, metilo, para-toluenossulfonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetilo, trietilsililo, trifluoroacetilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-trimetilsililetilo, trifenilmetilo, 2-(trifenilfosfônio)etoxicarbonilo e semelhantes.

Uma discussão sobre grupos protetores é encontrada em T.H. Greene e P.G.M. Wuts, *Protetive Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nova Iorque (1999).

As abreviaturas seguintes têm os significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; AD-mix- significa uma mistura de (DHQD)₂FAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ e K₂SO₄; 9-BBN significa 9-borabíciclo(3.3.1)nonano; (DHQD)₂FAL significa hidroquinidina 1,4-ftalazinadiil éter dietílico; DBU significa 1,8-diazabíciclo(5.4.0)undec-7-eno; DIBAL significa hidreto de diisobutilalumínio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DMF significa N,N-dimetilformamida; dmpe significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa dimetilsulfóxido; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; d significa 1,1-

bis(difenilfosfino)metano; EDAC significa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxycarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N',N'-tetrametilurónio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa álcool isopropílico; MP-BH₃ significa cianoborohidreto demetilpoliestireno-trietilamónio macroporoso; PyBOP significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidino-fosfónio; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; TF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina e PF₃ significa trifenilfosfina.

ESQUEMA 1



Como mostrado no ESQUEMA 1, os compostos de Fórmula (1) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (2) por reação dos primeiros com nitrato de sódio e um ácido aquoso, seguida pela adição de acetato de sódio aquoso e de um 2-oxocicloalquiléster apropriado.

Exemplos de ácidos incluem ácido clorídrico e semelhantes.

Exemplos de 2-oxocicloalquilésteres apropriados incluem 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo, 2-oxociclopentano-carboxilato de etilo e semelhantes.

A reação é conduzida inicialmente a cerca de 0°C durante cerca de 30 minutos a cerca de uma hora e em seguida aquecida

para entre cerca de 15°C e 25°C, durante cerca de uma a quatro horas, em água.

Os compostos de Fórmula (2) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (3) por reação dos primeiros com uma solução de borano.

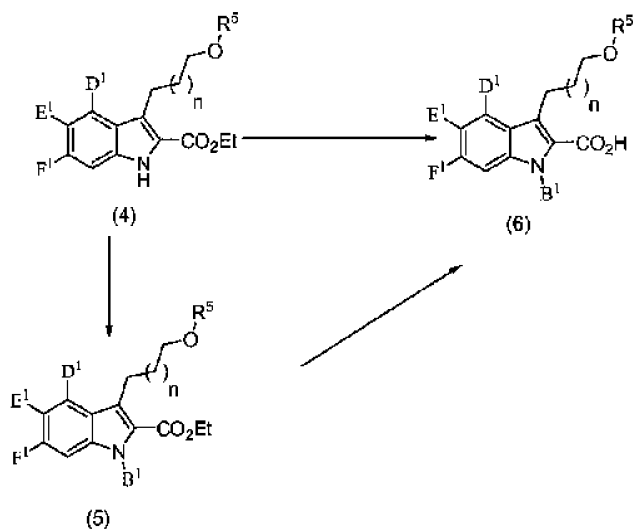
A reação é tipicamente conduzida à temperatura ambiente durante cerca de mais de cerca de 8 horas a cerca de 20 horas num solvente tal como mas não limitado a THF.

Os compostos de Fórmula (3) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (4) por reação dos primeiros com R⁵OH, trifenilfosfina, e um reagente tal como, mas não limitado a, DEAD ou TBAD.

A adição é conduzida tipicamente abaixo da temperatura ambiente antes de aquecimento para a temperatura ambiente durante cerca de 8-72 horas num solvente tal como, mas não limitado a, THF.

A introdução de porções representadas por D¹, E¹ e F¹ pode ser realizada por reação de anilinas substituídas de Fórmula (1) como mostrado no ESQUEMA (1). Em alternativa, bromoanilinas de Fórmula (1) podem ser reagidas como mostrado no ESQUEMA (1) e depois subsequentemente reagidas utilizando métodos descritos na literatura (tal como os descritos em *Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century*, By J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670) e conhecidos pelos especialistas na técnica para reações de acoplamento cruzado de carbono catalisadas por paládio.

ESQUEMA 2



Como mostrado no ESQUEMA 2, os compostos de Fórmula (4) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (5) por reação dos primeiros com uma base seguida por um composto apropriado de Fórmula B¹Br (5a) ou B¹Cl (5b).

Exemplos de uma base incluem hidreto de sódio, carbonato de potássio e semelhantes.

Exemplos de compostos apropriados de Fórmula (5a) incluem 1-(3-bromopropoxi)naftaleno e semelhantes.

Exemplos de compostos apropriados de Fórmula (5b) incluem 2-cloro-1-morfolinoetanona e semelhantes.

A reação é conduzida tipicamente a ou abaixo da temperatura ambiente durante cerca de 15 minutos a uma hora durante a adição da base e em seguida desde cerca de 20°C a 80°C durante cerca de uma a oito horas após a adição do composto de Fórmula (5a) ou (5b) num solvente tal como, mas não limitado a, DMF.

Os compostos de Fórmula (5) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (6) por reação dos primeiros com uma base.

Exemplos de bases incluem hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e semelhantes.

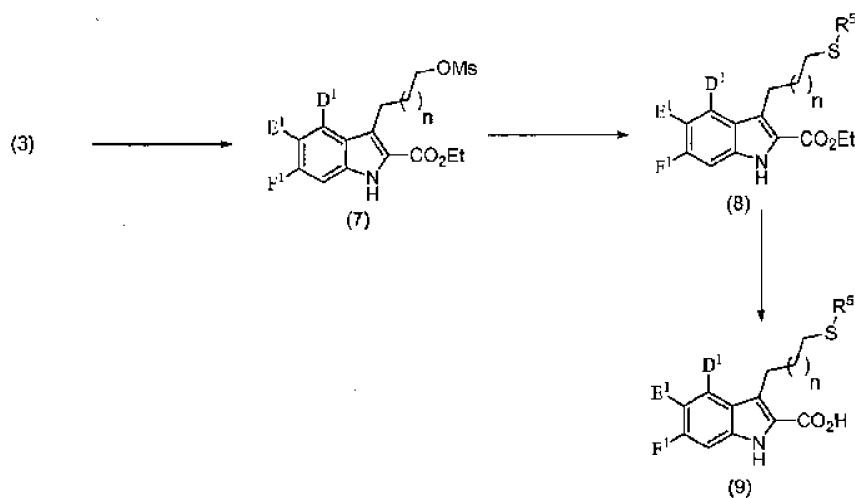
A reação é conduzida tipicamente durante cerca de 1 hora a cerca de 48 horas, entre cerca de 0°C e 35°C, em solventes tais como água, metanol, etanol, isopropanol, misturas destes e semelhantes.

Os compostos de Fórmula (4) em que B¹ é H podem ser convertidos em compostos de Fórmula (6) por reação dos primeiros com uma base.

Exemplos de bases incluem hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e semelhantes.

A reação é conduzida tipicamente durante cerca de 1 hora a cerca de 48 horas, entre cerca de 0°C e 35°C, em solventes tais como água, metanol, etanol, isopropanol, misturas destes e semelhantes.

ESQUEMA 3



Como mostrado no ESQUEMA 3, os compostos de Fórmula (3) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (7) por reação dos primeiros com uma base seguida por cloreto de metanossulfonilo.

Exemplos de bases incluem TEA, piridina e semelhantes.

A reação é conduzida tipicamente durante cerca de 30 minutos a cerca de três horas, entre cerca de 0°C e 20°C, em acetonitrilo.

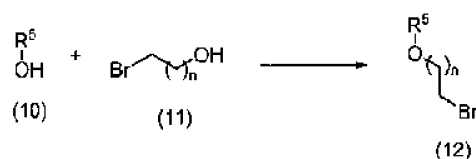
Os compostos de Fórmula (7) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (8) por reação dos primeiros com um composto de Fórmula R^5SH e uma base.

Exemplos de bases incluem carbonato de potássio e carbonato de sódio.

A reação é conduzida tipicamente durante um a cinco dias entre cerca de $50^{\circ}C$ e $100^{\circ}C$ num solvente tal como, mas não limitado a, acetonitrilo.

Os compostos de Fórmula (8) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (9), como descrito no ESQUEMA 2 para a conversão dos compostos de Fórmula (4) em compostos de Fórmula (6).

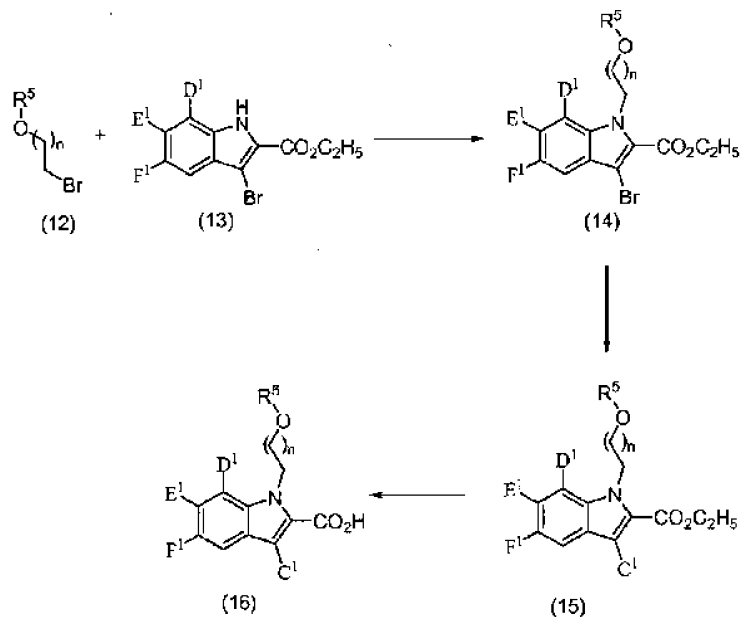
ESQUEMA 4



Como mostrado no ESQUEMA 4, os compostos de Fórmula (10) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (12) por reação dos primeiros com os compostos de Fórmula (11), trifenilfosfina e um reagente tal como, mas não limitado a, DEAD ou TBAD.

A adição pode ser conduzida abaixo da temperatura ambiente antes de aquecimento para a temperatura ambiente durante cerca de 8-72 horas num solvente tal como, mas não limitado a, THF.

ESQUEMA 5



Como mostrado no ESQUEMA 5, os compostos de Fórmula (12) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (14) por reação dos primeiros, de um composto de Fórmula (13) e uma base.

Exemplos de bases incluem hidreto de sódio e carbonato de potássio.

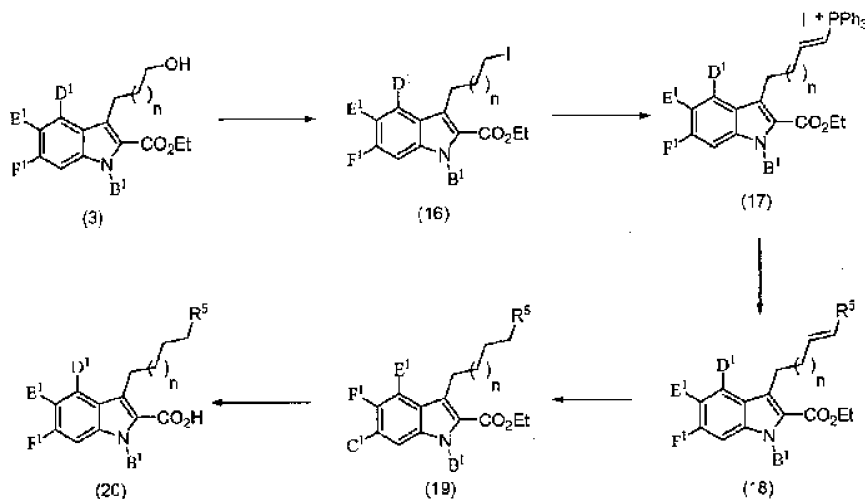
A reação é conduzida tipicamente a ou abaixo da temperatura ambiente durante cerca de 15 minutos a uma hora durante a adição da base, e depois desde cerca de 20°C a 80°C durante cerca de uma a oito horas, após a adição do composto de Fórmula (13) num solvente tal como, mas não limitado a, DMF.

Os compostos de Fórmula (14) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (15) utilizando métodos descritos na literatura (tais como os descritos em *Palladium Reagents And Catalysts: New Perspectives For The 21st Century*, By J. Tsuji, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2004, 1-670) e conhecidos pelos especialistas na técnica para reações de acoplamento cruzado de carbono catalisadas por paládio.

Os compostos de Fórmula (15) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (16), como descrito no ESQUEMA 2 para a

conversão dos compostos de Fórmula (4) em compostos de Fórmula (6).

ESQUEMA 6



Como mostrado no ESQUEMA 6, os compostos de Fórmula (3) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (16) por reação dos primeiros, iodo, trifenilfosfina e imidazole, seguida por uma base.

Exemplos de bases incluem carbonato de sódio e semelhantes.

A reação é conduzida tipicamente desde cerca de -10°C a cerca de 10°C durante cerca de 15 minutos a uma hora e depois continuada durante mais 30 minutos a uma hora após adição da base, num solvente tal como, mas não limitado a, diclorometano.

Os compostos de Fórmula (16) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (17) por reação dos primeiros e trifenilfosfina.

A reação é conduzida tipicamente durante cerca de 8 a cerca de 48 horas em refluxo, num solvente tal como, mas não limitado a, acetonitrilo ou diclorometano.

Os compostos de Fórmula (17) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (18) por reação dos primeiros, uma base, e um composto de Fórmula $R^5C(O)H$.

Exemplos de bases incluem hidreto de sódio e n-butil-lítio.

A reação é inicialmente conduzida durante cerca de uma hora a cerca de 60°C a cerca de 100°C após a adição da base e depois arrefecida para cerca de 10°C a cerca de 25°C e tratada com um composto de Fórmula (17). Após cerca de 10 minutos a cerca de 20 minutos, o composto de Fórmula $R^5C(O)H$ é adicionado e a mistura é novamente aquecida a cerca de 60°C a cerca de 100°C durante cerca de uma a oito horas.

Os compostos de Fórmula (18) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (19) por reação dos primeiros com uma fonte de hidrogénio e um catalisador.

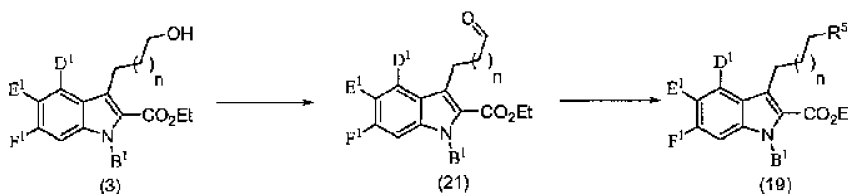
Exemplos de fontes de hidrogénio incluem hidrazina e hidrogénio gasoso.

Exemplos de catalisadores incluem Pd/C e Níquel Raney e semelhantes.

A temperatura e pressão variam dependendo do método de hidrogenação e dos substratos empregues. Solventes típicos incluem metanol, etanol, acetato de etilo e semelhantes.

Os compostos de Fórmula (19) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (20) como descrito no ESQUEMA 2 para a conversão dos compostos de Fórmula (4) em compostos de Fórmula (6).

ESQUEMA 7



Como mostrado no ESQUEMA 7, os compostos de Fórmula (3) podem ser convertidos em compostos de Fórmula (21) por reação dos primeiros, DMSO, uma base e um agente de desidratação.

Exemplos de bases incluem trietilamina, diisopropilamina e semelhantes.

Exemplos de agentes de desidratação incluem cloreto de oxalilo, anidrido trifluoroacético e sulfato de piridina.

A reação é conduzida tipicamente durante cerca de uma a cerca de oito horas a cerca de -60°C a cerca de 0°C dependendo do substrato e método empregues.

Os exemplos que se seguem são apresentados para proporcionar aquela que se crê ser a descrição mais útil e facilmente compreensível de procedimentos e aspetos conceptuais desta invenção.

EXEMPLO 1

ácido 3-(3-ciclohexilpropil)-1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 2

ácido 3-(4-ciclohexilbutil)-1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 3A

3-(3-hidroxipropil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

A uma mistura de 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo (2,82 g) em THF (40 mL) adicionou-se borano·THF 1M (40 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, extinguida com metanol (100 mL) e concentrada. O concentrado foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel com 5-25% de acetato de etilo/hexanos.

EXEMPLO 3B

3-(3-(3-clorofenoxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Uma mistura de 3-clorofenol (0,050 g), EXEMPLO 3A (0,052 g), azidicarboxilato de di-terc-butilo (0,086 g) e trifenilfosfina (0,1 g) em THF (2,5 mL) foi agitada à

temperatura ambiente durante 24 horas e concentrada. O concentrado foi purificado por HPLC de fase inversa (Zorbax SB, C-18, 30% a 100% de acetonitrilo/água/0,1% de ácido trifluoroacético).

EXEMPLO 3C

ácido 3-(3-(3-clorofenoxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura do EXEMPLO 3B (0,035 mg) e LiOH (0,1 g) em metanol/água (1:1,5 mL) foi aquecida a 150°C sob condições de microondas (CEM Discover) (70 W) durante 10 minutos. A mistura de reação foi concentrada, diluída com água (2 mL), tratada com HCl 5M e extraída com acetato de etilo. O extrato foi seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado. O concentrado foi purificado por HPLC de fase inversa (Zorbax SB, C-18, 20% a 100% de acetonitrilo/água/0,1% de ácido trifluoroacético). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 12,88 (s largo, 1H), 11,40 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,92 (m, 4H), 3,97 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,05 (m, 2H).

EXEMPLO 4A

3-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo por 3-(trifluorometil)fenol o 3-clorofenol no EXEMPLO 3B.

EXEMPLO 4B

ácido 3-(3-(3-(trifluorometil)fenoxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 4A o exemplo 3B no EXEMPLO 3C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 12,88 (s largo, 1H), 11,40 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,22 (m, 4H), 6,98 (t, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,07 (m, 2H).

EXEMPLO 5A

3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo por 1-naftol o 3-clorofenol no EXEMPLO 3B.

EXEMPLO 5B

ácido 3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 5A o exemplo 3B no EXEMPLO 3C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 12,96 (s largo, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,21 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,20 (m, 2H).

EXEMPLO 6A

3-(3-(2-benzilfenoxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo por 2-benzilfenol o 3-clorofenol no EXEMPLO 3B.

EXEMPLO 6B

ácido 3-(3-(2-benzilfenoxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 6A o exemplo 3B no EXEMPLO 3C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 12,92 (s largo, 1H), 11,40 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,13 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 6,85 (m, 2H), 3,95 (m, 4H), 3,18 (t, 2H), 2,04 (m, 2H).

EXEMPLO 7A

3-(3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo por 2,3-dihidro-1H-inden-5-ol o 3-clorofenol no EXEMPLO 3B.

EXEMPLO 7B

ácido 3-(3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 7A o exemplo 3B no EXEMPLO 3C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 12,90 (s largo, 1H), 11,41 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,64 (dd, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,77 (m, 4H), 2,00 (m, 4H).

EXEMPLO 8A

3-(3-(3-metilnaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo por 3-metilnaftalen-1-ol o 3-clorofenol no EXEMPLO 3B.

EXEMPLO 8B

ácido 3-(3-(3-metilnaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 8A o exemplo 3B no EXEMPLO 3C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 12,91 (s largo, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 3,97 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,21 (m, 2H).

EXEMPLO 9A

3-(3-(2-metilnaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo por 2-metilnaftalen-1-ol o 3-clorofenol no EXEMPLO 3B.

EXEMPLO 9B

ácido 3-(3-((2-metil-1-naftil)oxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 9A o exemplo 3B no EXEMPLO 3C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 12,89 (largo, s, 1H), 11,4 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 3,97 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,15-2,26 (m, 2H).

EXEMPLO 10A

3-(3-(metilsulfoniloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

A uma mistura do EXEMPLO 3A (0,125 g) e trietilamina (0,21 mL) em acetonitrilo (3 mL) a 0-5°C adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (0,0404 mL). Após 30 minutos, a mistura foi concentrada e o concentrado foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel com 0-30% de acetato de etilo/hexanos.

EXEMPLO 10B

3-(3-(naftalen-1-iltio)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Uma mistura do EXEMPLO 10A (42 mg), naftalenotiol (45 mg), e carbonato de potássio (36 mg) em acetonitrilo (2 mL) foi aquecida a 80°C durante 3 dias. A mistura de reação foi vertida em água, extraída com diclorometano e purificada por cromatografia flash sobre sílica gel com 0-20% de acetato de etilo em hexanos.

EXEMPLO 10C

ácido 3-(3-(1-naftiltio)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 10B o exemplo 3B no EXEMPLO 3C. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 12,92 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,11-8,32 (m, 1H), 7,85-8,03 (m, 1H),

7,77 (d, 1H), 7,50-7,67 (m, 2H), 7,32-7,50 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,98 (t, 1H), 3,12-3,26 (m, 2H), 3,06 (t, 2H), 1,85-2,05 (m, 2H).

EXEMPLO 11A

5-bromo-3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

A uma mistura de 4-bromoanilina (3,44 g) em HCl aquoso 5M (12 mL) a 0°C, adicionou-se NaNO₂ 2,5M (1,38 g) em água (20 mL). Após a adição, adicionou-se acetato de sódio 4,5M (9,23 g) em água (25 mL), seguido por éster etílico de ácido 2-oxo-ciclopentanocarboxílico (3 mL). A mistura foi agitada a 0°C durante 15 minutos, aquecida para 19°C durante duas horas, e extraída com diclorometano. O extrato foi seco (MgSO₄), filtrado e concentrado. O concentrado foi dissolvido em H₂SO₄ a 10% em etanol (22 mL) e refluxado durante a noite, arrefecido para a temperatura ambiente, neutralizado com água (0,4 L) e filtrado.

EXEMPLO 11B

5-bromo-3-(3-hidroxipropil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 11A o 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo no EXEMPLO 3A.

EXEMPLO 11C

5-bromo-(3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil))-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo por 1-naftol o 3-clorofenol e pelo EXEMPLO 11B o exemplo 3A no EXEMPLO 3B.

EXEMPLO 11D

ácido 5-bromo-(3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil))-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 11C o exemplo 3B no EXEMPLO 3C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 13,14 (s largo, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 6,86 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 2,19 (m, 2H).

EXEMPLO 12

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura do EXEMPLO 11C (45,2 mg), ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico (21,1 mg), dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (catalítico), e LiOH 2M (0,3 mL) em dimetoxietano/etanol/ H_2O 7/2/3 (2 mL) foi aquecida sob condições de microondas (CEM Discover) a 150°C durante 30 minutos. A mistura foi extinguida com HCl 1M (0,4 mL) e extraída com acetato de etilo. O extrato foi seco (MgSO_4), filtrado e concentrado. O cruconcentrado foi purificado por HPLC de fase inversa (Zorbax SB-C18, 20-100% de acetonitrilo/água/0,1% de ácido trifluoroacético). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 12,95 (s largo, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,31 (m, 5H), 7,18 (m, 3H), 6,83 (d, 1H), 6,00 (m, 2H), 4,08 (t, 2H), 2,21 (m, 2H).

EXEMPLO 13

ácido 5-((E)-2-ciclohexilvinil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo por ácido (E)-2-ciclohexilvinilborónico o ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico no EXEMPLO 12. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 12,95 (s largo, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 5,80 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 2,21 (t, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,62 (m, 5H), 1,20 (m, 3H), 0,92 (m, 2H).

EXEMPLO 14

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-((E)-2-fenilvinil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo por ácido (E)-estirilborónico o ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico no EXEMPLO 12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 13,03 (s largo, 1H), 11,56 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,43 (d, 1H), 7,28 (m, 7H), 6,92 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,25 (m, 2H).

EXEMPLO 15

ácido 5-(4-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo por ácido 4-fluorofenilborónico o ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico no EXEMPLO 12. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 13,05 (s largo, 1H), 11,56 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,35 (t, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,25 (m, 2H).

EXEMPLO 16

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-(2-feniletil)-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura do EXEMPLO 14 (0,005 g), ciclohexeno (0,5 mL), Pd/C (catalítico) em etanol (4 mL) foi aquecida a 130°C (270 W) num microondas (CEM Discover) durante 10 minutos. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O concentrado foi purificado por HPLC de fase inversa preparativa (Zorbax SB, C-18, 20% a 100% de acetonitrilo/água/0,1% de ácido trifluoroacético) para dar o composto do título. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 12,88 (s largo, 1H), 11,32 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 4,08 (t, 2H), 2,56 (s, 4H), 2,19 (m, 2H).

EXEMPLO 17

ácido 3-(3-((7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)propil)-
1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 17A

Este exemplo foi preparado substituindo por 7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-ol o 3-clorofenol no EXEMPLO 3B.

EXEMPLO 17B

ácido 3-(3-((7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi)propil)-
1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 17A o exemplo 3B no EXEMPLO 3C. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) 8,72 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,19 (m, 5H), 2,09 (m, 2H).

EXEMPLO 18A

3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo por 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ol o 3-clorofenol no EXEMPLO 3B.

EXEMPLO 18B

ácido 3-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 18A o exemplo 3B no EXEMPLO 3C. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) 8,75 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,76 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,80 (m, 4H).

EXEMPLO 19A

4-bromo-3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1 H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo por 3-bromoanilina a 4-bromoanilina no EXEMPLO 11A.

EXEMPLO 19B

4-bromo-3-(3-hidroxipropil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 19A o 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo no EXEMPLO 3A.

EXEMPLO 19C

4-bromo-(3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil))-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo por 1-naftol o 3-clorofenol e pelo EXEMPLO 19B o exemplo 3A no EXEMPLO 3B.

EXEMPLO 19D

ácido 4-(4-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo por ácido 4-fluoro-fenilborónico o ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico e pelo EXEMPLO 19C o exemplo 11C no EXEMPLO 12. ¹H RMN (500 MHz, CLOROFÓRMIO-d) 8,76 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,80 (m, 4H).

EXEMPLO 20A

6-bromo-3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo por 3-bromoanilina a 4-bromoanilina no EXEMPLO 11A.

EXEMPLO 20B

6-bromo-3-(3-hidroxipropil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 20A o 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo no EXEMPLO 3A.

EXEMPLO 20C

6-bromo-(3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil))-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo por 1-naftol o 3-clorofenol e pelo EXEMPLO 20B o exemplo 3A no EXEMPLO 3B.

EXEMPLO 20D

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-((E)-2-fenilvinil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo por ácido (E)-estirilborónico o ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico e pelo EXEMPLO 20C o exemplo 11C no EXEMPLO 12. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 12,98 (s largo, 1H), 11,53 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,53 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,21 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 4,17 (t, 2H), 2,21 (m, 2H).

EXEMPLO 21

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 20C o exemplo 11C no EXEMPLO 12. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 12,94 (s largo, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,32 (m, 6H), 7,21 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,37 (m, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,54 (d, 2H), 2,19 (m, 2H).

EXEMPLO 22

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-
1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 19C o exemplo 11C no EXEMPLO 12. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 13,01 (s largo, 1H), 11,49 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,33 (m, 13H), 6,91 (d, 1H), 6,32 (m, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,12 (m, 2H).

EXEMPLO 23

ácido 6-(3-(benziloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-
indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo por ácido 3-(benziloxi)fenilborónico o ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico e pelo EXEMPLO 20C o exemplo 11C no EXEMPLO 12. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 13,03 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35 (m, 13H), 7,01 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 2,24 (m, 2H).

EXEMPLO 24

ácido 4-(3-(benziloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-
indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo por ácido 3-(benziloxi)fenilborónico o ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico e pelo EXEMPLO 19C o exemplo 11C no EXEMPLO 12. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 12,98 (s largo, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,34 (m, 4H), 7,24 (m, 4H), 7,03 (m, 3H), 6,83 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

EXEMPLO 25A

5-bromo-3-(4-etoxi-4-oxobutil)-1H-indole-2-carboxilato de
etilo

Este exemplo foi preparado substituindo por 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo o 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo no EXEMPLO 11A.

EXEMPLO 25B

5-bromo-3-(4-hidroxibutil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 25A o 3-(3-etoxi-3-oxopropil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo no EXEMPLO 3A.

EXEMPLO 25C

5-bromo-3-(4-(naftalen-1-iloxi)butil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo por 1-naftol o 3-clorofenol e pelo EXEMPLO 25B o exemplo 3A no EXEMPLO 3B.

EXEMPLO 25D

ácido 5-bromo-3-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 25C o exemplo 3B no EXEMPLO 3C. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 13,11 (s largo, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 1,88 (m, 4H).

EXEMPLO 26A

1-metil-3-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

A uma mistura de NaH oleoso a 60% (20 mg) em DMF (5 mL) adicionou-se o EXEMPLO 5A (0,1 g). Após agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, adicionou-se CH_3I (0,1 mL) e a mistura foi agitada durante 16 horas. Adicionaram-se água e diclorometano à mistura e o extrato foi separado e concentrado.

EXEMPLO 26B

ácido 1-metil-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 26A o exemplo 3B no EXEMPLO 3C. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 13,12 (s largo, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,19 (m, 2H).

EXEMPLO 27

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-fenil-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo por ácido fenilborónico o ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico e pelo EXEMPLO 20C o exemplo 11C no EXEMPLO 12. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 13,00 (s largo, 1H), 11,65 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,43 (m, 10H), 7,28 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,65 (t, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

EXEMPLO 28

ácido 6-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo por ácido 2-metilfenilborónico o ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico e pelo EXEMPLO 20C o exemplo 11C no EXEMPLO 12. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 12,97 (s largo, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,37 (m, 10H), 6,72 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,66 (m, 2H).

EXEMPLO 29

ácido 6-(3-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo por ácido 3-metilfenilborónico o ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico e pelo EXEMPLO 20C o exemplo 11C no EXEMPLO 12. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 12,99 (s largo, 1H), 11,64 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,35 (m, 10H), 6,82 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 3,67 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,74 (m, 2H).

EXEMPLO 30

ácido 6-(4-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo por ácido 4-metilfenilborónico o ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico e pelo EXEMPLO 20C o exemplo 11C no EXEMPLO 12. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 12,98 (s, 1H), 11,61 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,36 (m, 10H), 6,80 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,63 (t, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,69 (m, 2H).

EXEMPLO 31A

1-(3-bromopropoxi)naftaleno

Uma mistura de 1-naftol (3,45 g), 3-bromopropanol (1,75 mL), azodicarboxilato de di-t-butilo (5,52 g) e trifenilfosfina (6,28 g) em THF (30 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e concentrada. O concentrado foi diluído com acetato de etilo, lavado com água e salmoura e seco (MgSO_4), filtrado e concentrado. O concentrado foi purificado por cromatografia em sílica gel com 0-7% de acetato de etilo/hexano.

EXEMPLO 31B

3-bromo-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Uma mistura de carboxilato de etil-2-indole (1,89 g) e N-bromosuccinimida (1,77 g) em THF (30 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi vertida em água (150 mL) e filtrada. O filtrante foi lavado com THF, seco sob vácuo a 60°C e recristalizado em acetato de etilo/hexanos.

EXEMPLO 31C

3-bromo-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

O EXEMPLO 31B (0,58 g) foi adicionado a uma mistura de NaH (0,112 g) em DMF (5 mL). A mistura foi agitada durante 30 minutos, tratada com EXEMPLO 31A (0,532 g) em DMF (3 mL), agitada a 80°C durante 1 hora, extinguida com NH₄Cl saturado, e extraída com acetato de etilo. O extrato foi lavado com água e salmoura e seco (MgSO₄), filtrado e concentrado. O concentrado foi purificado por cromatografia em sílica gel com 0-7% de acetato de etilo/hexanos.

EXEMPLO 31D

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-orto-tolil-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Uma mistura de EXEMPLO 31C (90 mg), ácido orto-tolilborónico (54 mg), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (18 mg), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina (5,8 mg), CsF (90 mg) em THF (2 mL), foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, diluída com acetato de etilo e foi lavada com água e salmoura. O extrato combinado foi seco (MgSO₄), filtrado e concentrado.

EXEMPLO 31E

ácido 3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura do EXEMPLO 31D em LiOH 1N:dioxano (0,5 mL: 2 mL) foi aquecida sob condições de microondas (CEM Discover) a 130°C durante 30 minutos. A mistura foi extinguida com mistura aquosa de HCl 1N (0,5 mL) e extraída com acetato de etilo. O extrato foi seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado. O concentrado foi purificado por HPLC de fase inversa (Zorbax SB-C18, 20-100% acetonitrilo/água/0,1% de ácido trifluoroacético). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) 12,7 (s largo, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,87

(d, 2H), 4,91 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

EXEMPLO 32A

3-(naftalen-1-il)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido orto-tolilborónico por ácido 1-naftalenoborónico no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 32B

ácido 3-(1-naftil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 32A no EXEMPLO 31E. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) 12,61 (s largo, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,48 (m, 8H), 7,31 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,98 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 2,45 (m, 2H).

EXEMPLO 33A

3-(3-(3-(dimetilamino)propilcarbamoil)fenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1 H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido orto-tolilborónico por éster pinacólico de ácido N-(3-(N',N'-dimetilamino)propil)benzamida-3-borónico no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 33B

ácido 3-(3-(((3-(dimetilamino)propil)amino)carbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 33A no EXEMPLO 31E. ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) 12,06 (s largo, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,53 (m, 5H), 7,39 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,89 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,38 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

EXEMPLO 34A

3-(bifenil-2-il)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido orto-tolilborónico por ácido 2-bifenilborónico no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 34B

ácido 3-(1,1'-bifenil-2-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 34A no EXEMPLO 31E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 12,68 (largo, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,38 (m, 6H), 7,08 (m, 7H), 6,93 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 2,22 (m, 2H).

EXEMPLO 35A

2-(3-bromopropoxi)naftaleno

Este exemplo foi preparado substituindo 1-naftol por 2-naftol no EXEMPLO 31A.

EXEMPLO 35B

3-bromo-1-(3-(naftalen-2-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31A pelo EXEMPLO 35A no EXEMPLO 31C.

EXEMPLO 35C

1-(3-(naftalen-2-iloxi)propil)-3-orto-tolil-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31C pelo EXEMPLO 35B no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 35D

ácido 3-(2-metilfenil)-1-(3-(2-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 35C no EXEMPLO 31E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 12,69 (largo, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,21 (m, 7H), 7,09 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 2,30 (m 2H), 2,01 (s, 3H).

EXEMPLO 36A

5-(3-bromopropoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno

Este exemplo foi preparado substituindo 1-naftol por 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol no EXEMPLO 31A.

EXEMPLO 36B

3-bromo-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31A pelo EXEMPLO 36A no EXEMPLO 31C.

EXEMPLO 36C

1-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-3-ortotolil-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31C pelo EXEMPLO 36B no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 36D

ácido 3-(2-metilfenil)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 36C no EXEMPLO 31E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 12,69

(largo, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,09 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 6,64 (m, 2H), 4,79 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,71 (m, 4H).

EXEMPLO 37A

1-(3-(naftaten-1-iloxi)propil)-3-m-tolil-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido orto-tolilborónico por ácido m-tolilborónico no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 37B

ácido 3-(3-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 37A no EXEMPLO 31E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 12,95 (largo, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,38 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,85 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

EXEMPLO 38A

3-(3-clorofenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido orto-tolilborónico por ácido 3-clorofenilborónico no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 38B

ácido 3-(3-clorofenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 38A no EXEMPLO 31E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 13,11 (largo, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,45 (m, 8H), 7,25 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,88 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,38 (m, 2H).

EXEMPLO 39A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-fenil-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido ortotolilborónico por ácido fenilborónico no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 39B

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-fenil-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 39A no EXEMPLO 31E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 12,99 (largo, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,40 (m, 7H), 7,24 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,86 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 2,37 (m, 2H).

EXEMPLO 40A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido ortotolilborónico por ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 40B

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 40A no EXEMPLO 31E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 12,75 (largo, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 4,92 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,36 (m, 2H).

EXEMPLO 41A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-
1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido orto-tolilborónico por ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 41B

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-
1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 41A no EXEMPLO 31E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 13,13 (largo, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (m, 5H), 7,48 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,90 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 2,39 (m, 2H).

EXEMPLO 42A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-
1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido orto-tolilborónico por ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 42B

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-
1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 42A no EXEMPLO 31E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 13,16 (largo, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,90 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 2,39 (m, 2H).

EXEMPLO 43A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-
1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido orto-tolilborónico por ácido 4-(trifluorometoxifenilborónico no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 43B

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-
1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 43A no EXEMPLO 31E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 13,09 (largo, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (m, 5H), 7,53 (m, 4H), 7,43 (m, 5H), 7,26 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,88 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 2,38 (m, 2H).

EXEMPLO 44A

3-(2,3-dimetilfenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-
indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido orto-tolilborónico por ácido 2,3-dimetilfenilborónico no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 44B

ácido 3-(2,3-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-
indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 44A no EXEMPLO 31E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 12,67 (largo, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,90 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

EXEMPLO 45A

3-(2,5-dimetilfenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido ortotolilborónico por ácido 2,5-dimetilfenilborónico no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 45B

ácido 3-(2,5-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 45A no EXEMPLO 31E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 12,69 (largo, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,90 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

EXEMPLO 46A

3-(3,4-dimetilfenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido ortotolilborónico por ácido 3,4-dimetilfenilborónico no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 46B

ácido 3-(3,4-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 46A no EXEMPLO 31E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 12,89 (largo, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,22 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

EXEMPLO 47A

3-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido ortotolilborónico por ácido 3,5-dimetilfenilborónico no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 47B

ácido 3-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 47A no EXEMPLO 31E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 12,92 (largo, 1H), 8,19(d, 1H), 7,87(d, 1H), 7,64(d, 1H), 7,48(m, 5H), 7,23(m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,97 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

EXEMPLO 48A

3-(2,5-dimetoxifenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido ortotolilborónico por ácido 2,5-dimetoxifenilborónico no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 48B

ácido 3-(2,5-dimetoxifenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 48A no EXEMPLO 31E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 12,73 (largo, 1H), 8,26(m, 1H), 7,88(m, 1H), 7,64(d, 1H), 7,53(m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,22(m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,35 (m, 2H).

EXEMPLO 49A

3-(3,4-dimetoxifenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido orto-tolilborónico por ácido 3,4-dimetoxifenilborónico no EXEMPLO 31D.

EXEMPLO 49B

ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 49A no EXEMPLO 31E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 12,95 (largo, 1H), 8,23(m, 1H), 7,88(m, 1H), 7,64(d, 1H), 7,50(m, 4H), 7,38 (m, 1H), 7,23(m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,35 (m, 2H).

EXEMPLO 50A

1-(4-bromobutoxi)naftaleno

Este exemplo foi preparado substituindo 3-bromopropanol por 4-bromobutanol no EXEMPLO 31A.

EXEMPLO 50B

3-orto-tolil-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Uma mistura do EXEMPLO 31B (1,08 g), ácido orto-tolilborónico (1,1 g), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaládio(II) (140 mg) em dimetoxietano: Na_2CO_3 aquoso 2N (25 mL:5 mL) foi agitada sob azoto a 80°C durante 16 horas, diluída com acetato de etilo e foi lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada e concentrada. O concentrado foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel com 0-10% de acetato de etilo/hexanos.

EXEMPLO 50C

1-(4-(naftalen-1-iloxi)butil)-3-orto-tolil-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31A pelo EXEMPLO 50A e substituindo o EXEMPLO 31B pelo EXEMPLO 50B no EXEMPLO 31C.

EXEMPLO 50D

ácido 3-(2-metilfenil)-1-(4-(1-naftiloxi)butil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 50C no EXEMPLO 31E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 12,69 (largo, 1H), 8,09(d, 1H), 7,85(d, 1H), 7,64(d, 1H), 7,47(m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,26(m, 4H), 7,16(m, 1H), 7,09(m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,75 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,02 (m, 5H), 1,86 (m, 2H).

EXEMPLO 51A

2-(4-bromobutoxi)naftaleno

Este exemplo foi preparado substituindo 3-bromopropanol por 4-bromobutanol e substituindo 1-naftol por 2-naftol no EXEMPLO 31A.

EXEMPLO 51B

1-(4-(naftalen-2-iloxi)butil)-3-orto-tolil-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31A pelo EXEMPLO 51A e substituindo o EXEMPLO 31B pelo EXEMPLO 50B no EXEMPLO 31C.

EXEMPLO 51C

ácido 3-(2-metilfenil)-1-(4-(2-naftiloxi)butil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 51B no EXEMPLO 31E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 12,69 (largo, 1H), 7,79(m, 3H), 7,69(d, 1H), 7,44(m, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,21(m, 1H), 7,11(m, 4H), 4,72(t, 2H), 4,10 (t, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,80 (m, 2H).

EXEMPLO 52A

1-(4-bromobutoxi)-2,3-diclorobenzeno

Este exemplo foi preparado substituindo 3-bromopropanol por 4-bromobutanol e substituindo 1-naftol por 2,3-diclorofenol no EXEMPLO 31A.

EXEMPLO 52B

1-(4-(2,3-diclorofenoxi)butil)-3-orto-tolil-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31A pelo EXEMPLO 52A e substituindo o EXEMPLO 31B pelo EXEMPLO 50B no EXEMPLO 31C.

EXEMPLO 52C

ácido 1-(4-(2,3-diclorofenoxi)butil)-3-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 52B no EXEMPLO 31E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 12,66 (largo, 1H), 7,67(d, 1H), 7,34(m, 1H), 7,26(m, 4H), 7,18(dd, 1H), 7,14(m, 1H), 7,08(m, 3H), 4,71(t, 2H), 4,10 (t, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,76(m, 2H).

EXEMPLO 53A

1-(2-(2,4-diclorofenoxi)etil)-3-o-tolil-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31A pelo 1-(2-bromoetoxi)-2,4-diclorobenzeno e substituindo o EXEMPLO 31B pelo EXEMPLO 50B no EXEMPLO 31C.

EXEMPLO 53B

ácido 1-(2-(2,4-diclorofenoxy)etil)-3-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 53A no EXEMPLO 31E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 12,68 (largo, 1H), 7,75(d, 1H), 7,49(d, 1H), 7,35(m, 1H), 7,28(m, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,14(m, 2H), 7,07(d, 2H), 5,07(t, 2H), 4,45 (t, 2H), 2,01 (s, 3H).

EXEMPLO 54A

1-(3-(2,4-diclorofenoxy)propil)-3-orto-tolil-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31A por 1-(3-bromopropoxi)-2,4-diclorobenzeno e o EXEMPLO 31B pelo EXEMPLO 50B no EXEMPLO 31C.

EXEMPLO 54B

ácido 1-(3-(2,4-diclorofenoxy)propil)-3-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 54A no EXEMPLO 31E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 12,68 (largo, 1H), 7,64(d, 1H), 7,59(d, 1H), 7,35(dd, 1H), 7,26(m, 4H), 7,15 (m, 1H), 7,06(m, 3H), 4,78(t, 2H), 4,05 (t, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

EXEMPLO 55

ácido 1-(4-(2,4-diclorofenoxy)butil)-3-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 55A

1-(4-(2,4-diclorofenoxi)butil)-3-orto-tolil-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31A por 1-(4-bromobutioxi)-2,4-diclorobenzeno e substituindo o EXEMPLO 31B pelo EXEMPLO 50B no EXEMPLO 31C.

EXEMPLO 55B

ácido 1-(4-(2,4-diclorofenoxi)butil)-3-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 55A no EXEMPLO 31E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 12,68 (largo, 1H), 7,64(d, 1H), 7,54(d, 1H), 7,33(m, 2H), 7,24(m, 3H), 7,11 (m, 4H), 4,70(t, 2H), 4,07 (t, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).

EXEMPLO 56A

3-benzil-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Uma mistura do EXEMPLO 31C (100 mg), brometo de benzil-zinco(II) 0,5M em THF (1,32 mL) e (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaládio(II) (18 mg) em THF (2 mL), foi agitada a 60°C durante 16 horas. A mistura foi diluída com acetato de etilo e a fase orgânica foi lavada com água e salmoura e seca (MgSO_4), filtrada e concentrada. O concentrado foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel com 0-8% de acetato de etilo/hexanos.

EXEMPLO 56B

ácido 3-benzil-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 56A no EXEMPLO 31E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 13,34 (largo, 1H), 8,24(d, 1H), 7,87(m, 1H), 7,64(d, 1H), 7,52(m,

3H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,11 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 2,31 (m, 2H).

EXEMPLO 57A

3-(2-metilbenzil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo brometo de benzilzinco(II) por brometo de (2-metilbenzil)zinco(II) no EXEMPLO 56A.

EXEMPLO 57B

ácido 3-(2-metilbenzil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 57A no EXEMPLO 31E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 13,11 (largo, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,88 (t, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (m, 2H).

EXEMPLO 58A

3-(3-metilbenzil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo brometo de benzilzinco(II) por brometo de (3-metilbenzil)zinco(II) no EXEMPLO 56A.

EXEMPLO 58B

ácido 3-(3-metilbenzil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-iridole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 58A no EXEMPLO 31E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 13,24 (largo, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (m,

3H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,03 (m, 4H), 6,92 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).

EXEMPLO 59A

3-(4-metilbenzil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo brometo de benzilzinco(II) por brometo de (4-metilbenzil)zinco(II) no EXEMPLO 56A.

EXEMPLO 59B

ácido 3-(4-metilbenzil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 59A no EXEMPLO 31E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 13,23 (largo, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,85 (d, 1H), 4,84 (t, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).

EXEMPLO 60A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(naftalen-2-ilmetil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo brometo de benzilzinco(II) por brometo de (naftalen-2-ilmetil)zinco(II) no EXEMPLO 56A.

EXEMPLO 60B

ácido 3-(2-naftilmetil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 60A no EXEMPLO 31E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 13,30 (largo, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,74 (m,

3H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52(m, 2H), 7,41 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (m 1H), 6,85 (d, 1H), 4,86(t, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,14(t, 2H), 2,33 (m, 2H).

EXEMPLO 61

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-feniletil)-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura do EXEMPLO 66 (18 mg), ciclohexeno (0,5 mL), Pd/C (10%, 5 mg) em etanol (2 mL), foi aquecida sob condições de microondas (CEM Discover) a 110°C durante 20 minutos, filtrada e concentrada. O produto foi purificado por HPLC de fase inversa preparativa (Zorbax SB, C-18, 20% a 100% de acetonitrilo/água/0,1% de ácido trifluoroacético). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 13,15 (largo, 1H), 8,23(m, 1H), 7,87(m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,53(m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,26(m, 4H), 7,18 (m, 2H), 7,06 (m 1H), 6,85 (d, 1H), 4,83(t, 2H), 4,12(t, 2H), 3,30 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,33 (m, 2H).

EXEMPLO 62

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-fenilpropil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 66 pelo EXEMPLO 67 no EXEMPLO 61. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 13,07 (largo, 1H), 8,23(d, 1H), 7,87(m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,55(m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,26(m, 2H), 7,18 (m, 4H), 7,06 (m 1H), 6,82(d, 1H), 4,83(t, 2H), 4,12(t, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

EXEMPLO 63A

1-(2-bromoetoxi)naftaleno

Este exemplo foi preparado substituindo 3-bromopropanol por 2-bromoetanol no EXEMPLO 31A.

EXEMPLO 63B

1-(2-(naftalen-1-iloxi)etil)-3-orto-tolil-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31A pelo EXEMPLO 63A e substituindo o EXEMPLO 31B pelo EXEMPLO 50B no EXEMPLO 31C.

EXEMPLO 63C

ácido 3-(2-metilfenil)-1-(2-(1-naftiloxi)etil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 63B no EXEMPLO 31. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 12,82 (largo, 1H), 7,88(m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,43(m, 3H), 7,33 (m, 4H), 7,21(m, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 5,22(m, 2H), 4,50(m, 2H), 1,95 (s, 3H).

EXEMPLO 64A**2-(2-bromoetoxi)naftaleno**

Este exemplo foi preparado substituindo 1-naftol por 2-naftol e substituindo 3-bromopropanol por 2-bromoetanol no EXEMPLO 31A.

EXEMPLO 64B

1-(2-(naftalen-2-iloxi)etil)-3-orto-tolil-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31A pelo EXEMPLO 64A e substituindo o EXEMPLO 31B pelo EXEMPLO 50B no EXEMPLO 31C.

EXEMPLO 64C

ácido 3-(2-metilfenil)-1-(2-(2-naftiloxi)etil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 64B no EXEMPLO 31. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 12,77 (largo, 1H), 7,78(m, 4H), 7,43 (m, 1H), 7,37(m, 1H), 7,29(m, 4H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (m 1H), 7,09 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 5,08(m, 2H), 4,45(m, 2H), 1,99(s, 3H).

EXEMPLO 65A

1-(2-bromoetoxi)-2,3-diclorobenzeno

Este exemplo foi preparado substituindo 1-naftol por 2,3-diclorofenol e substituindo 3-bromopropanol por 2-bromoetanol no EXEMPLO 31A.

EXEMPLO 65B

1-(2-(2,3-diclorofenoxi)etil)-3-orto-tolil-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31A pelo EXEMPLO 65A e substituindo o EXEMPLO 31B pelo EXEMPLO 50B no EXEMPLO 31C.

EXEMPLO 65C

ácido 1-(2-(2,3-diclorofenoxi)etil)-3-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 31D pelo EXEMPLO 65B no EXEMPLO 31. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 12,68 (largo, 1H), 7,75(d, 1H), 7,35(m, 1H), 7,24(m, 4H), 7,13 (m 3H), 7,09 (d, 2H), 5,08(m, 2H), 4,48(m, 2H), 2,01(s, 3H).

EXEMPLO 66

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((E)-2-fenilvinil)-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura de EXEMPLO 31C (100 mg), ácido (E)-estirilborónico (39 mg), e dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (8 mg) em dimetoxietano:etanol:LiOH aquoso 1N 7:3:3 (2 mL), foi aquecida

sob condições de microondas (CEM Discover) a 130°C durante 30 minutos. A mistura foi extinguida com HCl 1N e extraída com acetato de etilo. O extrato foi seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado. O concentrado foi purificado por HPLC de fase inversa (Zorbax SB-C18, 20 - 100% de acetonitrilo/água/0,1% de ácido trifluoroacético) para dar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 13,59 (largo, 1H), 8,24(m, 1H), 8,15(d, 1H), 7,94(m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 7,21 (m 1H), 6,87 (d, 1H), 4,87(t, 2H), 4,17(t, 2H), 2,34(m, 2H).

EXEMPLO 67

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido (E)-estirilborónico por ácido (E)-3-fenilprop-1-enilborónico no EXEMPLO 66. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 13,37 (largo, 1H), 8,22(d, 1H), 7,87(m, 2H), 7,61(d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,20 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,85(d, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,81(t, 2H), 4,13(t, 2H), 3,59 (d, 2H), 2,30(m, 2H).

EXEMPLO 68

ácido 3-((E)-2-ciclohexilvinil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido (E)-estirilborónico por ácido (E)-2-ciclohexilvinilborónico no EXEMPLO 66. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 13,30 (largo, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 4,81 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,33 (m, 2H), 1,22 (m, 3H).

EXEMPLO 69

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido (E)-estirilborónico por ácido 3-(piperidina-1-carbonil)fenilborónico no EXEMPLO 66. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 13,04 (largo, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,44 (m, 9H), 7,26 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,88 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,57 (largo, 4H), 2,38 (m, 2H), 1,61 (largo, 2H), 1,50 (largo, 4H).

EXEMPLO 70

ácido 3-(4-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido (E)-estirilborónico por ácido 4-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil)fenilborónico no EXEMPLO 66. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 13,06 (largo, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,45 (m, 8H), 7,27 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,89 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,66 (s, 4H), 3,56 (largo, 2H), 3,31 (largo, 2H), 2,38 (m, 2H).

EXEMPLO 71

ácido 3-(3-((2-metoxietil)amino)carbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido (E)-estirilborónico por ácido 3-(2-metoxietilcarbamoil)fenilborónico no EXEMPLO 66. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) 13,01 (largo, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,49 (m, 6H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,89 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,38 (m, 2H).

EXEMPLO 72

ácido 3-(3-((dimetilamino)sulfonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido (E)-estirilborónico por ácido 3-(N,N-dimetilsulfamoyl)fenilborónico no EXEMPLO 66. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 13,20 (largo, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,73 (m, 5H), 7,47 (m, 5H), 7,28 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,89 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 2,66 (s, 6H), 2,40 (m, 2H).

EXEMPLO 73

ácido 3-(3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o ácido (E)-estirilborónico por 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzil)morfolina no EXEMPLO 66. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,01 (largo, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,53 (m, 8H), 7,39 (t, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,90 (t, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,98 (largo, 2H), 3,65 (largo, 2H), 3,29 (largo, 2H), 3,14 (largo, 2H), 2,38 (m, 2H).

EXEMPLO 74A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(piperidin-1-il)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Uma mistura de EXEMPLO 31C (100 mg), piperidina (57 mg), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (20 mg), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (26 mg) e Cs₂CO₃ (216 mg) em tolueno (2 mL), foi aquecida a 100°C durante 48 horas. A mistura foi diluída com acetato de etilo e foi lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi seca (Na₂SO₄) filtrada e concentrada. O concentrado foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel com 0-10% de acetato de etilo/hexanos.

EXEMPLO 74B

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piperidin-1-il-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura de EXEMPLO 74A (30 mg) em LiOH aquoso 1N/metanol/THF (1 mL/1 mL/1 mL) foi agitada à temperatura

ambiente durante a noite. A mistura de reação foi acidificada com HCl 1N (1 mL) e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O concentrado foi purificado por HPLC de fase inversa (Zorbax SB-C18, 20-100% de acetonitrilo/água/0,1% de ácido trifluoroacético). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 16,82 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,83 (t, 1H), 4,89 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,24 (largo, 4H), 2,33 (m, 2H), 1,70 (largo, 6H).

EXEMPLO 75A

3-morfolino-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo piperidina por morfolina no EXEMPLO 74A.

EXEMPLO 75B

ácido 3-morfolin-4-il-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 74A pelo EXEMPLO 75A no EXEMPLO 74B. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 15,74 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 4,89 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,81 (t, 4H), 3,26 (t, 4H), 2,33 (m, 2H).

EXEMPLO 76A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(3-(trifluorometoxi)fenilamino)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo piperidina por 3-(trifluorometoxi)anilina no EXEMPLO 74A.

EXEMPLO 76B

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 74A pelo EXEMPLO 76A no EXEMPLO 74B. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 13,23 (largo, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,08 (largo, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,00 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 4,85 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 2,32 (m, 2H).

EXEMPLO 77A

3-(4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

Este exemplo foi preparado substituindo piperidina por piperidina-4-carboxilato de metilo no EXEMPLO 74A.

EXEMPLO 77B

ácido 3-(4-carboxipiperidin-1-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Este exemplo foi preparado substituindo o EXEMPLO 74A pelo EXEMPLO 77A no EXEMPLO 74B. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 16,42 (s, 1H), 12,39 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,89 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

EXEMPLO 79

ácido 3-anilino-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 79A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(fenilamino)-4-o-tolil-1H-indole-2-carboxilato de metilo

Uma mistura de EXEMPLO 126C (42 mg, 0,079 mmol), anilina (8,71 μ l, 0,095 mmol), Xantphos (4,14 mg, 7,15 μ mol), diacetoxipaládio (1,071 mg, 4,77 μ mol) e dioxano (2 ml) foi aquecida a 160°C sob condições de microondas durante 30 min. O precipitado foi removido por filtração e o filtrado concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, eluindo com diclorometano/hexano 1/1 para proporcionar o produto desejado.

EXEMPLO 79B

ácido 3-anilino-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura de EXEMPLO 79A (34,1 mg) e hidróxido de sódio (0,252 ml) em tetrahidrofurano (1 ml) e metanol (1,000 ml) foi agitada durante a noite e acidificada com HCl. A mistura resultante foi concentrada e o resíduo purificado por RPHPLC (fase móvel: 10%-100% de acetonitrilo em solução aquosa de TFA a 0,1% durante 60 min.) numa coluna C18. ^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido- D_6) 13,11 (s, 1H), 8,21-8,31 (m, 1H), 7,86-7,90 (m, 1H), 7,65 (d, $J=7,98\text{Hz}$, 1H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,26 (dd, $J=8,29, 7,06\text{Hz}$, 1H), 6,92-7,00 (m, 1H), 6,80-6,91 (m, 4H), 6,70-6,78 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 6,46 (t, $J=7,21\text{Hz}$, 1H), 6,06 (d, $J=7,67\text{Hz}$, 2H), 4,75-5,07 (m, 2H), 4,20 (t, $J=5,68\text{Hz}$, 2H), 2,39 (t, $J=6,14\text{Hz}$, 2H), 1,87 (s, 3H).

EXEMPLO 80

ácido 3-(3-(1-naftiltio)ciclohexil)-1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 80A

3-(3-oxociclohexil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

1H-indole-2-carboxilato de etilo (2,953 g) e ciclohex-2-enona (1,004 mL) foram adicionados a acetonitrilo (50 mL). Adicionou-se trifluorometanossulfonato de bismuto (III) (341 mg) e a solução foi aquecida a 65°C durante dois dias. A

solução foi arrefecida, concentrada e purificada por cromatografia flash em coluna sobre sílica gel, com 10% aumentado para 20% de acetato de etilo em hexanos para dar o composto do título.

EXEMPLO 80B

3-(3-hidroxiciclohexil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

O EXEMPLO 80A (931 mg) foi adicionado a metanol (20 mL), arrefecido para 0°C, e tratado com borohidreto de boro (247 mg). A solução foi agitada a 0°C durante uma hora, extinguida com HCl 1M e extraída com acetato de etilo a 70% (em hexanos). A solução foi seca com salmoura e sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi removido sob vácuo para dar o composto do título.

EXEMPLO 80C

3-(3-(naftalen-1-iltio)ciclohexil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (188 mg) foi adicionada a tetrahydrofurano (5 mL), arrefecida para 0°C e tratada com trimetilfosfina (1M em tolueno, 0,746 mL). A solução foi agitada a 0°C durante 15 minutos. Adicionou-se naftaleno-1-tiol (120 mg) seguido pelo EXEMPLO 80B (195 mg). A solução foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A solução foi concentrada e purificada por cromatografia flash sobre coluna de sílica gel com acetato de etilo a 10% em hexanos para dar o composto do título.

EXEMPLO 80D

ácido 3-(3-(1-naftiltio)ciclohexil)-1H-indole-2-carboxílico

O EXEMPLO 80C (64 mg) foi dissolvido em tetrahydrofurano (1 mL), água (0,33 mL) e metanol (0,33 mL). Adicionou-se monohidrato de hidróxido de lítio (31 mg) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A solução foi tornada ligeiramente ácida utilizando HCl 1M, extraída com acetato de etilo e seca com sulfato de sódio anidro. Após

filtração, o solvente foi removido sob vácuo para proporcionar o composto do título. ^1H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 12,95 (s largo, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,64-7,52 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,17 (td, 1H), 6,97 (td, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,85 (s largo, 1H), 2,07-1,86 (m, 5H), 1,83-1,65 (m, 3H).

EXEMPLO 81

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)ciclohexil)-1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 81A

3-(3-(naftalen-1-iloxi)ciclohexil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo por azodicarboxilato de dietilo, trifenilfosfina e naftaleno-1-ol a 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, a trimetilfosfina e o naftaleno-1-tiol, respetivamente, no EXEMPLO 80C.

EXEMPLO 81B

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)ciclohexil)-1H-indole-2-carboxílico

O composto do título foi preparado substituindo pelo EXEMPLO 81A o EXEMPLO 80C no EXEMPLO 80D. ^1H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 12,94 (s largo, 1H), 11,34 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,54 (t, 2H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,20 (t, 1H), 7,00 (m, 2H), 5,06 (s largo, 1H), 4,54 (tt, 1H), 2,44 (td, 1H), 2,21-2,08 (m, 4H), 1,83-1,75 (m, 3H).

EXEMPLO 88

ácido 1-(2-metilbenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 13,06 (s, 1H), 8,18-8,25 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 1H), 7,78 (d, $J=7,80\text{Hz}$, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,24 (t, $J=7,63\text{Hz}$, 1H), 7,18 (d, $J=7,46\text{Hz}$, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 6,87 (t, $J=7,46\text{Hz}$, 2H), 5,92 (d, $J=7,46\text{Hz}$, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,20

(t, J=6,10Hz, 2H), 3,39 (t, J=7,5Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,20-2,29 (m, J=1,70Hz, 2H).

EXEMPLO 89

ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 13,04 (bs, 1H), 8,18 - 8,25 (m, 1H), 7,81-7,91 (m, 1H), 7,68 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,48-7,58 (m, 3H), 7,45 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,27 (t, J=7,7Hz, 1H), 7,00 (t, J=7,5Hz, 1H), 6,88 (d, J=6,3Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,56 (t, J=5,9Hz, 2H), 4,17 (t, J=6,1Hz, 2H), 3,66 (t, J=5,8Hz, 2H), 2,10-2,25 (m, 2H).

EXEMPLO 90

ácido 1-(3-metilbenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 13,17 (s, 1H), 8,14-8,28 (m, 1H), 7,79-7,93 (m, 1H), 7,74 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,42-7,57 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,26 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,10 (t, J=7,5Hz, 1H), 6,96-7,06 (m, 2H), 6,83-6,91 (m, 2H), 6,71 (d, J=7,5Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,17 (t, J=6,1Hz, 2H), 3,33-3,41 (m, 2H), 2,24 (s, 2H), 2,19 (s, 3H).

EXEMPLO 91

ácido 1-(4-metilbenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 13,14 (s, 1H), 8,10-8,28 (m, 1H), 7,79-7,95 (m, 1H), 7,73 (d, J=7,9Hz, 1H), 7,41-7,57 (m, 4H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,25 (t, J=7,5Hz, 1H), 7,02 (t, J=7,7Hz, 4H), 6,88 (t, J=7,9Hz, 4H), 5,77 (s, 2H), 4,17 (t, J=6,1Hz, 2H), 3,32-3,39 (m, 2H), 2,21-2,25 (m, 2H), 2,20 (s, 3H).

EXEMPLO 92

ácido 1-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-
1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 13,04 (s, 1H), 8,09-8,25 (m, 1H), 7,81-7,90 (m, 1H), 7,76 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,41-7,56 (m, 8H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,18-7,31 (m, 4H), 6,99-7,13 (m, 2H), 6,87 (d, J=6,8Hz, 1H), 6,17 (d, J=7,8Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 4,18 (t, J=6,1Hz, 2H), 3,33-3,41 (m, 2H), 2,15-2,28 (m, 2H).

EXEMPLO 93

ácido 1-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-
1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 13,12 (s, 1H), 8,11-8,34 (m, 1H), 7,80-7,92 (m, 1H), 7,74 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,20-7,61 (m, 15H), 7,02 (t, J=7,5Hz, 1H), 6,94 (d, J=7,5Hz, 1H), 6,85 (d, J=6,8Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,18 (t, J=6,1Hz, 2H), 3,31-3,46 (m, 2H), 2,12-2,34 (m, 2H).

EXEMPLO 94

ácido 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-
1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 13,20 (s, 1H), 8,13-8,30 (m, 1H), 7,80-7,94 (m, 1H), 7,68-7,81 (m, 1H), 7,22-7,60 (m, 14H), 6,95-7,13 (m, 3H), 6,88 (d, J=6,4Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,19 (t, J=6,1Hz, 2H), 3,38 (t, J=7,5Hz, 2H), 2,15-2,32 (m, 2H).

EXEMPLO 95

ácido 1-(2,4-dimetilbenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-
indole-2-carboxílico

¹H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 13,03 (s, 1H), 8,18-8,29 (m, 1H), 7,81-7,93 (m, 1H), 7,77 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,31-7,60 (m, 5H), 7,17-7,29 (m, 1H), 6,94-7,09 (m, 2H), 6,88 (d,

J=6,4Hz, 1H), 6,66 (d, J=7,8Hz, 1H), 5,84 (d, J=7,8Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,19 (t, J=6,1Hz, 2H), 3,38 (t, J=7,5Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,18-2,32 (m, 2H), 2,16 (s, 3H).

EXEMPLO 96

ácido 1-(4-carboxibenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 13,04 (s, 1H), 12,93 (s, 1H), 8,06-8,30 (m, 1H), 7,69-7,94 (m, 4H), 7,43-7,58 (m, 4H), 7,33-7,41 (m, 1H), 7,27 (t, J=7,1Hz, 1H), 6,97-7,12 (m, 3H), 6,88 (d, J=6,8Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,18 (t, J=5,9Hz, 2H), 3,34-3,44 (m, 2H), 2,13-2,32 (m, 2H).

EXEMPLO 97

ácido 1-((2S)-2-metil-3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,91 (s, 1H), 8,06-8,31 (m, 1H), 7,77-7,95 (m, 1H), 7,64 (d, J=8,7Hz, 1H), 7,42-7,59 (m, 3H), 7,18-7,43 (m, 5H), 6,97 (d, J=6,7Hz, 1H), 6,71-6,89 (m, 2H), 4,82-4,95 (m, 1H), 4,66-4,83 (m, 1H), 3,97-4,13 (m, 2H), 2,59-2,78 (m, 1H), 1,98-2,15 (m, 3H), 1,07 (d, J=6,7Hz, 3H).

EXEMPLO 98

ácido 1-((2R)-2-metil-3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,91 (s, 1H), 8,06-8,31 (m, 1H), 7,77-7,95 (m, 1H), 7,64 (d, J=8,7Hz, 1H), 7,42-7,59 (m, 3H), 7,18-7,43 (m, 5H), 6,97 (d, J=6,7Hz, 1H), 6,71-6,89 (m, 2H), 4,82-4,95 (m, 1H), 4,66-4,83 (m, 1H), 3,97-4,13 (m, 2H), 2,59-2,78 (m, 1H), 1,98-2,15 (m, 3H), 1,07 (d, J=6,7Hz, 3H).

EXEMPLO 99

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 13,30 (largo, s, 1H) 8,61-8,69 (m, 2H) 8,19 (d, 1H) 7,78-7,90 (m, 2H) 7,26-7,57 (m, 8H) 7,10 (t, 1H) 6,89 (d, 1H) 6,02 (s, 2H) 4,21 (t, 2H) 3,40 (t, 2H) 2,21-2,29 (m, 2H).

EXEMPLO 100

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 8,51-8,57 (m, 1H) 8,17-8,23 (m, 1H) 7,84-7,89 (m, 1H) 7,71-7,79 (m, 2H) 7,42-7,57 (m, 4H) 7,38 (t, 1H) 7,24-7,35 (m, 2H) 7,06 (t, 1H) 6,89 (d, 1H) 6,77 (d, 1H) 5,91 (s, 2H) 4,19 (t, 2H) 3,38 (t, 2H) 2,19-2,30 (m, 2H).

EXEMPLO 101

ácido 1-(4-metoxibenzil)-3-(2-(1-naftiloxi)etoxi)-1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 101A

3-bromo-1H-indole-2-carboxilato de etilo

A uma solução agitada de 1H-indole-2-carboxilato de etilo (9,45 g) em tetrahidrofurano (100 mL), adicionou-se N-bromosuccinimida (8,89 g, 50 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi dissolvido com água (100 ml) e éter dietílico (300 ml). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura e seca sobre Na₂SO₄. Após filtração, a concentração do solvente proporcionou o composto do título.

EXEMPLO 101B

3-bromo-1-(4-metoxibenzil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

A uma solução de EXEMPLO 101A (5,9 g) em N,N-dimetilformamida (50 mL) adicionou-se 1-(bromometil)-4-metoxibenzeno (4,85 g) e Cs_2CO_3 (25 g). A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com éter (300 mL) e água (200 mL). A camada aquosa foi extraída com éter duas vezes. Os extratos combinados foram lavados com água (x3), salmoura e secos sobre Na_2SO_4 . A concentração do solvente deu o EXEMPLO 101B.

EXEMPLO 101C

1-(4-metoxibenzil)-3-(2-(naftalen-1-iloxi)etoxi)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

A uma solução de EXEMPLO 101B (388 mg) e 2-(naftalen-1-iloxi)etanol (188 mg) em tolueno (3 ml), adicionou-se 1,1'-binaftil-2-ildi-terc-butilfosfina (7,5 mg), acetato de paládio (II) (5 mg) e Cs_2CO_3 (488 mg). A mistura foi purgada com argon e agitada à temperatura ambiente e em seguida aquecida a 80°C durante a noite. Após este tempo a mistura foi diluída com acetato de etilo (200 mL) e lavada com água, salmoura e seca sobre Na_2SO_4 . Após concentração do solvente, o resíduo foi carregado numa coluna de sílica gel e eluído com acetato de etilo a 5% em hexano para dar o EXEMPLO 101C.

EXEMPLO 101D

ácido 1-(4-metoxibenzil)-3-(2-(naftiloxi)etoxi)-1H-indole-2-carboxílico

A uma solução de EXEMPLO 101C (80 mg) em tetrahidrofurano (2 ml), metanol (1 ml) e água (1ml), adicionou-se LiOH (100 mg). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi então acidificada com HCl a 5% e extraída com acetato de etilo (200 ml). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura e seca sobre Na_2SO_4 . Após concentração do solvente, o resíduo foi dissolvido em DMSO/metanol (1:1, 1,5 ml) e purificado por HPLC de fase inversa. ^1H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 12,99 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,27 (m, 1H), 6,98 (m, 3H),

6,74 (m, 2H), 5,70 (s, 2H), 4,64 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,67 (s, 3H).

EXEMPLO 102

ácido 1-(4-metoxibenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)prop-1-inil)-1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 102A

1-(4-metoxibenzil)-3-(3-(naftalen-1-iloxi)prop-1-inil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

A uma solução de EXEMPLO 101B (3,89 g) em acetonitrilo (20 ml) adicionou-se Pd(PhCN)₂Cl₂ (38 mg), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (143 mg) e Cs₂CO₃ (3,91 g). A mistura foi purgada com argon e agitada à temperatura ambiente durante 25 minutos. Após este tempo, adicionou-se 1-(prop-2-iniloxi)naftaleno (2,2 g) à mistura que foi novamente purgada com argon. A mistura foi então agitada a 80°C durante 3 horas. A mistura foi diluída com acetato de etilo (300 ml) e lavada com água, salmoura e seca sobre Na₂SO₄. Após filtração, o solvente foi concentrado e o resíduo foi carregado para uma coluna de sílica gel e eluído com acetato de etilo a 5% em hexano para dar o EXEMPLO 102A.

EXEMPLO 102B

ácido 1-(4-metoxibenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)prop-1-inil)-1H-indole-2-carboxílico

O composto do título foi preparado via hidrólise do éster como detalhado no procedimento para o exemplo 101D, substituindo pelo EXEMPLO 102A o exemplo 101C. ¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 13,57 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,57 (m, 6H), 7,25 (m, 3H), 6,98 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

EXEMPLO 103

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,92 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,38 (m, 9H), 6,98 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,09 (s, 3H).

EXEMPLO 104

ácido 4-(2,6-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,89 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,37 (m, 9H), 6,86 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 4,91 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,87 (s, 6H).

EXEMPLO 105

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 8,25 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,41 (m, 6H), 6,91 (m, 4H), 4,89 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

EXEMPLO 106

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-oxociclohexil)-1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 106A

4-bromo-1H-indole-2-carboxilato de etilo

A uma solução de bromoacetato de etilo (42 g) em etanol (120 mL) adicionou-se uma solução de NaN₃ (25 g) em água (60 mL). A mistura foi agitada sob refluxo durante 4 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi partilhado entre éter (300 mL) e água (200 mL). A camada aquosa foi novamente extraída com éter. Os extratos combinados foram lavados com água (x3), salmoura e secos sobre Na₂SO₄. Após filtração, a concentração cuidadosa do solvente deu azidoacetato de etilo (26 g) que foi dissolvido em etanol (100

ml) e adicionou-se 2-bromobenzaldeído (12,5 g) à solução, a qual foi então adicionada gota a gota a uma solução arrefecida (-15°C) de etóxido de sódio (preparada a partir de Na (5,2 g) e etanol (60 ml)). A mistura foi agitada a 0°C durante 4 horas antes de ser vertida numa mistura de gelo e solução aquosa saturada de NH_4Cl . A mistura foi filtrada e o precipitado foi lavado com água e dissolvido em acetato de etilo e seco sobre Na_2SO_4 . A concentração do solvente deu um intermediário bruto que foi dissolvido em xileno (100 ml) e adicionado gota a gota a xileno em refluxo sob azoto. Após a adição, a mistura foi agitada em refluxo durante a noite. A concentração da mistura sob vácuo deu o produto bruto que foi purificado por cromatografia em sílica gel (acetato de etilo a 2% em hexano).

EXEMPLO 106B

4-bromo-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

A uma solução de EXEMPLO 106A (5,5 g) em N,N-dimetilformamida (60 mL), adicionou-se 1-(3-bromopropoxi)naftaleno (5,4 g) e Cs_2CO_3 (22 g). A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com éter (300 mL) e água (200 mL). A camada aquosa foi extraída com éter duas vezes. Os extratos combinados foram lavados com água (x3), salmoura e secos sobre Na_2SO_4 . A concentração da mistura deu o produto bruto que foi purificado por cromatografia flash (acetato de etilo a 2% em hexano).

EXEMPLO 106C

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-(2-oxociclohexil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

A uma solução de EXEMPLO 106B (438 mg) e ciclohexanona (196 mg) em dioxano (3 mL), adicionou-se tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (5 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 7 mg) e Cs_2CO_3 (652 mg). A mistura foi agitada a 80°C sob azoto durante a noite. Após arrefecimento, a mistura de reação foi diluída com acetato de etilo e agitada com água. O produto foi extraído com éter (200 ml x 3). Os extratos orgânicos combinados foram

lavados com água, salmoura e secos sobre Na₂SO₄. Após filtração, a concentração da mistura e a purificação em coluna flash (acetato de etilo a 3% em hexano) deram o EXEMPLO 106C.

EXEMPLO 106D

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-oxociclohexil)-1H-indole-2-carboxílico

O composto do título foi preparado via hidrólise do éster como detalhado no procedimento para o exemplo 101D, substituindo pelo EXEMPLO 106C o exemplo 101C. ¹H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,86 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,17 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 4,87 (m, 2H), 4,17 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,04 (m, 9H).

EXEMPLO 107

ácido 4-(2-metilfenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 107A

4-bromo-3-formil-1H-indole-2-carboxilato de metilo

A uma solução de 4-bromo-1H-indole-2-carboxilato de metilo (4,09 g) em diclorometano (60 mL), adicionou-se uma mistura de POCl₃ (3,7 g) e N,N-dimetilformamida (1,76 g). A mistura foi agitada em refluxo durante a noite. A mistura foi diluída com acetato de etilo (300 mL) e solução de acetato de sódio 2M em água (200 mL). A mistura foi misturada cuidadosamente durante 1 hora. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. Os extratos combinados foram lavados com água (x3), salmoura e secos sobre Na₂SO₄. Após filtração, a concentração da mistura deu o composto do título que foi utilizado no passo seguinte sem purificação.

EXEMPLO 107B

4-bromo-3-formil-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de metilo

A uma solução de EXEMPLO 107A (1,76 g) em N,N-dimetilformamida (10 mL), adicionou-se 1-(3-bromopropoxi)naftaleno (1,66 g) e Cs_2CO_3 (6,10 g). A mistura foi agitada durante 3 dias à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com acetato de etilo (300 mL) e água (200 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (x 3) e salmoura e secos sobre Na_2SO_4 . Após filtração, a concentração do solvente deu o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo a 5% em hexano).

EXEMPLO 107C

3-formil-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-o-tolil-1H-indole-2-carboxilato de metilo

A uma mistura de EXEMPLO 107B (0,5 g) e ácido o-tolilborónico (175 mg) em tetrahidrofurano (5 mL), adicionou-se tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (25 mg), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfónio (16 mg) e CsF (489 mg). A mistura foi purgada com argon e agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura foi diluída com acetato de etilo (200 mL) e lavada com água e salmoura e seca sobre Na_2SO_4 . Após filtração, a concentração do solvente e purificação em coluna (acetato de etilo a 5% em hexano) deram o EXEMPLO 107C.

EXEMPLO 107D

ácido 4-(2-metilfenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

A uma solução de EXEMPLO 107C (50 mg) em dicloroetano (3 mL) adicionou-se triacetoxiborohidreto de sódio (35 mg) e morfolina (15 mg). A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etilo (200 mL) e lavada com água, salmoura e seca sobre Na_2SO_4 . O resíduo foi dissolvido em tetrahidrofurano (4 mL), metanol (2 mL) e água (2 mL) e adicionou-se LiOH (100 mg). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi concentrada e o resíduo neutralizado com NH_4Cl aquoso e extraído com acetato de etilo (100 mL x 3). Os

extratos combinados foram secos e concentrados para dar o produto bruto que foi purificado por RPHPLC. ^1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 8,25 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,45 (m, 9H), 6,93 (m, 2H), 4,99 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,60 (m, 10H), 2,43 (m, 2H), 1,92 (s, 3H).

EXEMPLO 108

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 8,84 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,48 (m, 9H), 6,95 (m, 2H), 4,99 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,61 (m, 4H).

EXEMPLO 109

ácido 3-((dimetilamino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 8,58 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,44 (m, 9H), 6,93 (m, 2H), 5,00 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,15 (m, 3H), 1,92 (s, 3H).

EXEMPLO 110

ácido 3-(((ciclohexilmetil)amino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 8,35 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,43 (m, 9H), 6,93 (m, 2H), 4,95 (m, 2H), 4,22 (m, 3H), 3,17 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,91 (m, 3H), 1,56 (m, 4H), 1,18 (m, 3H), 0,76 (m, 2H).

EXEMPLO 111

ácido 4-(2-morfolin-4-ilciclohexil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 9,69 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,49 (m, 7H), 7,21 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,18 (m, 3H), 4,04 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 2,27 (m, 3H), 1,92 (m, 3H), 1,49 (m, 3H).

EXEMPLO 112

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 8,25 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,40 (m, 8H), 6,90 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,23 (m, 3H), 3,36 (m, 4H), 2,85 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,37 (m, 3H), 1,95 (s, 3H).

EXEMPLO 113

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1 H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 8,26 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,45 (m, 10H), 6,93 (m, 2H), 4,97 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,10 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,35 (m, 6H).

EXEMPLO 114

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((4-metilpiperidin-1-il)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 8,27 (m, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,44 (m, 8H), 6,95 (m, 2H), 4,98 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,36 (m, 8H), 0,79 (m, 3H).

EXEMPLO 115

ácido 3-((benzil(metil)amino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 8,23 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,45 (m, 10H), 7,19 (m, 5H), 6,91 (m, 2H), 5,01 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 2,37 (m, 3H), 1,95 (m, 2H).

EXEMPLO 116

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 8,57 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,47 (m, 8H), 7,24 (m, 4H), 6,91 (m, 2H), 4,94 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 2,37 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

EXEMPLO 117

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 9,32 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,43 (m, 6H), 7,20 (m, 4H), 6,93 (m, 2H), 4,98 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

EXEMPLO 118

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-4-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 8,76 (m, 2H), 8,23 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,48 (m, 7H), 7,21 (m, 4H), 6,90 (m, 2H), 4,96 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,87 (s, 3H).

EXEMPLO 119

ácido 4-(2-(4-fluorofenil)ciclohex-1-en-1-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (300 MHz, clorofórmio-d) 8,36 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 6,96 (m, 3H), 6,65 (m, 4H), 4,81 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 2,51 (m, 4H), 2,38 (m, 2H), 1,89 (m, 4H).

EXEMPLO 120

ácido 4-(2-metil-6-nitrofenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (300 MHz, clorofórmio-d) 8,39 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,49 (m, 7H), 7,29 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,07 (s, 3H).

EXEMPLO 121

ácido 4-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 8,28 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,40 (m, 8H), 6,89 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,94 (s, 3H).

EXEMPLO 122

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-(4-nitrofenil)ciclohex-1-en-1-il)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (300 MHz, clorofórmio-d) 8,37 (m, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,32 (m, 5H), 7,10 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 1,93 (m, 4H).

EXEMPLO 123

ácido 4-(2-(3-metoxifenil)ciclohex-1-en-1-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (300 MHz, clorofórmio-d) 8,36 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,02 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,65

(m, 3H), 6,48 (m, 2H), 4,81 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,52 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 1,92 (m, 4H).

EXEMPLO 124

ácido 4-(5-fluoro-2-metil-3-((metilsulfonil)metil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (300 MHz, clorofórmio-d) 8,36 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,41 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,51 (m, 2H), 2,17 (s, 3H).

EXEMPLO 125

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-fenil-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura de EXEMPLO 126A (36 mg), ácido fenilborónico (12,5 mg), K₂CO₃ (1M, 0,17 ml) e dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (7,2 mg) numa mistura de 1,2-dimetoxietano (2,2 ml), etanol (0,6 ml) e água (0,9 ml), foi aquecida a 160°C num reator de microondas (CEM Discover) durante 10 minutos. A mistura de reação foi acidificada com uma solução diluída de ácido trifluoroacético e metanol (3:1) e concentrada. O resíduo foi suspenso numa mistura de dimetilsulfóxido e metanol (1:1) e filtrado. O filtrado foi purificado por RPHPLC (fase móvel: 10%-100% de acetonitrilo em solução aquosa de TFA a 0,1% durante 60 min) numa coluna C18 para proporcionar o produto desejado. ¹H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 8,26-8,31 (m, 1H), 7,82-7,94 (m, 1H), 7,69 (d, J=7,93Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,41 (t, J=7,93Hz, 1H), 7,30 (dd, J=8,39, 7,17Hz, 1H), 6,87-6,94 (m, 3H), 6,78-6,87 (m, 7H), 6,72 (d, J=7,63Hz, 1H), 4,76-5,00 (m, 2H), 4,25 (t, J=5,80Hz, 2H), 2,38-2,45 (m, 2H), 1,73 (s, 3H).

EXEMPLO 126

ácido 3-bromo-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 126A

4-o-tolil-1H-indole-2-carboxilato de metilo

Uma mistura de 4-bromo-1H-indole (1,5 g) e ácido o-tolilborónico (1,135 g) em dioxano (20 ml) foi adicionado tetrafluoroborato de tri-(t-butil)fosfónio (0,101 g), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,159 g) e CsF (3,17 g). A mistura de reação foi imediatamente purgada com azoto e adicionaram-se 2 ml de metanol. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, eluindo com diclorometano para proporcionar o produto desejado.

EXEMPLO 126B

3-bromo-4-o-tolil-1H-indole-2-carboxilato de metilo

A uma solução de EXEMPLO 126A (205 mg) em diclorometano (5 ml) e tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C, adicionou-se gota a gota N-bromosuccinimida (144 mg) em tetrahidrofurano (3 ml). A mistura foi agitada enquanto o banho de gelo alcançava lentamente a temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em diclorometano e purificado por cromatografia flash, eluindo com 0-100% de diclorometano em hexano para proporcionar o produto desejado.

EXEMPLO 126C

3-bromo-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-o-tolil-1H-indole-2-carboxilato de metilo

A uma solução de EXEMPLO 126B (1,14 g) e 1-(3-bromopropoxi)naftaleno (0,922 g) em N,N-dimetilformamida (20 ml), adicionou-se carbonato de cézio (2,158 g). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e diluída com acetato de etilo e lavada com água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, eluindo com 0-50% de diclorometano em hexano para proporcionar o composto do título.

EXEMPLO 126D

ácido 3-bromo-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura de EXEMPLO 126C (22 mg), NaOH (0,167 ml), metanol (1,5 ml) e tetrahidrofurano (1,500 ml), foi agitada à temperatura ambiente durante 36 horas, acidificada com HCl e concentrada. O resíduo foi purificado por RPHPLC (fase móvel: 10%-100% de acetonitrilo em solução aquosa de TFA a 0,1% durante 60 minutos), numa coluna C18 para proporcionar o composto do título. ¹H RMN (500 MHz, diclorometano-d₂) 8,30-8,40 (m, 1H), 7,79-7,85 (m, 1H), 7,56 (d, J=8,54Hz, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,43 (d, J=8,24Hz, 1H), 7,35 (t, J=7,93Hz, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,93 (d, J=7,02Hz, 1H), 6,75 (d, J=7,63Hz, 1H), 4,78-5,03 (m, 2H), 4,16 (t, J=5,65Hz, 2H), 2,37-2,54 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

EXEMPLO 128

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((4-metilfenil)amino)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 13,20 (s, 1H), 8,21-8,32 (m, 1H), 7,84-7,92 (m, 1H), 7,63 (d, J=8,54Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,47 (d, J=8,54Hz, 1H), 7,39 (t, J=7,93Hz, 1H), 7,19-7,29 (m, 1H), 6,94-7,03 (m, 1H), 6,82-6,92 (m, 4H), 6,72 (d, J=7,02Hz, 1H), 6,50-6,62 (m, 3H), 5,98 (d, J=8,54Hz, 2H), 4,66-5,08 (m, 2H), 4,19 (t, J=5,80Hz, 2H), 2,31-2,42 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

EXEMPLO 129

ácido 3-(4-hidroxifenil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,71 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,24-8,37 (m, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 7,66 (d, J=8,24Hz, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,40 (t, J=7,93Hz, 1H), 7,27 (dd, J=8,54, 7,02Hz, 1H), 6,81-7,01 (m, 4H), 6,77 (d, J=7,32Hz, 2H), 6,59 (d, J=7,63Hz, 2H), 6,22 (d, J=8,24Hz,

2H), 4,61-5,08 (m, 2H), 4,24 (t, J=5,80Hz, 2H), 2,27-2,44 (m, 2H), 1,73 (s, 3H).

EXEMPLO 130

ácido 3-(3-hidroxifenil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,79 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,14-8,47 (m, 1H), 7,83-7,92 (m, 1H), 7,67 (d, J=8,24Hz, 1H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,41 (t, J=7,93Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,24, 7,02Hz, 1H), 6,89-6,95 (m, 2H), 6,75-6,87 (m, 4H), 6,53-6,61 (m, 1H), 6,27-6,33 (m, 2H), 6,18 (d, J=7,32Hz, 1H), 4,67-5,03 (m, 2H), 4,24 (t, J=5,80Hz, 2H), 2,28-2,42 (m, 2H), 1,79 (s, 3H).

EXEMPLO 131

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piridin-4-il-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 13,49 (s, largo, 2H), 8,30 (d, J=6,10Hz, 2H), 8,25 (d, J=7,93Hz, 1H), 7,88 (d, J=7,63Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,54Hz, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,34 (d, J=5,19Hz, 2H), 6,97-7,04 (m, 1H), 6,84-6,97 (m, 4H), 6,80 (d, J=7,63Hz, 1H), 4,82-5,09 (m, 2H), 4,28 (t, J=5,65Hz, 2H), 2,39-2,48 (m, 2H), 1,77 (s, 3H).

EXEMPLO 132

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piridin-3-il-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 13,27 (s, 1H), 8,41 (d, J=5,19Hz, 2H), 8,21-8,32 (m, 1H), 7,78-7,92 (m, 3H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 3H), 6,95-7,02 (m, 1H), 6,88-6,95 (m, 4H), 6,80 (d, J=7,63Hz, 1H), 4,83-5,19 (m, 2H), 4,28 (t, J=5,80Hz, 2H), 2,40-2,48 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), J=5,80Hz, 2H), 2,41-2,48 (m, 2H), 1,75 (s, 1H).

EXEMPLO 133

ácido 3-ciano-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 133A

3-ciano-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-o-tolil-1H-indole-2-carboxilato de metilo

Uma mistura de EXEMPLO 126C (100 mg), dicianozinco (222 mg) e Pd(PPh₃)₄ (21,87 mg, 0,019 mmol) em N,N-dimetilformamida (4 ml), foi aquecida a 180°C durante 400 segundos num reator de microondas (CEM Discover) e em seguida concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e purificado por cromatografia flash, eluindo com 50%-100% de diclorometano em hexano para proporcionar o composto desejado.

EXEMPLO 133B

ácido 3-ciano-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura de EXEMPLO 133A (16 mg) e hidróxido de sódio (200 µl) em tetrahidrofurano (0,5 ml) e metanol (0,5 ml), foi agitada durante a noite, neutralizada com HCl diluído e concentrada. O resíduo foi purificado por RPHPLC para proporcionar o produto desejado. ¹H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 14,24 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,54Hz, 1H), 7,86 (dd, J=7,48, 5,65Hz, 2H), 7,35-7,61 (m, 5H), 7,18-7,36 (m, 3H), 7,12 (d, J=7,32Hz, 1H), 7,06 (d, J=7,02Hz, 1H), 6,89 (d, J=7,32Hz, 1H), 4,77-5,18 (m, 2H), 4,24 (t, J=5,03Hz, 2H), 2,30-2,47 (m, 2H), 1,99 (s, 3H).

EXEMPLO 134

ácido 3-bromo-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 134A

3-bromo-5-fluoro-1H-indole-2-carboxilato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo o EXEMPLO 126A por 5-fluoro-1H-indole-2-carboxilato de etilo no EXEMPLO 126B.

EXEMPLO 134B

A uma solução de EXEMPLO 134A (465 mg) e 1-(3-bromopropoxi)naftaleno (431 mg) em N,N-dimetilformamida (10 ml), adicionou-se carbonato de cézio (1059 mg). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite e diluída com acetato de etilo e lavada com água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por RPHPLC para dar 3-bromo-5-fluoro-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo. Este éster foi hidrolisado com NaOH aquoso em tetrahidrofurano e metanol para proporcionar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-D₆) 8,13 (d, J=7,98Hz, 1H), 7,85 (d, J=7,67Hz, 1H), 7,74 (dd, J=9,21, 4,30Hz, 1H), 7,42-7,58 (m, 3H), 7,37 (t, J=7,98Hz, 1H), 7,27 (dd, J=8,90, 2,45Hz, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 6,85 (d, J=7,36Hz, 1H), 4,87 (t, J=6,90Hz, 2H), 4,14 (t, J=5,83Hz, 2H), 2,21-2,39 (m, 2H).

EXEMPLO 135

ácido 5-(benziloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 135A

5-(benziloxi)-3-bromo-1H-indole-2-carboxilato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo o EXEMPLO 126A por 5-(benziloxi)-1H-indole-2-carboxilato de etilo no EXEMPLO 126B.

EXEMPLO 135B

5-(benziloxi)-3-bromo-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

A uma solução de EXEMPLO 135A (500 mg) e 1-(3-bromopropoxi)naftaleno (354 mg) em N,N-dimetilformamida (10 ml), adicionou-se Cs_2CO_3 (871 mg). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, diluída com acetato de etilo e lavada com água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, eluindo com 0%-50% de diclorometano em hexano, para proporcionar o produto desejado.

EXEMPLO 135C

ácido 5-(benziloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura de EXEMPLO 135B (30 mg), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (15,3 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (3,1 mg) e fluoreto de cézio (16,3 mg) em dimetoxietano (1,4 ml) e metanol (0,7 ml), foi aquecida a 100°C num reator de microondas (CEM Discover) durante 30 minutos e foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, eluindo com 0%-100% de diclorometano em hexano, para proporcionar 5-(benziloxi)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo. Este éster foi hidrolisado com NaOH aquoso em tetrahidrofurano e metanol para proporcionar o composto do título. ^1H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 12,67 (s, 1H), 8,04-8,40 (m, 1H), 7,87 (d, $J=7,32\text{Hz}$, 1H), 7,82 (d, $J=7,63\text{Hz}$, 1H), 7,69 (t, $J=7,32\text{Hz}$, 1H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,44-7,56 (m, 3H), 7,26-7,41 (m, 7H), 6,97 (dd, $J=9,00$, 2,29Hz, 1H), 6,85 (d, $J=7,93\text{Hz}$, 1H), 6,55 (d, $J=2,14\text{Hz}$, 1H), 4,83-4,98 (m, 4H), 4,05-4,24 (m, 2H), 2,28-2,40 (m, 2H).

EXEMPLO 136

ácido 5-fluoro-3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 12,87 (s, 1H), 8,17 (d, $J=8,24\text{Hz}$, 1H), 7,86 (d, $J=7,93\text{Hz}$, 1H), 7,74 (dd, $J=9,15$, 4,27Hz, 1H), 7,42-7,57 (m, 3H), 7,38 (t, $J=7,93\text{Hz}$, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 7,22 (t, $J=7,32\text{Hz}$, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 6,87 (d, $J=7,32\text{Hz}$, 1H), 6,75 (dd, $J=9,31$, 2,59Hz, 1H), 4,77-5,03

(m, 2H), 4,18 (t, J=5,80Hz, 2H), 2,28-2,43 (m, 2H), 2,01 (s, 3H).

EXEMPLO 137

ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN(500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 13,08 (s, 1H), 8,21 (d, J=7,93Hz, 1H), 7,86 (d, J=7,63Hz, 1H), 7,65 (dd, J=9,00, 4,12Hz, 1H), 7,47-7,58 (m, 2H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,37 (t, J=7,78Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,01-7,11 (m, 1H), 6,85 (d, J=7,32Hz, 1H), 4,88 (t, J=6,87Hz, 2H), 4,13 (t, J=5,49Hz, 2H), 2,21-2,37 (m, 2H).

EXEMPLO 138

ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,89 (s, 1H), 8,19 (d, J=8,24Hz, 1H), 7,87 (d, J=7,93Hz, 1H), 7,82 (d, J=7,63Hz, 1H), 7,75 (dd, J=9,15, 4,27Hz, 1H), 7,69 (t, J=7,48Hz, 1H), 7,61 (t, J=7,63Hz, 1H), 7,43-7,57 (m, 3H), 7,38 (t, J=7,93Hz, 1H), 7,34 (d, J=7,63Hz, 1H), 7,07-7,16 (m, 1H), 6,85 (d, J=7,63Hz, 1H), 6,73 (dd, J=9,31, 2,29Hz, 1H), 4,72-5,16 (m, 2H), 4,06-4,28 (m, 2H), 2,27-2,42 (m, 2H).

EXEMPLO 139

ácido 5-fluoro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,81 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,24Hz, 1H), 7,86 (d, J=7,93Hz, 1H), 7,74 (dd, J=9,15, 4,27Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 6,86 (d, J=7,63Hz, 1H), 6,70 (dd, J=9,15, 2,44Hz, 1H), 4,72-5,06 (m, 2H), 4,17 (t, J=5,80Hz, 2H), 2,58-2,78 (m, 1H), 2,24-2,43 (m, 2H), 1,01 (d, J=6,71Hz, 3H), 0,94 (d, J=7,02Hz, 3H).

EXEMPLO 140

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 13,09 (s, 1H), 8,20-8,35 (m, 1H), 7,81-7,92 (m, 1H), 7,67 (d, J=8,54Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,47 (d, J=8,24Hz, 1H), 7,39 (t, J=7,93Hz, 1H), 7,27 (dd, J=8,39, 7,17Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,82-6,98 (m, 4H), 6,74-6,82 (m, 3H), 6,30 (d, J=8,24Hz, 1H), 5,96 (d, J=7,93Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,78-5,01 (m, 2H), 4,19 (t, J=5,80Hz, 2H), 2,31-2,44 (m, 2H), 1,89 (s, 3H).

EXEMPLO 141

ácido 5-(benziloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 8,22 (d, J=7,67Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,86 (dd, J=7,21, 1,69Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,90Hz, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,28-7,41 (m, 6H), 7,17 (t, J=8,13Hz, 1H), 6,92-6,99 (m, 1H), 6,84 (d, J=7,67Hz, 1H), 6,76 (d, J=2,45Hz, 1H), 6,64-6,72 (m, 2H), 6,61 (d, J=6,14Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,78-4,86 (m, 2H), 4,13 (t, J=5,98Hz, 1H), 2,24-2,35 (m, 2H).

EXEMPLO 142

ácido 5-(benziloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 8,23 (d, J=8,29Hz, 1H), 7,86 (d, J=7,06Hz, 1H), 7,49-7,58 (m, 3H), 7,42-7,48 (m, 3H), 7,39 (t, J=7,06Hz, 3H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,23 (d, J=2,15Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (dd, J=8,90, 2,46Hz, 1H), 6,84 (d, J=7,98Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,83 (t, J=6,60Hz, 2H), 4,12 (t, J=6,29Hz, 2H), 2,27-2,34 (m, 2H).

EXEMPLO 143

ácido 5-(benziloxi)-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 8,19 (d, $J=7,98\text{Hz}$, 1H), 7,86 (d, $J=7,36\text{Hz}$, 1H), 7,60 (d, $J=9,51\text{Hz}$, 1H), 7,43-7,56 (m, 3H), 7,25-7,43 (m, 8H), 7,13-7,21 (m, 1H), 7,04 (d, $J=6,75\text{Hz}$, 1H), 6,98 (dd, $J=9,21$, $2,45\text{Hz}$, 1H), 6,85 (d, $J=7,36\text{Hz}$, 1H), 6,53 (d, $J=2,15\text{Hz}$, 1H), 4,74-5,06 (m, 4H), 4,16 (t, $J=5,68\text{Hz}$, 2H), 2,64-2,81 (m, 1H), 2,27-2,42 (m, 2H), 1,00 (d, $J=7,06\text{Hz}$, 3H), 0,92 (d, $J=6,75\text{Hz}$, 3H).

EXEMPLO 144

ácido 3-(2-(te-butoximetil)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 8,22 (d, $J=7,67\text{Hz}$, 1H), 7,86 (d, $J=7,67\text{Hz}$, 1H), 7,70 (dd, $J=9,05$, $4,14\text{Hz}$, 1H), 7,43-7,57 (m, 4H), 7,26-7,41 (m, 3H), 7,15 (dd, $J=7,36$, $1,23\text{Hz}$, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 6,85 (d, $J=7,36\text{Hz}$, 1H), 6,77 (dd, $J=9,51$, $2,45\text{Hz}$, 1H), 4,77-5,04 (m, 2H), 4,17 (t, $J=5,68\text{Hz}$, 2H), 4,11 (q, $J=10,74\text{Hz}$, 2H), 2,28-2,42 (m, 2H), 0,75-0,88 (m, 9H).

EXEMPLO 145

ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-((3-(trifluorometil)fenoxi)metil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 8,17 (d, $J=7,98\text{Hz}$, 1H), 7,85 (d, $J=7,36\text{Hz}$, 1H), 7,66 (dd, $J=9,21$, $4,30\text{Hz}$, 1H), 7,38-7,60 (m, 6H), 7,21-7,37 (m, 3H), 7,12 (d, $J=7,98\text{Hz}$, 1H), 7,03-7,11 (m, 1H), 6,92 (dd, $J=8,13$, $1,99\text{Hz}$, 1H), 6,75-6,83 (m, 3H), 4,73-5,00 (m, 4H), 3,96-4,15 (m, $J=6,44\text{Hz}$, 2H), 2,17-2,29 (m, 2H).

EXEMPLO 146

ácido 5-cloro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 8,10 (d, $J=8,29\text{Hz}$, 1H), 7,86 (d, $J=7,67\text{Hz}$, 1H), 7,75 (d, $J=8,90\text{Hz}$, 1H), 7,52 (t, $J=6,90\text{Hz}$, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,25 (dd,

J=8,90, 1,84Hz, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,04 (d, J=6,75Hz, 1H), 6,98 (d, J=1,84Hz, 1H), 6,85 (d, J=7,36Hz, 1H), 4,92 (t, J=7,36Hz, 2H), 4,17 (t, J=5,83Hz, 2H), 2,59-2,74 (m, 1H), 2,30-2,44 (m, 2H), 1,01 (d, J=6,75Hz, 3H), 0,92 (d, J=7,06Hz, 3H).

EXEMPLO 147

ácido 5-cloro-3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 8,13 (d, J=8,59Hz, 1H), 7,86 (d, J=8,59Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,90Hz, 1H), 7,42-7,58 (m, 3H), 7,38 (t, J=7,98Hz, 1H), 7,17-7,34 (m, 4H), 7,12 (d, J=7,06Hz, 1H), 7,02 (d, J=1,84Hz, 1H), 6,87 (d, J=7,36Hz, 1H), 4,75-5,01 (m, 2H), 4,18 (t, J=5,83Hz, 2H), 2,32-2,43 (m, 2H), 1,99 (s, 3H).

EXEMPLO 148

ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 8,84 (s, 1H), 7,35-7,46 (m, 2H), 7,32 (t, J=6,75Hz, 1H), 7,13-7,21 (m, 1H), 7,04 (d, J=7,98Hz, 1H), 6,98 (t, J=8,13Hz, 1H), 6,80 (d, J=7,67Hz, 1H), 6,63 (d, J=8,29Hz, 1H), 6,59 (d, J=8,29Hz, 1H), 6,37 (d, J=2,15Hz, 1H), 4,72 (t, J=7,36Hz, 2H), 3,92 (t, J=5,98Hz, 2H), 2,65-2,73 (m, 2H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,14-2,25 (m, 2H), 1,64-1,78 (m, 4H), 1,04 (d, J=6,75Hz, 3H), 0,98 (d, J=6,75Hz, 3H).

EXEMPLO 149

ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 149A

5-(benziloxi)-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento do exemplo 135C, substituindo por ácido 2-

(isopropil)fenilborónico o ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico.

EXEMPLO 149B

5-hidroxi-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1 H-indole-2-carboxilato de etilo

Uma mistura de EXEMPLO 149A (250 mg) e dihidroxipaládio (sob carbono) (20 mg) em tetrahidrofurano, foi agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogénio (30 psi) durante 29 horas. O material insolúvel foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, eluindo com diclorometano para proporcionar o composto do título.

EXEMPLO 149C

ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

A uma solução de EXEMPLO 149B (22 mg) em tetrahidrofurano (2 ml) e metanol (2 ml), adicionou-se NaOH a 10% 0,3 ml. A reação foi aquecida a 70°C durante 24 horas, arrefecida, acidificada com HCl aquoso diluído, e concentrada. O resíduo foi purificado por RPHPLC para proporcionar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 8,83 (s, 1H), 8,20-8,23 (m, 1H), 7,85-7,88 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 5H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,17 (td, J=7,36, 1,23Hz, 1H), 7,04 (dd, J=7,52, 1,38Hz, 1H), 6,85 (d, J=7,36Hz, 1H), 6,75 (dd, J=8,90, 2,45Hz, 1H), 6,37 (d, J=2,15Hz, 1H), 4,84 (t, J=7,52Hz, 2H), 4,15 (t, J=5,68Hz, 2H), 2,63-2,87 (m, 1H), 2,25-2,41 (m, 2H), 1,02 (d, J=6,75Hz, 3H), 0,96 (d, J=7,06Hz, 3H).

EXEMPLO 150

ácido 3-(2-isopropilfenil)-5-(4-morfolin-4-ilbutoxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura de EXEMPLO 149A (36 mg), 1-cloro-4-iodobutano (0,043 ml) e carbonato de cézio (116 mg) em N,N-

dimetilformamida (2 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O sal inorgânico foi removido por filtração. À solução de N,N-dimetilformamida adicionou-se morfolina (0,2 ml) e a mistura resultante foi aquecida a 60°C durante 5 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por RPHPLC (fase móvel: 10%-100% de acetonitrilo em solução aquosa de TFA a 0,1% durante 60 min), numa coluna C18 para dar 3-(2-isopropilfenil)-5-(4-morfolinobutoxi)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo. Este éster foi hidrolisado com NaOH aquoso numa mistura de tetrahydrofurano e metanol, para proporcionar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 9,52 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,29Hz, 1H), 7,87 (d, J=7,98Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,90Hz, 1H), 7,43-7,57 (m, 3H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,14-7,23 (m, 1H), 7,06 (d, J=7,36Hz, 1H), 6,89 (dd, J=9,05, 2,30Hz, 1H), 6,85 (d, J=7,67Hz, 1H), 6,43 (d, J=2,45Hz, 1H), 4,88 (t, J=7,21Hz, 2H), 4,15 (t, J=5,83Hz, 2H), 3,89-4,03 (m, J=11,97Hz, 2H), 3,75-3,89 (m, 2H), 3,55-3,70 (m, 2H), 3,07-3,17 (m, 2H), 3,02 (s, largo, 2H), 2,61-2,78 (m, 2H), 2,23-2,45 (m, 2H), 1,60-1,85 (m, 4H).

EXEMPLO 151

ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura de 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (43,2 mg), 3-bromo-5-fluoro-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo (A síntese deste composto foi descrita no EXEMPLO 134B como intermediário) (43 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (15,01 mg) e K₃PO₄ (58,2 mg) em tolueno (2,1 ml), foi aquecida num reator de microondas (CEM Discover) a 110°C durante 2 horas. A reação foi carregada diretamente para um cartucho de sílica e eluída com 0%-25% de acetato de etilo em diclorometano. O éster desejado recolhido foi hidrolisado com NaOH em tetrahydrofurano-metanol-H₂O a 50°C durante a noite, para proporcionar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 8,15 (d, J=8,90Hz, 1H), 7,86 (d, J=7,36Hz, 1H), 7,71 (dd, J=9,21, 4,30Hz, 1H), 7,42-7,56 (m, 3H), 7,32-7,41 (m, 1H), 7,05-7,16 (m, 1H), 6,92 (dd, J=9,36, 2,61Hz, 1H), 6,86 (d, J=7,36Hz, 1H), 4,69-5,00 (m, 2H),

4,17 (t, J=5,83Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,27-2,43 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

EXEMPLO 152

ácido 3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-fenil-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura de 5-cloro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo (a síntese deste composto foi semelhante à do intermediário descrito no EXEMPLO 134) (56 mg), ácido fenilborónico (26 mg), diacetoxipaládio (2,39 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (8,74 mg) e K₃PO₄ (67,8 mg), foi aquecida a 180°C num sintetizador de microondas CEM durante 1 hora. A reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash, eluindo com 0-50% de diclorometano em hexano. O éster desejado recolhido foi saponificado com NaOH em tetrahidrofurano-metanol-H₂O a 50°C durante a noite, para proporcionar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,76 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,29Hz, 1H), 7,86 (d, J=7,67Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,90Hz, 1H), 7,43-7,58 (m, 6H), 7,32-7,44 (m, 5H), 7,28 (t, J=7,21Hz, 1H), 7,22 (d, J=1,84Hz, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 6,87 (d, J=7,36Hz, 1H), 4,95 (t, J=7,06Hz, 2H), 4,21 (t, J=6,14Hz, 2H), 2,68-2,82 (m, J=7,06Hz, 1H), 2,37-2,47 (m, 2H), 1,03 (d, J=6,75Hz, 3H), 0,96 (d, J=6,75Hz, 3H).

EXEMPLO 153

ácido 3-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,72 (s, 1H), 8,19 (d, J=7,98Hz, 1H), 7,86 (d, J=7,36Hz, 1H), 7,74 (dd, J=9,21, 4,30Hz, 1H), 7,42-7,56 (m, 3H), 7,37 (t, J=7,98Hz, 1H), 7,05-7,20 (m, 4H), 6,84 (d, J=7,67Hz, 1H), 6,62 (dd, J=9,05, 2,61Hz, 1H), 4,93 (t, J=6,90Hz, 2H), 4,14 (t, J=5,98Hz, 2H), 2,26-2,44 (m, 2H), 1,87 (s, 6H).

EXEMPLO 154

ácido 3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 8,20 (d, J=7,98Hz, 1H), 7,83-7,91 (m, 1H), 7,67 (d, J=8,29Hz, 1H), 7,43-7,57 (m, 3H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,13-7,22 (m, 1H), 6,98-7,11 (m, 3H), 6,86 (d, J=7,36Hz, 1H), 4,83-4,97 (m, 2H), 4,18 (t, J=5,98Hz, 2H), 2,62-2,75 (m, 1H), 2,29-2,43 (m, 2H), 1,02 (d, J=6,75Hz, 3H), 0,94 (d, J=7,06Hz, 3H).

EXEMPLO 155

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-((1E)-pent-1-enil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,94 (s, 1H), 8,24 (d, J=7,93Hz, 1H), 7,87 (d, J=7,63Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,46 (d, J=8,24Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,93Hz, 1H), 7,32 (dd, J=8,85, 1,22Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,85 (d, J=7,63Hz, 1H), 6,44 (d, J=15,87Hz, 1H), 6,12-6,25 (m, 1H), 4,85 (t, J=6,87Hz, 2H), 4,13 (t, J=5,80Hz, 2H), 2,26-2,35 (m, 2H), 2,09-2,21 (m, 2H), 1,38-1,53 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,32Hz, 3H).

EXEMPLO 156

ácido 3-(2,6-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,59 (s, 1H), 8,21-8,27 (m, 1H), 7,83-7,89 (m, 1H), 7,68 (d, J=8,59Hz, 1H), 7,42-7,57 (m, 3H), 7,37 (t, J=7,82Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,07-7,18 (m, 3H), 6,94-7,05 (m, 2H), 6,84 (d, J=7,67Hz, 1H), 4,94 (t, J=7,06Hz, 2H), 4,15 (t, J=5,83Hz, 2H), 2,32-2,43 (m, 2H), 1,88 (s, 6H).

EXEMPLO 157

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 8,20 (d, $J=7,98\text{Hz}$, 1H), 7,86 (d, $J=7,98\text{Hz}$, 1H), 7,66 (d, $J=8,90\text{Hz}$, 1H), 7,42-7,56 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,07 (t, $J=7,52\text{Hz}$, 1H), 6,86 (d, $J=7,67\text{Hz}$, 1H), 4,73-5,02 (m, 2H), 4,18 (t, $J=5,83\text{Hz}$, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,30-2,44 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

EXEMPLO 158

ácido 3-(2-clorofenil)-5-fluoro-1-(3-(-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 13,00 (s, 1H), 8,18 (d, $J=7,98\text{Hz}$, 1H), 7,86 (d, $J=7,36\text{Hz}$, 1H), 7,75 (dd, $J=9,05$, 4,14Hz, 1H), 7,43-7,59 (m, 4H), 7,31-7,43 (m, 4H), 7,06-7,17 (m, 1H), 6,78-6,92 (m, 2H), 4,64-5,21 (m, 2H), 4,19 (t, $J=5,83\text{Hz}$, 2H), 2,26-2,42 (m, 2H).

EXEMPLO 159

ácido 3-((1E)-5-(dimetilamino)pent-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 159A

(E)-3-(5-cloropent-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo.

Uma mistura de 3-bromo-5-fluoro-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo (A síntese deste composto foi descrita no EXEMPLO 134B como intermediário) (404 mg), (E)-2-(5-cloropent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,394 ml), diacetoxipaládio (19,28 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (70,5 mg) e K_3PO_4 (547 mg), foi aquecida num reator de microondas (CEM Discover) a 100°C durante 1 hora. O material insolúvel foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, eluindo com diclorometano para dar o composto do título.

EXEMPLO 159B

O Exemplo 159A (100 mg) em tetrahidrofurano (1 ml) foi misturado com dimetilamina 1 M em metanol (10 ml) e a solução resultante foi aquecida a 50°C durante 3 dias e concentrada. O resíduo foi dissolvido em tetrahidrofurano e metanol. Adicionaram-se 3 ml de NaOH aquoso a 10%. A mistura foi aquecida a 50°C durante a noite e foi concentrada. O resíduo foi purificado por RPHPLC (fase móvel: 10%-100% de acetonitrilo em solução aquosa de TFA a 0,1% durante 60 min) numa coluna C18, para proporcionar o composto do título. ¹H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 13,56 (s, largo, 1H), 9,39 (s, largo, 1H), 8,19 (d, J=7,93Hz, 1H), 7,87 (d, J=7,93Hz, 1H), 7,64-7,73 (m, 2H), 7,43-7,59 (m, 3H), 7,38 (t, J=7,93Hz, 1H), 7,04-7,18 (m, 2H), 6,85 (d, J=7,32Hz, 1H), 6,17-6,31 (m, 1H), 4,82 (t, J=7,02Hz, 2H), 4,14 (t, J=5,80Hz, 2H), 3,06-3,16 (m, 2H), 2,80 (d, J=4,58Hz, 6H), 2,22-2,35 (m, 4H), 1,78-1,90 (m, 2H).

EXEMPLO 160

ácido 3-((1E)-6-((2-carboxibenzoil)amino)hex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

EXEMPLO 160A

(E)-3-(6-clorohex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de etilo

O composto do título foi preparado substituindo por (E)-2-(6-clorohex-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano o (E)-2-(5-cloropent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano no EXEMPLO 159A.

EXEMPLO 160B

ácido 3-((1E)-6-((2-carboxibenzoil)amino)hex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura de EXEMPLO 160A (531 mg) e 1,3-dioxoisindolin-2-ida potássica (213 mg) em N,N-dimetilformamida (10 ml) foi aquecida a 80°C durante 8 horas. A reação foi diluída com acetato de etilo e lavada com água.

A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, eluindo com 0-100% de acetato de etilo em diclorometano para dar 3-(6-(1,3-dioxoisindolin-2-il)hex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de (E)-etilo. Este éster foi dissolvido numa mistura de tetrahydrofurano e metanol e adicionaram-se 5 equivalentes de NaOH aquoso (10%). A mistura foi aquecida a 50°C durante 5 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em dimetilsulfóxido e ácido trifluoroacético-metanol (3:1) e purificado por RPHPLC para proporcionar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 13,06 (s, 2H), 8,25 (t, J=5,52Hz, 1H), 8,19 (dd, J=7,83, 1,38Hz, 1H), 7,86 (dd, J=7,21, 1,99Hz, 1H), 7,74 (dd, J=7,52, 1,38Hz, 1H), 7,60-7,69 (m, 2H), 7,43-7,58 (m, 5H), 7,34-7,41 (m, 2H), 6,99-7,16 (m, 2H), 6,85 (d, J=7,36Hz, 1H), 6,15-6,32 (m, 1H), 4,65-4,96 (m, 2H), 4,13 (t, J=5,68Hz, 2H), 3,20-3,29 (m, 2H), 2,20-2,36 (m, 4H), 1,49-1,67 (m, 4H).

EXEMPLO 161

ácido 3-((1E)-6-aminohept-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

3-(6-(1,3-dioxoisindolin-2-il)hex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de (E)-etilo (A síntese deste composto foi descrita no EXEMPLO 160B como intermediário), foi dissolvido numa mistura de tetrahydrofurano e metanol e adicionaram-se 5 equivalentes de NaOH aquoso (10%). A mistura foi aquecida a 50°C durante 2 dias. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por HPLC de fase inversa (fase móvel: 0-100% de acetonitrilo em solução aquosa de TFA a 0,1% durante 60 min), numa coluna C18 para proporcionar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 8,18 (d, J=9,21Hz, 1H), 7,82-7,89 (m, 1H), 7,57-7,70 (m, 4H), 7,42-7,55 (m, 4H), 7,37 (t, J=7,67Hz, 1H), 7,01-7,14 (m, 2H), 6,84 (d, J=7,67Hz, 1H), 6,14-6,29 (m, 1H), 4,80 (t, J=7,83Hz, 2H), 4,13 (t, J=5,68Hz, 2H), 2,70-2,97 (m, 2H), 2,11-2,37 (m, 4H), 1,41-1,76 (m, 4H).

EXEMPLO 162

ácido 3-(6-aminohexil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura de 3-(6-(1,3-dioxoisindolin-2-il)hex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-1H-indole-2-carboxilato de (E)-etilo (A síntese deste composto foi descrita no EXEMPLO 160B como intermediário) (270 mg) e hidrazina (0,030 ml) em tetrahydrofurano (1,00 ml) e etanol (3 ml), foi aquecida a 50°C durante a noite e concentrada. O resíduo foi dissolvido em tetrahydrofurano e metanol e em seguida adicionou-se NaOH aquoso a 10%. O resultante foi aquecido a 50°C durante a noite e concentrado. O resíduo foi purificado por RPHPLC para proporcionar o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 8,17 (dd, J=8,44, 1,07Hz, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 7,60 (dd, J=9,21, 4,30Hz, 1H), 7,41-7,56 (m, 4H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,01-7,11 (m, 1H), 6,84 (d, J=7,06Hz, 1H), 4,80 (t, J=7,21Hz, 2H), 4,12 (t, J=5,83Hz, 2H), 2,94-3,06 (m, 2H), 2,75 (t, J=8,29Hz, 2H), 2,20-2,35 (m, 2H), 1,43-1,63 (m, 4H), 1,27-1,36 (m, 4H).

EXEMPLO 163

ácido 3-(5-(dimetilamino)pentil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

Uma mistura de EXEMPLO 159 (45 mg) e Pt/C (5%) (10 mg) em tetrahydrofurano (2 ml) foi agitada sob hidrogénio (30 psi) à temperatura ambiente durante 2,5 horas. O material insolúvel foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por RPHPLC para proporcionar o produto desejado. ¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 9,28 (s, 1H), 8,17 (d, J=7,67Hz, 1H), 7,81-7,91 (m, 1H), 7,61 (dd, J=9,21, 4,30Hz, 1H), 7,43-7,56 (m, 4H), 7,37 (t, J=7,82Hz, 1H), 7,01-7,10 (m, 1H), 6,84 (d, J=7,36Hz, 1H), 4,80 (t, J=6,90Hz, 2H), 4,12 (t, J=5,83Hz, 2H), 2,91-3,07 (m, 4H), 2,19-2,35 (m, 2H), 1,50-1,69 (m, 4H), 1,25-1,39 (m, 2H).

EXEMPLO 164

ácido 6-cloro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 8,23-8,27 (m, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,29Hz, 1H), 7,43-7,54 (m, 3H), 7,36 (t, J=7,98Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,06 (dd, J=8,59, 1,53Hz, 1H), 6,84 (d, J=7,36Hz, 1H), 4,84 (t, J=6,90Hz, 2H), 4,11 (t, J=5,68Hz, 2H), 2,27-2,33 (m, 2H).

EXEMPLO 165

ácido 3-(2-((1E)-5-(dimetilamino)pent-1-enil)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 12,90 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,24Hz, 1H), 7,87 (d, J=7,93Hz, 1H), 7,72-7,80 (m, 1H), 7,67 (d, J=7,63Hz, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,22-7,41 (m, 3H), 7,10-7,19 (m, 2H), 6,88 (d, J=7,63Hz, 1H), 6,77 (dd, J=9,46, 2,44Hz, 1H), 6,04-6,21 (m, 2H), 4,90-5,00 (m, 1H), 4,82-4,91 (m, 1H), 4,20 (t, J=5,80Hz, 2H), 2,83-2,92 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 6H), 2,34-2,41 (m, 2H), 1,97 (q, J=6,61Hz, 2H), 1,55-1,65 (m, 2H).

EXEMPLO 166

ácido 3-(2-(dimetilamino)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

¹H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 8,18 (d, J=7,98Hz, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,74 (dd, J=8,90, 4,30Hz, 1H), 7,42-7,56 (m, 5H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 1H), 6,95 (dd, J=9,21, 2,45Hz, 1H), 6,87 (d, J=7,06Hz, 1H), 4,87 (t, J=7,06Hz, 2H), 4,19 (t, J=5,98Hz, 2H), 2,63 (s, 6H), 2,33-2,42 (m, 2H).

EXEMPLO 167

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico

^1H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 12,96 (s, 1H), 8,06-8,44 (m, 1H), 7,82-7,90 (m, 1H), 7,68 (d, $J=7,93\text{Hz}$, 1H), 7,60 (d, $J=8,54\text{Hz}$, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,46 (d, $J=8,24\text{Hz}$, 1H), 7,37 (t, $J=7,93\text{Hz}$, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (t, $J=7,63\text{Hz}$, 1H), 7,09 (t, $J=7,48\text{Hz}$, 1H), 6,84 (d, $J=7,63\text{Hz}$, 1H), 4,88 (t, $J=7,02\text{Hz}$, 2H), 4,13 (t, $J=5,80\text{Hz}$, 2H), 2,27-2,37 (m, 2H).

EXEMPLO 168

1-metil-5-(4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-il)-1H-pirazol-3-ol

Exemplo 168

1-metil-5-(4-(2-metilfenil)-1-[3-(1-naftiloxi)propil]-1H-indol-2-il)-1H-pirazol-3-ol

EXEMPLO 168A

3-(1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-o-tolil-1H-indol-2-il)-3-oxopropanoato de etilo

Uma solução de ácido 1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-o-tolil-1H-indole-2-carboxílico (EXEMPLO 103) (536 mg) e 1,1'-carbonildiimidazole (200 mg) em tetrahidrofurano (10 ml), foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A uma suspensão de etilmalonato de potássio (419 mg) em acetonitrilo (10 ml) e trietilamina (0,515 ml) adicionou-se cloreto de magnésio (300 mg) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas e depois arrefecida num banho de gelo. A solução preparada acima foi adicionada gota a gota à primeira solução e a suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente durante três dias. Após este tempo o solvente foi removido em vácuo, o resíduo foi tomado em tolueno (50 ml), arrefecido (banho de gelo), e adicionou-se lentamente HCl aquoso (12%). A mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e extraída duas vezes com acetato de etilo. As camadas combinadas foram lavadas com NaHCO_3 aquoso e salmoura e secas sobre Na_2SO_4 . Após concentração do solvente, o resíduo foi carregado numa coluna e eluído com 5% de acetato de etilo em hexano para dar o composto do título.

EXEMPLO 168B

1-metil-5-(4-(2-metilfenil)-1-[3-(1-naftiloxi)propil]-1H-indol-2-il)-1H-pirazol-3-ol

A uma solução de EXEMPLO 168A (75 mg) em dioxano (2 ml) e água (1 ml) adicionou-se ácido acético (0,2 ml) e monohidrato de hidrazina (0.2 ml). A mistura foi agitada a 100°C durante a noite e foi purificada via RPHPLC para dar o produto final. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 8,24 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,51 (m, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,14 (s, 3H)

Exemplo 169

4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetraazol-5-il)-1H-indole

EXEMPLO 169A

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-o-tolil-1H-indole-2-carboxamida

A uma solução de ácido 1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-o-tolil-1H-indole-2-carboxílico (EXEMPLO 103) (0,9 g) em diclorometano, contendo cloreto de oxalilo (2 mL), adicionaram-se algumas gotas de N,N-dimetilformamida. A mistura foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (20 ml) e adicionado a uma solução arrefecida (0°C) de amoníaco concentrado em água (30 ml). Após a adição, a mistura foi agitada durante 2 horas e em seguida extraída com acetato de etilo (200 ml). A camada orgânica foi então lavada com água, salmoura e seca sobre Na₂SO₄. A evaporação do solvente deu o composto do título.

EXEMPLO 169B

1-(3-(naftalen-1-iloxi)propil)-4-o-tolil-1H-indole-2-carbonitrilo

A uma solução arrefecida (0°C) do EXEMPLO 168A (880 mg) em tetrahidrofurano (10 mL) e diclorometano (2 mL) e trietilamina (2 mL) foi adicionada, seguida pela adição de anidrido trifluoroacético (2 mL) gota a gota. Após a adição, a mistura foi agitada durante 3 horas a 0°C. Após este tempo, a mistura foi diluída com acetato de etilo (200 mL) e água (80 mL). A camada aquosa foi extraída com éter duas vezes. Os extratos combinados foram lavados com água (x3), salmoura e secos sobre Na₂SO₄. A evaporação do solvente deu o produto bruto.

EXEMPLO 169C

4-(2-metilfenil)-1-[3-(1-naftiloxi)propil]-2-(1H-tetraazol-5-il)-1H-indole

A uma mistura de EXEMPLO 168B (416 mg) em N,N-dimetilformamida (10 mL) adicionou-se NaN₃ (281 mg) e NH₄Cl (231 mg). A mistura foi agitada em refluxo durante a noite. Após este tempo a mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi partilhado entre acetato de etilo (200 mL) e água (60 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre Na₂SO₄. Após concentração do solvente, o resíduo foi dissolvido em dimetilsulfóxido/metanol (1:1, 2 mL) e purificado via RPHPLC. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 8,24 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,51 (m, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,14 (s, 3H).

Lisboa, 2015-11-11

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou seu sal terapeuticamente aceitável, em que o composto é seleccionado de entre o grupo constituído por:

ácido 3-[3-(3-clorofenoxi)propil]-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-{3-[3-(trifluorometil)fenoxi]propil}-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-[3-(2-benzilfenoxi)propil]-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-[3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)propil]-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-{3-[(3-metil-1-naftil)oxi]propil}-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-{3-[(2-metil-1-naftil)oxi]propil}-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-[3-(1-naftiltio)propil]-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-bromo-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-(E)-2-fenilvinil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-(4-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-(2-feniletil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-{3-[(7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)oxi]propil}-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil]-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(4-fluorofenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-((E)-2-fenilvinil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 6-(3-(benziloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(3-(benziloxi)fenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-bromo-3-[4-(1-naftiloxi)butil]-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-metil-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-6-fenil-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 6-(2-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 6-(3-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 6-(4-metilfenil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(1-naftil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(((3-(dimetilamino)propil)amino)carbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(1,1'-bifenil-2-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-metilfenil)-1-[3-(2-naftiloxi)propil]-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-metilfenil)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil]-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-clorofenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-fenil-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2,3-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2,5-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3,4-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3,5-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2,5-dimetoxifenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-metilfenil)-1-[4-(1-naftiloxi)butil]-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-metilfenil)-1-[4-(2-naftiloxi)butil]-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-[4-(2,3-diclorofenoxi)butil]-3-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-[2-(2,4-diclorofenoxi)etil]-3-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-[3-(2,4-diclorofenoxi)propil]-3-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-[4-(2,4-diclorofenoxi)butil]-3-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-benzil-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-metilbenzil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-metilbenzil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(4-metilbenzil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-naftilmetil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-feniletíl)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-fenilpropil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-metilfenil)-1-[2-(1-naftiloxi)etil]-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-metilfenil)-1-[2-(2-naftiloxi)etil]-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-[2-(2,3-diclorofenoxi)etil]-3-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((E)-2-fenilvinil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((1E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(4-fluoro-3-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-((2-metoxietil)amino)carbonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-((dimetilamino)sulfonil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(morfolin-4-ilmetil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piperidin-1-il-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-morfolin-4-il-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(4-carboxipiperidin-1-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-anilino-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-[3-(1-naftiltio)ciclohexil]-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-[3-(1-naftiloxi)ciclohexil]-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(2-metilbenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-metilbenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(4-metilbenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(1,1'-bifenil-3-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(2,4-dimetilbenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(4-carboxibenzil)-3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-((2S)-2-metil-3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-((2R)-2-metil-3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-metilfenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-(1-naftiloxi)propil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(4-metoxibenzil)-3-[2-(1-naftiloxi)etoxi]-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(4-metoxibenzil)-3-[3-(1-naftiloxi)prop-1-ynil]-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2,6-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-oxociclohexil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-3-(morfolin-4-ilmetil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-((dimetilamino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(((ciclohexilmetil)amino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-morfolin-4-ilciclohexil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(piperidin-1-ilmetil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((4-metilpiperidin-1-il)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-((benzil(metil)amino)metil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((metil(piridin-4-ilmetil)amino)metil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-(4-fluorofenil)ciclohex-1-en-1-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metil-6-nitrofenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-cloro-6-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-4-(2-(4-nitrofenil)ciclohex-1-en-1-il)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-(3-metoxifenil)ciclohex-1-en-1-il)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(5-fluoro-2-metil-3-((metilsulfonil)metil)fenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-fenil-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-bromo-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-3-((4-metilfenil)amino)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(4-hidroxifenil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(3-hidroxifenil)-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piridin-4-il-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-piridin-3-il-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-ciano-4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-bromo-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-(benziloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-fluoro-3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-fluoro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-(benziloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-((3-(trifluorometoxi)fenil)amino)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-(benziloxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-(benziloxi)-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-(terc-butoximetil)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(2-((3-(trifluorometil)fenoxi)metil)fenil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-cloro-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-cloro-3-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropilfenil)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)propil]-1H-indole-2-carboxílico

ácido 5-hidroxi-3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-isopropilfenil)-5-(4-morfolin-4-ilbutoxi)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-fenil-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-isopropilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-5-((1E)-pent-1-enil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2,6-dimetilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-clorofenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-((1E)-5-(dimetilamino)pent-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-((1E)-6-((2-carboxibenzoil)amino)hex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-((1E)-6-aminohex-1-enil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(6-aminohexil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(5-(dimetilamino)pentil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 6-cloro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 3-(2-((1E)-5-(dimetilamino)pent-1-enil)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico; e

ácido 3-(2-(dimetilamino)fenil)-5-fluoro-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

ácido 1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indole-2-carboxílico;

1-metil-5-(4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-1H-indol-2-il)-1H-pirazol-3-ol; e

4-(2-metilfenil)-1-(3-(1-naftiloxi)propil)-2-(1H-tetraazol-5-il)-1H-indole.

2. Composição que compreende um excipiente e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou de um sal terapeuticamente aceitável da reivindicação 1.

3. Composição para utilização no tratamento de leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide aguda, cancro cervical, leucemia linfocítica crónica, cancro colorretal, carcinoma gástrico, doença trofoblástica gestacional, glioblastoma, cancro de cabeça e pescoço, cancro do pulmão, mesotioloma, mieloma múltiplo, linfoma não-Hodgkin, oligodendroglioma, cancro do ovário, cancro pancreático ou linfoma de células T periférico num mamífero, a dita composição compreendendo um excipiente e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou sal farmacêuticamente aceitável da reivindicação 1.

4. Composto ou sal farmacêuticamente aceitável da reivindicação 1, para utilização no tratamento de leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide aguda, cancro cervical, leucemia linfocítica crónica, cancro colorretal, carcinoma gástrico, doença trofoblástica gestacional, glioblastoma, cancro de cabeça e pescoço, cancro do pulmão, mesotioloma, mieloma múltiplo, linfoma não-Hodgkin, oligodendroglioma, cancro do ovário, cancro pancreático ou linfoma de células T periférico num mamífero, em que uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto ou sal terapeuticamente aceitável da reivindicação 1 e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente terapêutico adicional, ou de mais do que um agente terapêutico adicional, se destinam a ser administrados ao dito mamífero.

Lisboa, 2015-11-11