

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

(21) **PI0609773-1 A2**



(22) Data de Depósito: 17/03/2006
(43) Data da Publicação: 18/10/2011
(RPI 2128)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 209/42
C07D 405/12
A61K 31/405
A61P 43/00

(54) **Título:** DERIVADO DE 1-BENZILINDOL-2-CARBOXAMIDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM DERIVADO DE 1-BENZILINDOL-2-CARBOXAMIDA

(30) **Prioridade Unionista:** 21/03/2005 EP 05102217.6

(73) **Titular(es):** N.V. Organon

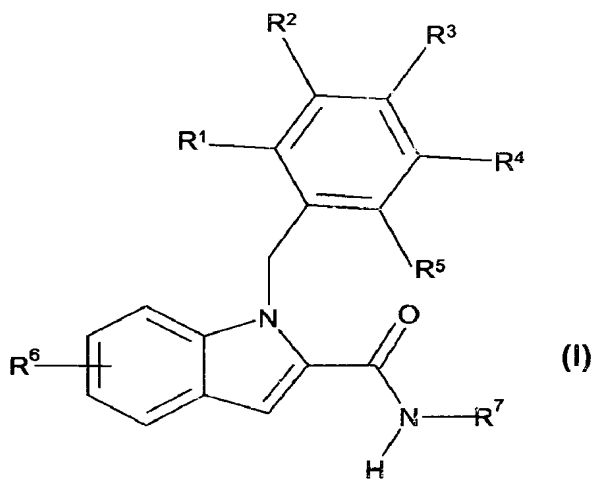
(72) **Inventor(es):** PHILLIP MARTINS COWLEY, Samuel George Gibson, WISHART, GRANT

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006060821 de 17/03/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2006/100208de 28/09/2006

(57) **Resumo:** DERIVADO DE 1-BENZILINDOL-2-CARBOXAMIDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM DERIVADO DE 1-BENZILINDOL-2-CARBOXAMIDA. A invenção refere-se a derivados de 1-benzilindol-2-carboxamida da fórmula I, ou de um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo. A presente invenção também se refere a composições farmacêuticas que compreendem os ditos derivados de 1-benzilindol-2-carboxamida e a seu uso em terapia, particularmente para o tratamento de obesidade ou dependência de nicotina.



“DERIVADO DE 1-BENZILINDOL-2-CARBOXAMIDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM DERIVADO DE 1-BENZILINDOL-2-CARBOXAMIDA”

A presente invenção se refere a derivados de 1-benzilindol-2-carboxamida, a composições farmacêuticas compreendendo estes compostos e a seu uso em terapia.

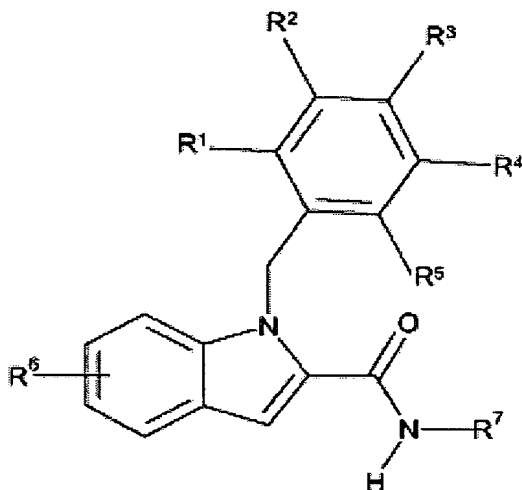
Cannabis tem sido usada como um agente medicinal por milhares de anos, levando a uma grande quantidade de pesquisa nos componentes ativos (os canabinóides) e seus receptores. Dois tipos de receptores de canabinóides foram recentemente clonados e caracterizados. O receptor de canabinóide CB_1 é localizado principalmente no sistema nervoso central, mas é também expressado por neurônios periféricos e até uma menor extensão em outros tecidos periféricos. De outro lado, o receptor de canabinóide CB_2 é principalmente localizado em células imunes (Howlett A.C. *et al.*, *Pharmacol Rev.* 2002, 54, 161-202). O fundamento da técnica de receptores de canabinóide e seus ligandos foi recentemente descrito em Hertzog D.L., *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2004, 14, 1435-1452.

Vários antagonistas de receptor de CB_1 são conhecidos na técnica. Estes compostos têm sido indicados como sendo úteis em uma variedade de aplicações terapêuticas incluindo o tratamento de obesidade, dependência de nicotina, vício em drogas, asma, cirrose de fígado, psicose e distúrbios de memória e cognitivos (ver Lange J.H.M. e Kruse C.G., *Current Opinion in Drug Discovery e Development*, 2004, 7, 498-506 para uma recente revisão). Em comum com muitos ligandos de canabinóide, os compostos conhecidos são entidades lipofílicas com solubilidade em água relativamente baixa. Permanece uma necessidade por outros antagonistas de receptor de CB_1 que são seguros e eficazes.

Recentemente, os derivados de indol-2-carboxamida foram geralmente descritos na WO/0158869 (Bristol-Miers Squibb) como sendo

moduladores ativos do receptor de canabinóide e, como tal, úteis no tratamento de doenças respiratórias. A WO/0158869, contudo, não tem nenhuma descrição específica de quaisquer derivados de 1-benzil-indol-2-carboxamida.

5 Em um primeiro aspecto, a presente invenção fornece um derivado de 1-benzilindol-2-carboxamida da fórmula I



Fórmula I

em que:

R^1 é H ou F;

R^2 é H, halogênio, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alquiloxi, C_{3-6} cicloalquil ou C_{3-6} cicloalquil C_{1-2} alquil, os ditos C_{1-4} alquil e C_{1-4} alquiloxi sendo opcionalmente substituídos com de um a três halogênios ou R^2 é um anel heteroaril com cinco ou seis membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados de N e O ou R^2 é um anel heterocíclico saturado com cinco ou seis membros compreendendo uma ou duas partes heteroatômicas selecionadas de O e NR^8

R^3 é H ou F;

R^4 é H, halogênio, CH_3 , OCH_3 ou CF_3 ou juntamente com R^5 e o anel de fenila, R^4 forma um indol-4-il ou um quinolin-5-il;

R^5 é H, halogênio, C_{1-4} alquil, CF_3 , C_{1-4} alquiloxi, OCF_3 ou, juntamente com R^4 e o anel de fenila, R^5 forma um indol-4-il ou a quinolin-5-

il;

contanto que de um a três de R^1 - R^5 não sejam H;

R^6 é um ou dois substituintes selecionados de Cl, Br e CN;

5 R^7 é C_{1-6} alquil opcionalmente substituído com de um a três halogênios, C_{3-6} cicloalquil ou C_{3-6} cicloalquil C_{1-2} alquil, cada um sendo substituído com um ou dois substituintes selecionados de hidroxil, hidroxil C_{1-2} alquil, C_{1-4} alquiloxi e C_{1-2} tioalquiloxi, ou R^7 é C_{4-6} oxacicloalquil C_{1-2} alquil, com o dito C_{1-2} alquil sendo opcionalmente substituído com hidroxil ou hidroxil C_{1-2} alquil ou R^7 é C_{4-6} oxacicloalquil e

10 R^8 é H, C_{1-4} alquil ou C_{1-4} acil

ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo.

O termo C_{1-6} alquil, como usado aqui, representa um grupo alquil ramificado ou não ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos são metil, etil, isopropil, butil terciário, pentil e
15 hexil. Da mesma forma, o termo C_{1-4} alquil, como usado aqui, representa um grupo alquil ramificado ou não ramificado tendo de 1 a 4 átomos de carbono. O termo C_{1-4} acil, como usado aqui, representa um grupo acil derivado de um ácido carboxílico tendo de 1 a 4 átomos de carbono. O grupo acil pode compreender um hidrocarboneto que pode ser ramificado, não
20 ramificado, saturado ou insaturado. Exemplos de tais grupos incluem formil, acetil, propanoil, propenoil e pivaloil. Também incluídos dentro da definição de C_{1-6} acil estão grupos derivados de ácidos dicarboxílicos como semimalanoil.

O termo C_{1-4} alquiloxi, como usado aqui, representa um
25 grupo alquiloxi ramificado ou não ramificado tendo de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos são metoxil, etoxil, isopropiloxil e butiloxil terciário. Similarmente, C_{1-2} alquiloxi, como usado aqui, representa um grupo alquiloxi ramificado ou não ramificado tendo de 1 a 2 átomos de carbono.

O termo C₃₋₆cicloalquil, como usado aqui, representa um grupo alquil cíclico ramificado ou não ramificado tendo de 3 a 6 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos são ciclopropil, ciclopentil e 2-metilciclopentil. Similarmente, o termo C₄₋₆cicloalquil representa um grupo alquil cíclico ramificado ou não ramificado tendo de 4 a 6 átomos de carbono.

O termo C₃₋₆cicloalquilC₁₋₂alquil, como usado aqui, representa um grupo C₁₋₂alquil que é substituído com um grupo C₃₋₆cicloalquil. Exemplos de tais anéis são ciclopropilmetil e 2-ciclobutiletal.

O termo hidroxilC₁₋₂alquil, como usado aqui, representa um grupo C₁₋₂alquil que é substituído com um grupo hidroxila. Exemplos de tais grupos são hidroximetil e hidroxietil.

O termo C₁₋₂tioalquiloxi, como usado aqui, representa um grupo C₁₋₂alquiloxi, em que o átomo de oxigênio é substituído por enxofre (i.e., um grupo SC₁₋₂alquil). Exemplos de tais grupos são tiometoxi e tioetoxi.

O termo C₄₋₆oxacicloalquil, como usado aqui, representa um grupo alquil cíclico ramificado ou não ramificado tendo 4-6 átomos de carbono em que um dos átomos de carbono do anel foi substituído por oxigênio. Exemplos de tais grupos incluem tetraidrofurânila e 3-metil-tetraidrofurânila.

O termo C₄₋₆oxacicloalquilC₁₋₂alquil, como usado aqui, representa um grupo C₁₋₂alquil que é substituído com um grupo C₄₋₆oxacicloalquil. Exemplos de tais grupos incluem tetraidropiran-4-ilmetil e 2-[3-metiltetraidrofurânil-2-il]etil.

O termo halogênio, como usado aqui, representa um átomo de F, Cl, Br ou I.

Exemplos de anéis heteroaril com cinco ou seis membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados de N e O incluem

furanil, pirrolil, piridinil, oxazolil, imidazolil e pirimidinil.

Exemplos dos anéis heteroaril com cinco ou seis membros compreendendo um ou mais partes heteroatômicas selecionadas de O e NR⁸, como usado aqui, em que R⁸ tem o significado como definido acima incluem piperidinil, homopiperidinil, morfolinil e 4-metilpiperazinil.

Em uma forma de realização da presente invenção, R¹ é H.

Em outra forma de realização, R² é C₁₋₄ alquil ou C₁₋₄ alquiloxi opcionalmente substituído por halogênio, ou halogênio. Em uma outra forma de realização, R² é CH₃, CH(CH₃)₃, CF₃, OCH₃, OCH(CH₃)₂, OCHF₂, OCF₃, Br, Cl ou F. Em uma outra forma de realização, R² é CF₃ e OCF₃.

Em outra forma de realização, R³ é H.

Em outra forma de realização, R⁴ é H, CH₃, OCH₃, F ou Cl.

Em uma outra forma de realização, R⁴ é H.

Em outra forma de realização, R⁵ é H, CH₃, OCH₃, OCF₃, Cl ou F.

Em uma outra forma de realização, R⁵ é H, CH₃ ou OCH₃.

Em uma outra forma de realização R¹, R³ e R⁴ são H.

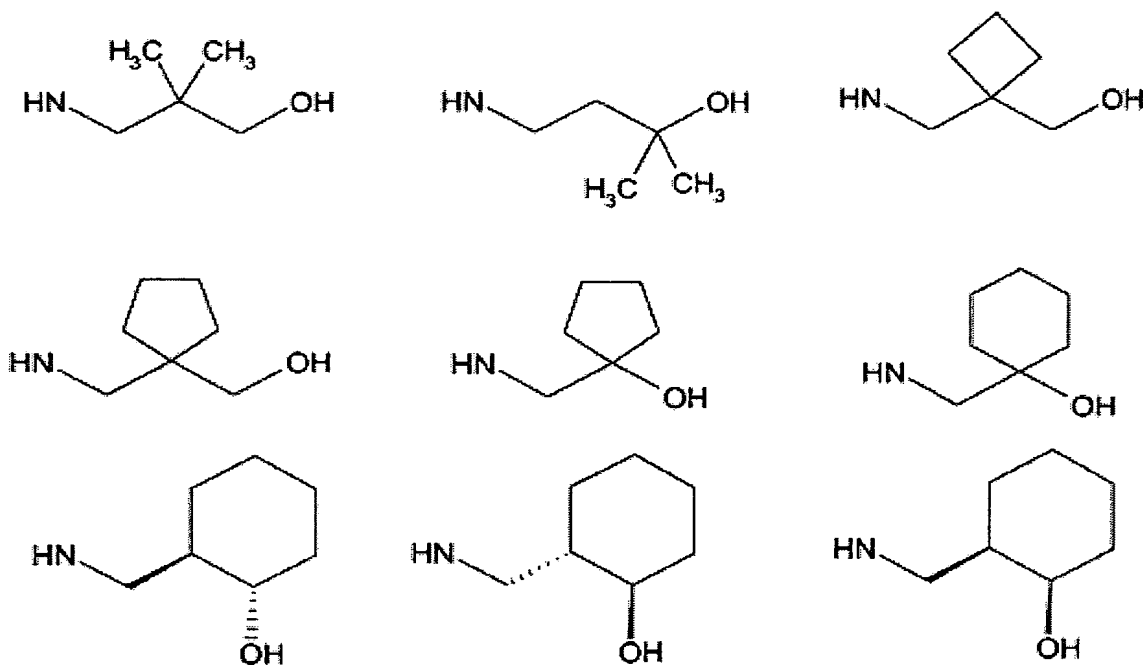
Em outra forma de realização, R⁶ é Cl.

Em outra forma de realização, R⁶ é CN.

Em uma outra forma de realização, R⁶ está localizado na posição 5 do anel indol.

Em uma outra forma de realização, R⁷ é C₁₋₆alquil opcionalmente substituído com de um a três halogênios, C₃₋₆cicloalquil ou C₃₋₆cicloalquilC₁₋₂alquil substituído com um ou dois substituintes selecionados de hidroxil, hidroxilC₁₋₂alquil, C₁₋₄alquiloxi e C₁₋₂tioalquiloxi. Em uma outra forma de realização, R⁷ é C₁₋₆alquil ou C₃₋₆cicloalquilC₁₋₂alquil substituído com hidroxil ou hidroximetil. Em uma outra forma de realização, R⁷ é C₄₋₆alquil ou C₄₋₆cicloalquilC₁₋₂alquil.

Em uma outra forma de realização NHR^7 é um grupo selecionado de:



Em outra forma de realização, R^7 é C_{4-6} oxacicloalquil C_{1-2} alquil, o dito C_{1-2} alquil sendo opcionalmente substituído com hidroxil ou hidroxil C_{1-2} alquil.

Em uma outra forma de realização, R^7 é C_{4-6} oxacicloalquil.

Em uma outra forma de realização é um derivado de amida do ácido 1-(benzil)-1H-indol-2-carboxílico selecionado de:

(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-cloro-1-(2,5-dimetilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-cloro-1-(2,5-bis-trifluorometilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-cloro-1-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-ciano-1-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

(2-hidroxicicloexilmetil)amida do ácido trans-5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-ciano-1-(5-bromo-2-metoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

5 (3-hidroxi-2,2,10 dimetilpropil)amida do ácido 5-ciano-1-(5-tert-butil-2-metoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-ciano-1-(2-metoxi-5-metilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

10 (3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-ciano-1-(5-cloro-2-metoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

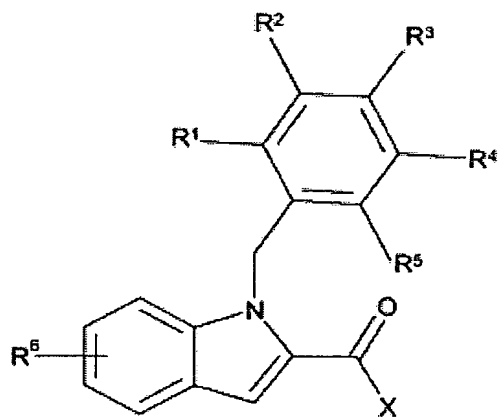
(3-hidroxi-3metilbutil)amida do ácido 5-ciano-1-(2-metil-5-trifluorometilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

(1hidroximetilciclopentilmetil)amida do ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico; e

15 (1-hidroximetilciclobutilmetil)amida do ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico.

A derivados de amida do ácido 1-(benzil)-1H-indol-2-carboxílico da Fórmula I são preparados por métodos bem conhecidos na técnica de química orgânica de química orgânica, ver, por exemplo, J. March,
 20 "*Advanced Organic Chemistry*" 4a. Edição, John Wiley e Sons. Por exemplo, os compostos da Fórmula I podem ser preparados pela condensação de compostos da Fórmula II, em que R¹-R⁶ têm os significados como previamente definidos e C(O)X representa um ácido carboxílico ou um seu derivado ativado, tal como um halogeneto de ácido carboxílico,
 25 preferivelmente um cloreto ou brometo, com aminas da fórmula NHR⁷, em que R⁷ tem o significado como previamente definido. Quando C(O)X representa um ácido carboxílico (i.e., X é hidroxil) a reação de condensação pode ser realizada com o auxílio de um agente de acoplamento, tal como carbonil imidazol, dicloexilcarbodiimida, em um solvente tal como

dimetilformamida ou diclorometano.

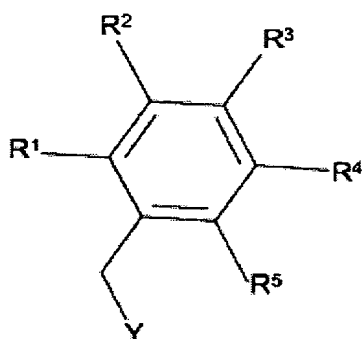


Fórmula II

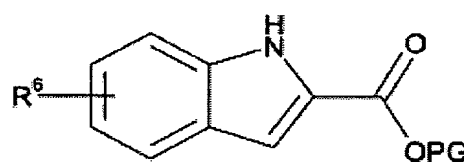
Quando C(O)X representar um halogeneto de ácido carboxílico (i.e., X for um halogeneto), a condensação com o derivado de amina II pode ser realizada na presença de uma base, por exemplo, trietilamina, em um solvente tal como diclorometano. O halogeneto de ácido carboxílico, por exemplo, um cloreto de ácido carboxílico pode ser preparado pelo tratamento do ácido carboxílico correspondente, por exemplo, cloreto de oxalil ou cloreto de tionil em um solvente, tal como tolueno ou diclorometano. Aminas ^{NHR7} são obtidas de fontes comerciais, preparadas por procedimento de literatura ou modificações de procedimentos de literatura por aqueles versados na técnica, por exemplo, através da redução de uma nitrila usando hidreto de lítio e alumínio.

Os compostos da fórmula II podem ser preparados pela reação dos compostos da fórmula III, em que R¹- R⁵ são como definidos previamente e Y é um grupo de saída adequado, com compostos da fórmula IV, em que R⁶ é como definido previamente e PG é um grupo de proteção adequado, na presença de uma base, tal como hidreto de sódio. Os grupos de saída adequados são, por exemplo, um halogeneto ou um sulfonato de alquila. Exemplos de grupos de proteção adequados são descritos em T.W. Greene e P.G.M. Wutts '*Protective Groups in Organic Synthesis*' 2a edição, John Wiley e Sons, 1991. Por exemplo, a proteção de PG como um éster de ácido

carboxílico pode ser realizada usando métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, pela reação do ácido carboxílico com cloreto de hidrogênio em etanol em temperaturas elevadas. Após a reação, o grupo de proteção PG pode ser convenientemente removido usando métodos também bem conhecidos na técnica, por exemplo, onde PG é um éster de ácido carboxílico, o ácido carboxílico não protegido pode ser obtido por hidrólise catalisada por base usando hidróxido de sódio, em temperaturas elevadas.



Fórmula III



Fórmula IV

Os compostos da Fórmula III podem ser obtidos a partir de fontes comerciais, preparadas por procedimentos de literaturas ou modificações de procedimentos de literatura conhecidas por aqueles versados na técnica. Por exemplo, os compostos da fórmula III podem ser preparados por halogenação do derivado de álcool benzílico relacionado usando procedimentos bem conhecidos na técnica. Por exemplo, a cloração pode ser realizada usando, por exemplo, cloreto de tionila ou cloreto de oxalila e bromação pode ser realizada usando tribrometo fosforoso ou uma combinação de tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina. Os álcoois benzílicos podem ser preparados por métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, pela redução do éster de ácido benzóico correspondente usando um agente de redução tal como complexo de borano-tetraidrofurano ou hidreto de lítio e alumínio.

Os compostos da fórmula IV podem ser obtidos a partir de fontes comerciais, preparadas por procedimentos de literatura ou

modificações de procedimentos de literatura conhecidos por aqueles versados na técnica, ver, por exemplo, a WO 199639384, páginas 100-101 e a EP 0 655 439 A2, páginas 34, 48-49 para a preparação de compostos em que R⁶ é CN.

A presente invenção também inclui dentro de seu escopo todas as formas estereoisoméricas de compostos que resultam de isomerismo configuracional, tais como enantiômeros e diastereômero. Por exemplo, no caso onde NHR⁷ é 2-metil-3-hidroxi-propilamino, o composto existe como um par de enantiômeros. No caso de enantiômeros individuais de compostos da fórmula I ou seus sais ou solvatos, a presente invenção inclui um enantiômero mencionado acima substancialmente livre, i.e., associado com menos que 5%, preferivelmente menos que 2% e, particularmente, menos que 1% do outro enantiômero. Misturas de estereoisômeros em quaisquer proporções, por exemplo, uma mistura racêmica compreendendo quantidades substancialmente iguais de dois enantiômeros é também incluída dentro do escopo da presente invenção.

Para compostos quirais, os métodos para síntese assimétrica por meio da qual os estereoisômeros puros são obtidos são bem conhecidos na técnica, e.g., síntese com indução quiral, síntese iniciando com intermediários quirais, conversões enzimáticas enantio-seletivas, separação de estereoisômeros usando cromatografia em meio quiral. Tais métodos são descritos em *Chirality In Industry* (editado por A.N. Collins, G.N. Sheldrake e J. Crosby, 1992; John Wiley).

Os derivados de 1-benzilindol-2-carboxamida da presente invenção, na forma como uma base livre, são isolados a partir de misturas de reação como sais farmacologicamente aceitáveis. Estes sais são também obtidos por tratamento da dita base livre com um ácido orgânico ou inorgânico, tal como cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio, iodeto de hidrogênio, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido

malônico, ácido metanosulfônico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico e ácido ascórbico. Todos os sais, farmacologicamente aceitáveis ou não, são incluídos dentro do escopo da presente invenção.

5 Os derivados de 1-benzilindol-2-carboxamida da presente invenção existem em ambas as formas solvatada e não solvatada, incluindo formas hidratadas. Ambas estas formas são englobadas dentro do escopo da presente invenção.

10 Os derivados de 1-benzilindol-2-carboxamida da presente invenção também existem como formas amorfas. Formas cristalinas múltiplas são também possíveis. Todas estas formas físicas são incluídas dentro do escopo da presente invenção.

15 Em um outro aspecto, os derivados de 1-benzilindol-2-carboxamida da presente invenção são úteis em terapia. Em particular, os derivados de 1-benzilindol-2-carboxamida da presente invenção são úteis em terapia em humanos ou animais. Assim, os derivados de 1-benzilindol-2-carboxamida da presente invenção são úteis para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de distúrbios caracterizados pela modulação da atividade de receptores de CB1.

20 Em um outro aspecto, os derivados de 1-benzilindol-2-carboxamida da presente invenção são úteis para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de apetite, ganho de peso, obesidade, síndrome metabólica ou diabetes. Alguém versado na técnica vai apreciar que tal ganho de peso pode ser um resultado de outro tratamento com
25 drogas, tal como tratamento com um anti-psicótico ou antidepressivo.

Em um outro aspecto, os derivados de 1-benzilindol-2-carboxamida da presente invenção são úteis para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de comportamentos de desejo compulsivo ou dependência de substância. Alguém versado na técnica vai

apreciar que a dependência de substância pode englobar várias formas, tais como dependência de nicotina ou fumaça de cigarro, opióides (por exemplo, heroína ou morfina), estimulantes (por exemplo, cocaína ou anfetamina), álcool ou cannabis. O tratamento ou a prevenção de dependência de substância também inclui auxiliar a cessação de uso, tratamento de sintomas de abstinência (incluindo desejo e onde ganho de peso é problemático) e prevenção de recaída na resposta à exposição a exposições ou tensão ambiental ou de droga.

Em um outro aspecto, os derivados de 1-benzilindol-2-carboxamida da presente invenção são úteis na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de distúrbios de impulsividade.

Em ainda outro aspecto, os derivados de 1-benzilindol-2-carboxamida da presente invenção são úteis para a fabricação de um medicamento para uso no tratamento de distúrbios cognitivos, esquizofrenia ou depressão.

A presente invenção também inclui um método para o tratamento de um mamífero, incluindo um humano, sofrendo de ou suscetível a sofrer de qualquer das doenças ou dos distúrbios mencionados acima, o qual compreende a administração de uma quantidade efetiva de um composto da presente invenção ou de um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo.

A quantidade de um composto da presente invenção ou de um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, também referida aqui como ingrediente, que é requerida para alcançar um efeito terapêutico vai, naturalmente, variar com o composto particular, com a via de administração, com a idade e com a condição do receptor, e com o distúrbio ou doença particular sendo tratado(a).

Uma dose diária adequada para qualquer dos distúrbios mencionados acima vai estar na faixa de 0,001 a 50 mg por quilograma de

peso corporal do receptor (e.g., um humano) por dia, preferivelmente na faixa de 0,01 a 20 mg por quilograma de peso corporal por dia. A dose desejada pode se apresentada como sub-doses múltiplas administradas em intervalos apropriados durante o dia.

5 Embora seja possível que o ingrediente ativo seja administrado sozinho, é preferível se apresentar como uma formulação farmacêutica. A presente invenção, portanto, também fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a presente invenção em mistura com um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, tais como aqueles
10 descritos em Gennaro *et. al.*, Remington: *The Science e Practice of Pharmaci*, 20^a edição, Lippincott, Williams e Wilkins, 2000; ver especialmente a parte 5: fabricação farmacêutica. Os excipiente adequados são descritos e.g., no Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2a. Edição; Editors A. Wade e P.J.Weller, American Pharmaceutical Association,
15 Washington, The Pharmaceutical Press, London, 1994. As composições incluem aquelas adequadas para administração oral, nasal, tópica (incluindo bucal, sublingual e transdérmica), parenteral (incluindo subcutânea, intravenosa e intramuscular) ou retal.

 As misturas de um composto de acordo com a presente
20 invenção e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis podem ser comprimidos em unidades de dosagem sólidas, tais como tabletes, ou podem ser processados em cápsulas ou supositórios. Por meio de líquidos farmacologicamente adequados, os compostos podem também ser aplicados como uma preparação de injeção na forma de uma solução, suspensão,
25 emulsão, ou como uma aspensão, e.g., uma aspensão nasal ou bucal. Para a fabricação de unidades de dosagem, e.g., tabletes, o uso de aditivos convencionais, tais como cargas, colorantes, aglutinantes poliméricos e semelhantes é contemplado. Em geral, qualquer aditivo farmacologicamente aceitável pode ser usado. Os compostos da presente invenção são também

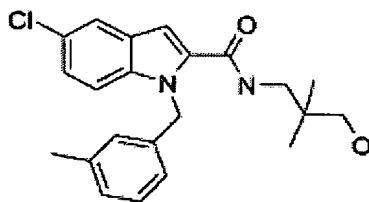
adequados para uso em um implante, um emplastro, um gel ou qualquer outra preparação para liberação imediata e/ou prolongada.

As cargas adequadas com as quais as composições farmacêuticas podem ser preparadas e administradas incluem lactose, amido, celulose e seus derivados, e semelhantes, ou misturas destes usadas em quantidades adequadas.

A presente invenção é também ilustrada pelos seguintes exemplos:

Exemplo 1

10 **(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Cloro-1-(3-metilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico**



Hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo mineral, 0,44g, 7,45mmol) foi adicionado a uma suspensão de etil éster do ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico (2,00g, 8,94mmol) em N,N'-dimetilformamida (DMF) (20 ml) sob nitrogênio. A mistura foi agitada por 1 h antes da adição do brometo de 3-metilbenzil (2,07g, 2,48ml) e a reação agitada por 17,5 h. Água foi adicionada à mistura de reação que precipitou como uma goma sólida. O sobrenadante líquido foi decantado e o sólido lavado com água. O produto foi dissolvido em diclorometano (DCM), lavado com água, seco sobre sulfato de magnésio e concentrado. Purificação por cromatografia em sílica usando DCM como eluente, produziu etil éster do ácido 5-cloro-1-(3-metilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico (3,03g, 95%).

Uma solução de hidróxido de sódio aquoso 4M (0,29ml) foi adicionada a uma solução de etil éster do ácido 5-cloro-1-(3-metilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico (2,90g, 8,85mmol) em etanol (30ml) e a reação aquecida a

45°C por 3 h. Após a concentração da mistura até 5 ml, uma solução de HCl aquoso 2M (2ml) foi adicionada para precipitar o produto como um sólido pálido que foi filtrado, lavado com água (3x30ml) e seco sob vácuo, para produzir ácido 5-cloro-1-(3-metilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico (2,57g, 89%).

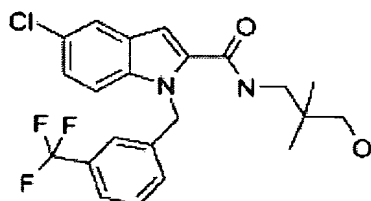
Hidrocloreto de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,14g, 0,57mmol) e 1-hidroxibenzotriazol hidratado (HOBT) (0,11g, 0,59mmol) foram adicionados a uma solução de ácido 5-cloro-1-(3-metilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico (0,20g, 0,67mmol) em DCM (10ml). Após agitação por 10 min, 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol (0,083g, 0,80mmol) foi adicionado. Após agitação por 17,5 h, água (10ml) foi adicionada, as camadas separadas, a fase orgânica lavada com água (3x15ml) e seca com sulfato de magnésio. Purificação foi alcançada por cromatografia em sílica usando DCM:metanol (3:1) como eluente. Cristalização do produto bruto produziu ácido 5-cloro-1-(3-metilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico (3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida como um sólido branco (0,100g, 43%).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,88(s, 6H), 2,26(s, 3H), 3,09(br d, 2H, J=6,8), 3,25(d, 2H, J=6,8), 3,45(m, 1 H), 5,74(s, 2H), 6,54(m, 1 H), 6,77(br d, 1 H, J=7,8), 6,85(s, 1 H), 6,88(s, 1 H), 7,01 (br d, 1 H, J=7,8), 7,11 (t, 1 H, J=7,8), 7,22(dd, 1 H, J=8,8, 1,9), 7,30(d, 1 H, J=8,8) 7,61 (d, 1 H, J=1,9);

EIMS: $m/z = 385,8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 2

(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-Cloro-1-(3-trifluorometilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado usando brometo de 3-

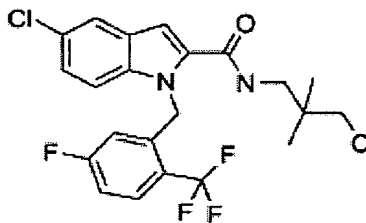
(trifluorometil)benzil em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,89(s, 6H), 3,13(d, 2H, J=6,8), 3,24(d, 1 H, J=6,5), 3,26(d, 2H, J=6,5), 5,83(s, 2H), 6,67(br t, 1 H, J=6,5), 6,88(s, 1 H), 7,20(d, 1 H, J=7,8), 7,24(m, 2H), 7,30(br s, 1 H), 7,36(t, 1 H, J=7,8), 7,47(d, 1 H, J=7,8), 7,64 (m, 1 H);

EIMS: $m/z = 439,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 3

(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Cloro-1-(2-trifluorometil-5-fluorobenzil)-1H-indol-2-carboxílico



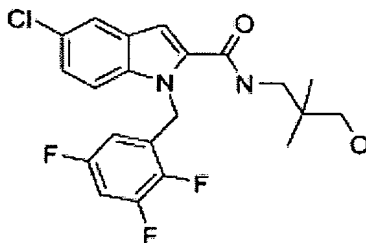
10 O composto do título foi preparado usando brometo de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzil uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,92(s, 6H), 3,14(dd, 1H, J=5,9, 7,2), 3,20(m, 2H), 3,28(d, 2H, J=6,0), 5,99(br s, 1 H), 6,09(dd, 1 H, J=10,0), 6,75(br t, 1 H, J=6,0), 6,95(s, 1 H), 6,98(m, 1 H), 7,09(d, 1 H, J=8,9), 7,20-7,24(dd, 1 H, J=8,9, 2,0), 7,67(d, 1 H, J=2,0), 7,70(m, 1 H);

EIMS: $m/z = 457,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 4

(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Cloro-1-(2,3,5-trifluorobenzil)-1H-indol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado usando brometo de 2,3,5-

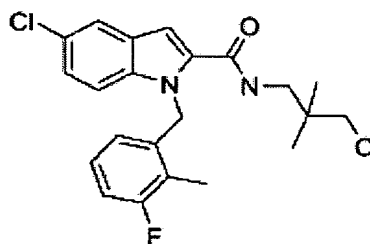
trifluorobenzil em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1,

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,95(s, 6H), 3,13(m, 1H), 3,27 (d, 2H, $J=6,3$), 3,31 (d, 2H, $J=6,5$), 5,85(s, 1 H), 6,24(m, 1 H), 6,78(m, 1 H), 6,89(s, 1 H), 7,22 (d, 1 H, $J=8,8$), 7,26(dd, 1 H, $J=8,8, 1,8$), 7,63(d, 1 H, $J=1,8$);

EIMS: $m/z = 425,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 5

(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Cloro-1-(2-metil-3-fluorobenzil)-1H-indol-2-carboxílico



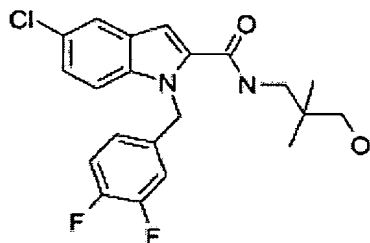
10 O composto do título foi preparado usando brometo de 3-fluoro-2-metilbenzil em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,86 (s, 1H), 2,32(d, 3H, $J=1,8$), 3,05(d, 2H, $J=6,8$), 3,22(d, 2H, $J=6,8$), 3,28(t, 1 H, $J=6,5$), 5,77(s, 1 H), 5,95(m, 1 H), 6,61 (t, 1 H, $J=6,5$), 6,88(m, 2H), 6,89(br s, 1 H), 7,14(d, 1 H, $J=8,8$), 7,21 (d, 1 H, $J=8,8, 1,8$), 7,65(d, 1 H, $J=1,8$);

EIMS: $m/z = 403,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 6

(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-Cloro-1-(3,4-difluorobenzil)-1H-indol-2-carboxílico



20 O composto do título foi preparado usando brometo de 3,4-

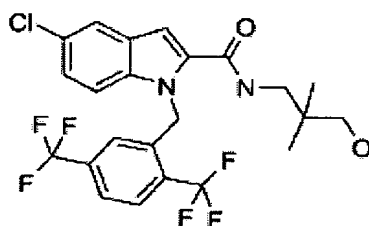
difluorobenzil em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1,

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,92(s, 6H), 3,19(d, 2H, $J=6,5$), 3,28(d, 2H, $J=6,3$), 3,28(m, 3H), 5,72(s, 1 H), 6,69(t, 1 H, $J=6,3$), 6,80-6,86(m, 2H), 6,87(s, 1 H), 7,05(m, 1 H), 7,25(m, 2H), 7,63(br s, 1 H);

5 EIMS: $m/z = 407,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 7

(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Cloro-1-(2,5-bis-trifluorometilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico



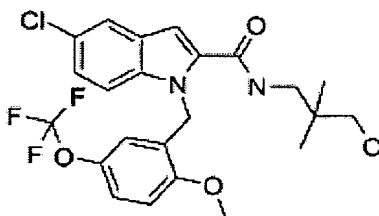
10 O composto do título foi preparado a partir de cloreto de 2,5-bis(trifluorometil)benzil em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,90(s, 6H), 3,11 (br s, 3H), 3,26(d, 2H, $J=6,5$), 6,05(br s, 2H), 6,63(br s, 1 H), 6,78(br t, 1 H, $J=6,5$), 6,98(s, 1 H), 7,10(d, 1 H, $J=8,8$), 7,23(dd 1 H, $J=8,8, 1,9$), 7,59(d, 1H, $J=8,2$), 7,68(d, 1H, $J=1,9$), 7,85(d, 1H, $J=8,2$);

15 EIMS: $m/z = 507,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 8

(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Cloro-1-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



20 O composto do título foi preparado a partir de cloreto de 2-metoxi-5-(trifluorometoxi)benzil em uma maneira similar àquela descrita no

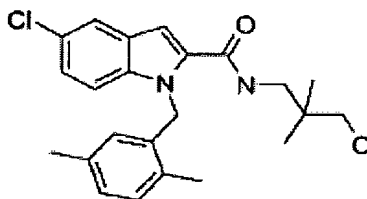
Exemplo 1.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,89(s, 6H), 3,06(d, 2H, $J=7,0$), 3,34(d, 2H, $J=6,8$), 3,37(t, 1 H, $J=7,0$), 3,90(s, 1 H), 5,78(br s, 2H), 6,20(d, 1 H, $J=2,3$), 6,59(br t, 1 H, $J=6,8$), 6,85(d, 1 H, $J=8,8$), 6,88(s, 1 H), 7,03(d, 2H, $J=8,8, 2,3$), 7,22(m, 2H), 7,63(br s, 1 H);

EIMS: $m/z = 485,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 9

(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-Cloro-1-(2,5-dimetilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico



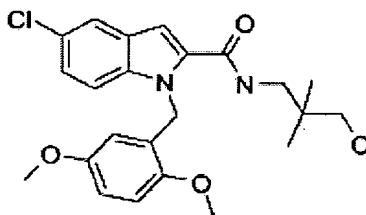
10 O composto do título foi preparado a partir de 2-clorometil-1,4-dimetilbenzeno em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1,

^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ_{H} : 0,73(s, 6H), 1,98(s, 3H), 2,30(s, 3H), 3,03(d, 2H, $J=5,7$), 3,07(d, 2H, $J=6,3$), 4,46(t, 1 H, $J=5,7$), 5,81 (s, 2H), 5,89(s, 1 H), 6,89(d, 1 H, $J=7,5$), 7,06(d, 1 H, $J=7,5$), 7,31 (s, 1 H), 7,55(d, 1 H, $J=8,4$), 7,60(d, 1 H, $J=8,4$), 8,32(s, 1 H), 8,59(t, 1 H, $J=6,3$);

EIMS: $m/z = 398,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 10

(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-Cloro-1-(2,5-dimetoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



20 Uma solução de tribrometo fosforoso (5,74 ml, 60,4 mmol) em DCM anidro (90ml) foi adicionada durante 20min a uma solução agitada resfriada de álcool 2,5-dimetoxibenzílico (25,0g, 148,8mmol) em DCM

(180ml), mantendo a temperatura entre -5°C e 0°C . Após a adição, a reação foi agitada nesta temperatura por mais 20 min. quando água (200ml) foi adicionada. Após separação das camadas, a camada orgânica foi lavada com água (3x200ml), seca com sulfato de magnésio e evaporada até a secura sob pressão reduzida. O produto bruto resultante foi cristalizado a partir de éter dietílico/heptano e para produzir 2-bromometil-1,4-dimetoxi-benzeno (24,2g, 72%).

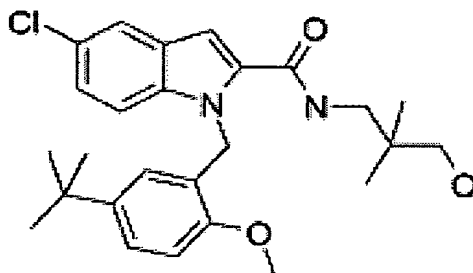
O composto do título foi então preparado em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,88(s, 6H), 3,08(d, 2H, $J=7,0$), 3,25(d, 2H, $J=6,8$), 3,52(t, 1 H, $J=7,0$), 3,57(s, 3H), 3,84(s, 3H), 5,75(s, 2H), 6,03(d, 1 H, $J=2,9$), 6,59(br t, 1 H, $J=6,8$), 6,68(dd, 1 H, $J=8,8$, 2,9), 6,80(d, 1 H, $J=8,8$), 6,85 (s, 1 H), 7,19(dd, $J=8,8$, 1,9), 7,27(m, 1 H), 7,60(d, 1 H, $J=1,9$);

EIMS: $m/z = 431,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 11

(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Cloro-1-(5-terc-butil-2-metoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



Cloreto de hidrogênio gasoso foi borbulhado por 5 min em uma solução agitada de ácido 5-terc-butil-2metoxibenzóico (5,00g, 24,0mmol) em metanol (100ml) a 0°C , após este tempo, a solução foi aquecida sob refluxo por 17,5 h. A reação foi resfriada, evaporada até a secura sob pressão reduzida, e purificada por cromatografia em sílica usando éter dietílico como eluente para produzir metil éster do ácido 5-terc-butil-2-

metoxibenzóico como um sólido creme pálido (5,06g, 95%).

Uma solução de hidreto de alumínio e lítio 1,0M em éter dietílico (27,0ml, 27,0mmol) foi adicionada em gotas durante 10 min a uma solução de metil éster do ácido 5-terc-butil-2-metoxibenzóico (5,00g, 22,4mmol) em éter dietílico (90ml) sob nitrogênio, mantendo a temperatura entre 0°C e 5°C. Quando a adição estava completa, a reação foi agitada a 20°C por 3,5 h, então novamente resfriada a 0°C. Adição de água (5ml) destruiu qualquer reagente em excesso e a filtração da mistura resultante através de dicalita removeu o resíduo inorgânico indesejado. Após a secagem do filtrado resultante com sulfato de magnésio, evaporação sob pressão reduzida produziu (5-terc-butil-2-metoxifenil)metanol como uma goma amarela pálida (4,20g, 21,6mmol, 96%).

Trifenil fosfina (5,84g, 22,3mmol) foi adicionada a uma solução de (5-terc-butil-2-metoxifenil)metanol (4,20g, 21,8mmol) em DCM anidro (80ml) e a mistura resfriada até 10°C. Tetrabrometo de carbono (7,39g, 22,3 mmol) foi adicionado com agitação durante 10 min, e, após 30 min, a temperatura foi aumentada até a temperatura ambiente. Agitação continuou por 17,5 h quando o solvente foi diminuído para 20 ml sob pressão reduzida. Adição de heptano (80ml) com agitação resultou na precipitação de óxido de trifenil fosfina, que foi removida por filtração da mistura através de dicalita. Evaporação do filtrado deu uma goma colorida de palha, purificação da qual foi alcançada por cromatografia em sílica usando heptano:DCM (1:1) como eluente para produzir 2-bromometil-4-terc-butil-1-metoxibenzeno como uma goma clara (2,02g, 36%).

Hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo mineral, 0,154g, 3,85mmol) foi adicionado a uma solução de etil éster do ácido 5-cloro-1H indol-2-carboxílico (0,70g, 3,14mmol) em dimetil formamida (8ml) com agitação sob nitrogênio seguida após 1 h por 2-bromometil-4-tercbutil-1-metoxibenzeno (1,00g, 3,89mmol). Após agitação por 17 h, a reação foi

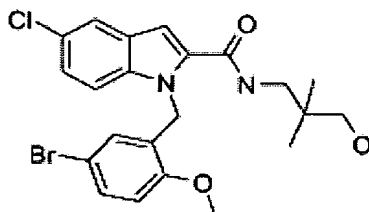
diluída com água (15ml), extraída em acetato de etila (2x30ml), lavada com água (2x30ml), seca com sulfato de magnésio, e evaporada até a secura sob pressão reduzida. Purificação foi alcançada por cromatografia em sílica usando DCM como eluente para produzir etil éster do ácido 1-(5-terc-butil-2-metoxibenzil)-5-cloro-1H-indol-2-carboxílico como um sólido branco sujo (1,18g, 2,95mmol, 94%).

Uma solução de hidróxido de sódio aquoso 4M (1,10ml) foi adicionada a uma solução de etil éster do ácido 1-(5-terc-butil-2-metoxibenzil)-5-cloro-1H-indol-2-carboxílico (1,13g, 2,82mmol) em etanol (15ml) e a reação aquecida a 45°C por 3h. Após a concentração da mistura até 5,0ml, uma solução de HCl aquoso 2M (2,0ml) foi adicionada para precipitar o produto como um sólido pálido que foi filtrado, lavada com água (3x30ml) e seca sob vácuo, produzindo ácido 1-(5-terc-butil-2-metoxibenzil)-5-cloro-1H-indol-2-carboxílico (1,03g, 2,77mmol, 98%).

Hidrocloreto de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,11 g, 0,57mmol) e 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,08g, 0,59mmol) foram adicionados a uma solução de ácido 1-(5-terc-butil-2-metoxibenzil)-5-cloro-1H-indol-2-carboxílico (0,20g, 0,54mmol) em DCM (10,0ml) e após agitação por 10min, 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol (67mg, 0,65mmol) foi adicionado. Após agitação por 17,5 h, água (10ml) foi adicionada, as camadas separadas, a camada orgânica lavada com água (3x15ml) e seca com sulfato de magnésio. Purificação foi alcançada por cromatografia em sílica usando DCM:metanol (3:1) como eluente. Cristalização do produto bruto produziu o composto do título como um sólido branco (90mg, 36%).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,88(s, 6H), 1,07(s, 9H), 3,08(d, 2H, J=6,8), 3,25(d, 2H, J=7,0), 3,46(t, 1 H, J=7,0), 3,83(s, 3H), 5,77(s, 2H), 6,52(m, 2H), 6,78(d, 1 H, J=8,5), 10 6,85(s, 1 H), 7,14-7,20(m, 2H), 7,31 (d, 1 H, J=8,8), 7,60(d, 1 H, J=1,8);

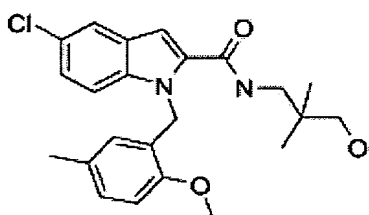
EIMS: $m/z = 457,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 12**(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)amida do ácido 5-Cloro-1-(2-metoxi-5-bromobenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

O composto do título foi preparado usando álcool 2-metoxi-5-bromobenzílico em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,90(s, 6H), 3,07(br s, 2H), 3,25(d, 2H, J=6,6), 3,45(br s, 1 H), 3,87(s, 3H), 5,74(s, 2H), 6,47(d, 1 H, J=2,5), 6,64(t, 1 H, J=6,6), 6,75(d, 1 H, J=8,8), 6,88(s, 1 H), 7,20-7,24(m, 2H), 7,27(dd, 1 H, J=8,8, 2,5), 7,63(br s, 1 H);

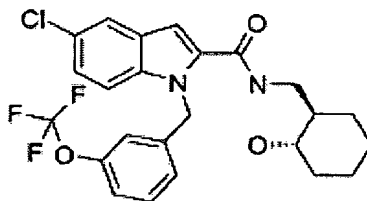
EIMS: $m/z = 481,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 13**(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Cloro-1-(2-metoxi-5-metilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

O composto do título foi preparado a partir de ácido 5-metil-2-metoxibenzóico em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,88(s, 6H), 2,08(s, 3H), 3,08(d, 2H, J=7,0), 3,25(d, 2H, J=6,8), 3,47(m, 1 H), 3,83(s, 3H), 5,73(s, 2H), 6,30(d, 1 H, J=1,7), 6,55(s, 1 H), 6,76(d, 1 H, J=8,3), 6,85(s, 1 H), 6,96(dd, 1 H, J=8,3, 1,7), 7,19(dd, 1 H J=8,8, 1,9), 7,29(d, 1 H, J=8,8), 7,61 (d, 1 H, J=1,9);

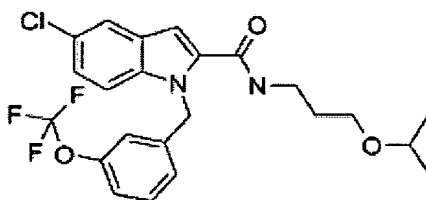
EIMS: $m/z = 415,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 14**(2-hidroxicicloexilmetil)amida do ácido trans-5-Cloro-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

O composto do título foi preparado a partir de brometo de 3-trifluorometoxibenzil e trans-2-aminometil-1-cicloexanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,86-1,35(m, 4H), 1,40-1,49(m, 1H), 1,63-1,70(m, 2H), 1,70-1,77(m, 1 H), 1,88-1,95(m, 1 H), 2,98(ddd, 1 H, $J=14,1, 5,5, 4,0$), 3,06-3,15(m, 2H), 3,99(ddd, 1 H, $J=13,8, 8,5, 3,5$), 5,80, 5,83(ABq, 2H, $J=16,5$), 6,85(s, 1 H), 6,86(s, 1 H), 6,93-6,98(m, 2H), 7,04-7,08(m, 1 H), 7,23-7,29(m, 3H), 7,62(br t, 1 H, $J=1,4$);

EIMS: $m/z = 481,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $503,0$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Exemplo 15**(31-isopropoxipropil)amida do ácido 5-Cloro-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

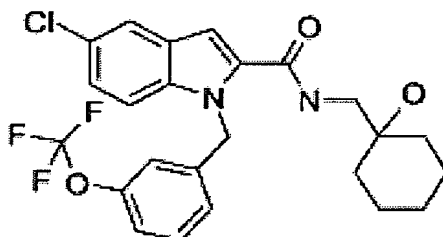
O composto do título foi preparado a partir de brometo de 3-trifluorometoxibenzil e etil 3-isopropoxipropilamina em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 1,19(s, 3H), 1,21(s, 3H), 1,85(quint, 2H, $J=5,8$), 3,51,3,63(m, 5H), 5,84(s, 2H), 6,83(s, 1 H), 6,91 (br s, 1 H), 6,96(br d, 1 H, $J=7,9$), 7,06(d br t, 1 H, $J=7,9, 1,3$), 7,20(s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,26(t, 1 H, $J=7,9$), 7,32(br t, 1 H), 7,62(t, 1 H, $J=1,3$); EIMS: $m/z =$

469,5 [M+H]⁺.

Exemplo 16

(1-hidroxicicloexilmetil)amida do ácido 5-Cloro-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



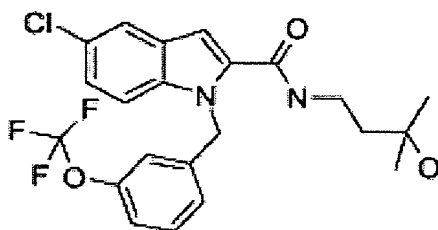
5 O composto do título foi preparado a partir de brometo de 3-trifluorometoxibenzil e hidrocloreto de 1-aminometil-1-cicloexanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1.

¹H RMN (400MHz, MeOD) δ_H: 1,22-1,67(m, 10H), 3,34(br s, 2H), 5,85(s, 2H), 6,91(br s, 1 H), 7,00(br d, 1 H, J=8,0), 7,10(br d, 1 H, J=8,0), 7,13(s, 1 H), 7,23(dd, 1 H, J=8,8, 2,0), 15 7,32(t, 1 H, J=8,0), 7,42(d, 1 H, J=8,8), 7,67(d, 1 H, J=2,0);

EIMS: m/z = 481,3 [M+H]⁺.

Exemplo 17

15 **(3-hidroxi-3-metilbutil)amida do ácido 5-Cloro-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico**



20 Uma solução de 3,0M brometo de metil magnésio em éter dietílico (0,5ml, 1,50mmol) foi adicionado em gotas a uma solução de etil éster do ácido 3-{{5-cloro-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carbonil}amino}propiónico (Exemplo 15) (200mg, 0,42mmol) em THF (4ml) sob nitrogênio, mantendo temperatura entre 0 e 5°C. Após agitação a 0°C por 2 h, a reação foi extinta por agitação vagarosa da mistura de reação

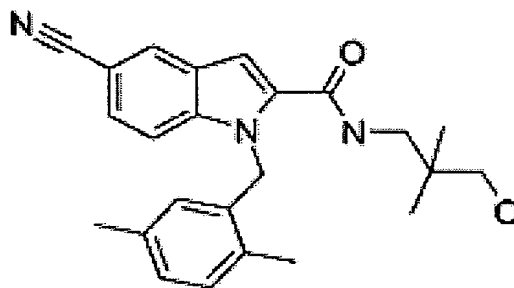
em água (2,0ml). Os solventes voláteis foram então removidos sob pressão reduzida e o resíduo aquoso filtrado. Purificação foi alcançada por cromatografia em sílica usando heptano:acetato de etila (9:1 seguiu por 4:1) como eluente para produzir (3-hidroxi-3-metilbutil)amida do ácido 5-cloro-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico como um sólido branco sujo (28mg, 15%).

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 1,31(s, 6H), 1,56(t, 2H, $J=6,2$), 3,57(q, 2H, $J=6,2$), 5,83(s, 2H), 6,82(s, 1 H), 6,92(br s, 1 H), 6,96(d, 1 H, $J=8,0$), 7,05(d, 1 H, $J=8,0$), 7,20(m, 2H), 7,25(t, 1 H, $J=7,9$), 7,29(t, 1 H, $J=8,0$), 7,60(t, 1 H, $J=1,3$);

EIMS: $m/z = 455,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 18

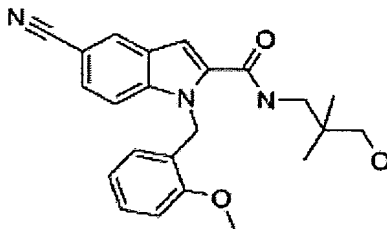
(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(2,5-dimetilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado a partir de 2-clorometil-1,4-dimetilbenzeno e ácido 5-ciano-1H-indol-2-carboxílico, (preparado de acordo com o método da literatura - ver, por exemplo, a WO 199639384 páginas 100-101 e EP 0 655 439 A2 páginas 34, 48-49) em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 1.

^1H RMN (DMSO- d_6) δ_{H} : 0,72(s, 6H), 1,98(s, 3H), 2,30(s, 3H), 3,03(d, 2H, $J=5,7$), 3,07(d, 2H, $J=6,3$), 4,47(t, 1 H, $J=5,7$), 5,81 (s, 2H), 5,88(s, 1 H), 6,89(d, 1 H, $J=7,5$), 7,06(d, 1 H, $J=7,5$), 7,31 (s, 1 H), 7,56(dd, 1 H, $J=8,5$, 1,3), 7,59(d, 1 H, $J=8,5$) 8,59(t, 1 H, $J=6,3$);

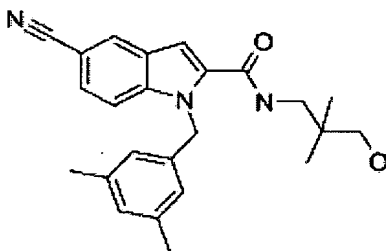
EIMS: $m/z = 390,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 19**(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(2-metoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

O composto do título foi preparado a partir de cloreto de 2-metoxibenzil em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,89(s, 6H), 3,11(s, 2H), 3,27(d, 2H, J=6,5), 3,86(s, 3H), 5,81(s, 2H), 6,49(d, 1H, J=7,5), 6,66(br t, 1H, J=6,5), 6,74(t, 1H, J=7,5), 6,87(d, 1H, J=8,2), 6,97(s, 1 H), 7,19 (dt, 1 H, J=7,5, 1,5), 7,43(d, 1 H, J=8,6), 7,46 (dd, 1 H, J=8,6, 1,4), 8,00 (s, 1 H);

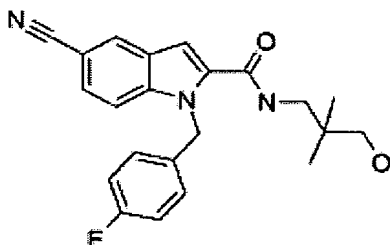
EIMS: $m/z = 392,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 20**(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3,5-dimetilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

O composto do título foi preparado usando 3,5-dimetilbenzil brometo em uma maneira similar àquela para o Exemplo 18.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,89(s, 6H), 2,21(s, 6H), 3,12(d, 2H, J=6,8), 3,28(d, 2H, J=6,3), 3,32(t, 1 H, J=6,8), 5,74(s, 2H), 6,64(br s, 2H), 6,68(t, 1 H, J=6,3), 6,85(br s, 1 H), 6,98(s, 1 H), 7,45(d, 1 H, J=8,8), 7,49(dd, J=8,8, 1,5), 8,02(br s, 1 H);

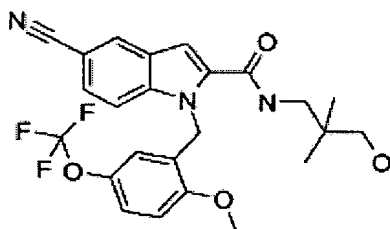
EIMS: $m/z = 390,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 21**5-Ciano-1-(4-fluoro-benzil)-1H-indol-2-carboxílico do ácido (3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida**

O composto do título foi preparado usando brometo de 4-fluorobenzil em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,91(s, 6H), 3,19(s, 2H), 3,29(d, 2H, J=6,3), 5,78(s, 2H), 6,76(br t, 1 H, J=6,3), 6,90-7,00(m, 3H), 7,02-7,08(m, 2H), 7,43(d, 1 H, J=8,6, 1,5), 7,50(dd, 1 H, J=8,6, 1,5), 8,02(br s, 1 H);

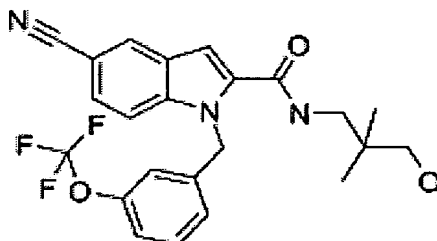
10 EIMS: $m/z = 380,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 22**(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

15 O composto do título foi preparado usando brometo de 2-metoxi-5-trifluorometoxi benzil em uma maneira similar àquela para o Exemplo 18.

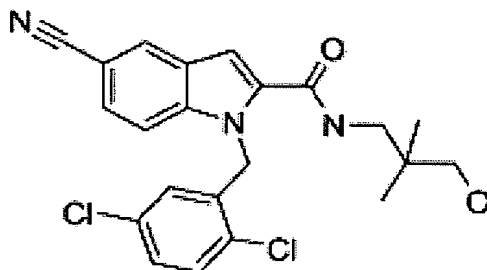
^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ_{H} : 0,90(s, 6H), 3,13(s, 2H), 3,28(d, 2H, J=6,5), 3,89 (s, 3H), 5,82(s, 2H), 6,28(d, 1H, J=1,8), 6,80(br t, 1H, J=6,5), 6,86(d, 1H, J=8,9), 7,01(s, 1 H), 7,05(dd, 1 H, J=8,9, 1,8), 7,40(d, 1 H, J=8,8), 7,48(dd, 1 H, J=8,8, 1,3), 8,02(br s, 1 H); EIMS: $m/z = 476,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Exemplo 23**(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

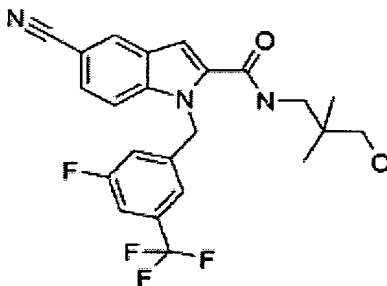
O composto do título foi preparado usando brometo de 3-trifluorometoxibenzil em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,90(s, 6H), 3,18(s, 2H), 3,29(d, 2H, J=6,2), 5,84(s, 2H), 6,80(br t, 1 H, J=6,2), 6,84(br s, 1 H), 6,99(br d, 1 H, J=7,9), 7,01 (s, 1 H), 7,08(br d, 1 H, J=7,9), 7,29(t, 1 H, J=7,9), 7,40(d, 1 H, J=8,7), 7,50(dd, 1 H, J=8,7, 1,4), 8,03(d, 1 H, J=1,4); EIMS: m/z = 446,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 24**(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-ciano-1-(2,5-diclorobenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

O composto do título foi preparado usando 2,5-diclorobenzil brometo em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

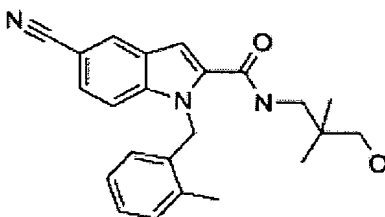
^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,93(s, 6H), 3,01 (t, 1H, J=6,4), 3,23(d, 2H, J=6,4), 3,28(d, 2H, J=6,2), 5,88(s, 2H), 6,37(d, 1 H, J=2,4), 6,91 (br t, 1 H, J=6,2), 7,06(s, 1 H), 7,16(dd, 1 H, J=6,0, 2,4), 7,31 (d, 1 H, J=8,4), 7,34 (d, 1 H, J=8,4), 7,50(dd, 1 H, J=8,5, 2,4), 8,05(br s, 10 1H); EIMS: m/z = 430,0, 432,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 25**(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-ciano-1-(3-fluoro-5-trifluorometilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

O composto do título foi preparado usando brometo de 3-fluoro-5-trifluorometilbenzil em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,94(s, 6H), 2,92(t, 1H, J=6,2), 3,25 (d, 2H, J=6,5), 3,31 (d, 2H, J=6,5), 5,29 (s, 1 H), 6,03 (s, 2H), 6,10 (dd, 1 H, J=9,3, 1,8), 6,90-7,04(m, 2H), 7,08 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H, J=8,7), 7,72 (m, 1 H), 8,07 (s, 1 H);

EIMS: $m/z = 448,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 26**(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-ciano-1-(2-metilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

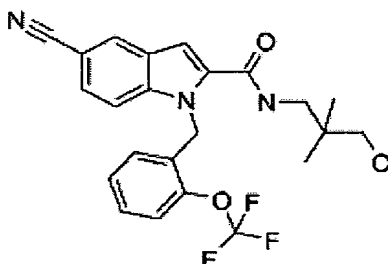
O composto do título foi preparado usando brometo de 2-metilbenzil em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,84(s, 6H), 2,41(s, 3H), 3,01(d, 2H, J=5,8), 3,10-3,19(m, 1 H), 3,22(d, 2H, J=6,5), 5,80(s, 2H), 6,13(d, 1 H, J=7,5), 6,66(br s, 1 H), 6,93 (t, 1 H, J=7,5), 7,01 (s, 1 H), 7,12 (t, 1 H, J=7,5), 7,19 (d, 1 H, J=7,5), 7,31 (d, 1 H, J=8,7), 7,46 (dd, 1 H, J=8,7, 1,5),

8,04 (br s, 1 H); EIMS: $m/z = 376,5 [M+H]^+$.

Exemplo 27

(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(2-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



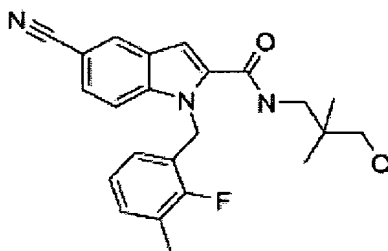
5 O composto do título foi preparado usando brometo de 2-(trifluorometoxi)benzil em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,92(s, 6H), 3,01(t, 1H, $J=6,5$), 3,22(d, 2H, $J=6,5$), 3,30(d, 2H, $J=6,5$), 5,90(s, 2H), 6,59(d, 1 H, $J=8,2$), 6,82(ddd, 1 H, $J=8,2$, 6,0, 2,8), 7,01 (s, 1 H), 7,09(m, 1 H), 7,28(m, 3H), 7,47(dd, 1 H, $J=8,7$, 1,5), 8,03(br s, 1 H);

EIMS: $m/z = 446,0 [M+H]^+$.

Exemplo 28

15 **(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(2-fluoro-3-metilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico**



O composto do título foi preparado usando brometo de 2-fluoro-3-metilbenzil em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

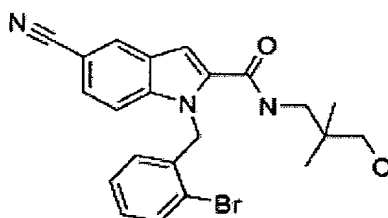
20 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,92(s, 6H), 2,26(d, 3H, $J=1,5$), 3,21(s, 2H), 3,31(d, 2H, $J=6,4$), 5,87(s, 2H), 6,58(br t, 1 H, $J=7,3$), 6,80(br t, 1 H, $J=6,4$), 6,85(t, 1 H, $J=7,5$), 6,98(s, 1 H), 7,05(t, 1 H,

J=7,3), 7,43(d, 1 H, J=8,7), 7,48(dd, 1 H, J=8,7, 1,4), 8,00(s, 1 H);

EIMS: m/z = 394,0 [M+H]⁺.

Exemplo 29

(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(2-bromobenzil)-1H-indol-2-carboxílico



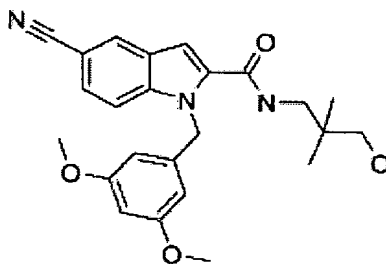
O composto do título foi preparado usando brometo de 2-bromobenzil em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ_H: 0,91 (s, 6H), 3,17(d, 2H, J=5,2), 3,18(s, 1H), 3,28(d, 2H, J=6,5), 5,88 (s, 2H), 6,30(m, 1 H), 6,83(m, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,08(m, 2H), 7,30(d, 1 H, J=8,8), 7,47(d, 1 H, J=8,5), 7,60(d, 1 H, J=7,2), 8,05(s, 1 H);

EIMS: m/z = 440,0, 442,0 [M+H]⁺.

Exemplo 30

(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3,5-dimetoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado usando brometo de 3,5-dimetoxibenzil em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

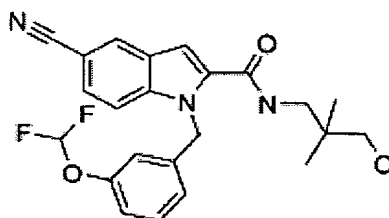
¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ_H: 0,90(s, 6H), 3,13(d, 2H, J=6,7), 3,31 (d, 2H, J=6,6), 3,35(t, 5 1 H, J=6,7), 3,70(s, 6H), 5,75(s, 2H), 6,15(d, 2H, J=2,2), 6,31 (t, 1 H, J=2,3), 6,74(br t, 1 H, J=6,6), 6,98(s, 1 H),

7,43(d, 1 H, J=8,7), 7,48(dd, 1 H, J=8,7, 1,5), 8,00(br s, 1 H);

EIMS: $m/z = 422,1 [M+H]^+$.

Exemplo 31

(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-difluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



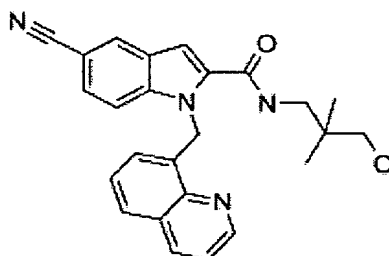
O composto do título foi preparado usando brometo de 3-(difluorometoxi)benzil em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,90(s, 6H), 3,10-3,18(m, 2H), 3,18-3,22(m, 1H), 3,28(d, 2H, J=7,2), 5,82(s, 2H), 6,46(t, 1 H, J=73,8), 6,75-6,80(m, 2H), 6,87(br d, 1 H, J=8,0), 6,98(dd, 1 H, J=8,0, 2,0), 7,01 (s, 1 H), 7,25(t, 1 H, J=8,0), 7,41 (d, 1 H, J=8,4), 7,51(dd, 1 H, J=8,8, 1,6), 8,04(br s, 1 H);

EIMS: $m/z = 428,1 [M+H]^+$.

Exemplo 32

(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-quinolin-8-il-metil-1H-indol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado usando 8-(bromometil)quinolina em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18,

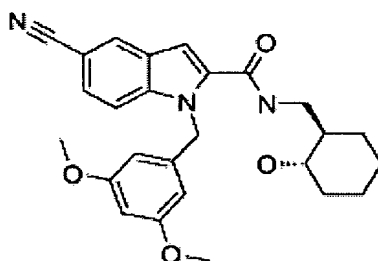
^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,90(s, 6H), 3,16-3,20(m, 2H),

3,22-3,26(m, 1H), 3,30(d, 2H, J=6,5), 6,49(s, 2H), 7,00(d, 1 H, J=7,1), 7,04(s, 1 H), 7,13(br t, 1 H, J=6,5), 7,33-7,45(m, 3H), 7,47(dd, 1 H, J=8,3, 4,3), 7,73(d, 1 H, J=8,3), 8,01 (br s, 1 H), 8,18(dd, 1 H, J=8,3, 1,8), 8,97(dd, 1 H, J=4,3, 1,8);

5 EIMS: $m/z = 413,1 [M+H]^+$.

Exemplo 33

(2-hidroxicicloexilmetil)amida do ácido trans-5-Ciano-1-(3,5-dimetoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



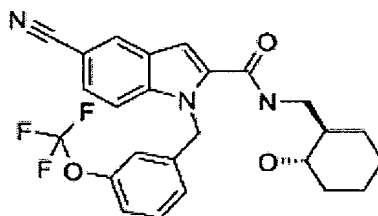
10 O composto do título foi preparado usando 3,5-dimetoxibenzil brometo e trans-2-aminometil-1-cicloexanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,95-1,33(m, 3H), 1,39-1,48(m, 1H), 1,62-1,77(s, 3H), 1,87,1,94(m, 1 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,05-3,12(m, 2H), 3,70(s, 6H), 3,96-4,04(m, 1 H), 5,73, 5,80(ABq, 2H, J=16,3), 6,15(d, 2H, J=2,3), 6,30(t, 1 H, J=2,3), 6,95(s, 1 H), 7,01 (m, 1 H), 7,42(d, 1 H, J=8,8), 7,47(dd, 1 H, J=8,8, 1,5), 7,99 (m, 1 H);

EIMS: $m/z = 447,7 [M+H]^+$.

Exemplo 34

(2-hidroxicicloexilmetil)amida do ácido trans-5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



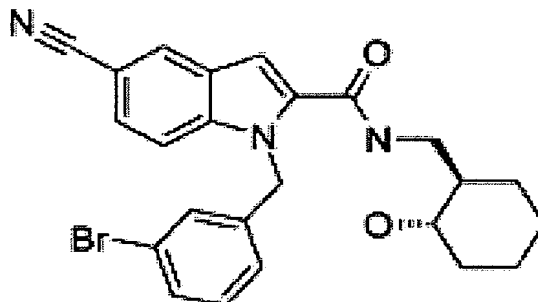
O composto do título foi preparado usando brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e trans-2-aminometil-1-cicloexanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

¹H RMN (400MHz, MeOD) δ_H : 0,80-1,82(m, 8H), 1,14(brt, 2H), 3,01-3,09 (m, 1H), 3,14-3,23(m, 1 H), 3,50(m, 1 H), 4,66(d, 1 H, J=5,0), 5,94(s, 2H), 7,03(s, 1 H), 7,05(br d, 1 H, J=8,2), 7,22(br d, 1 H, J=8,2), 7,40(t, 1 H, J=8,2), 7,60(dd, 1 H, J=8,8, 1,4), 7,80 (d, 1 H, J=8,8), 8,30(d, 1 H, J=1,4), 8,66(tr, 1 H, J=5,9);

EIMS: m/z = 472,0 [M+H]⁺.

10 Exemplo 35

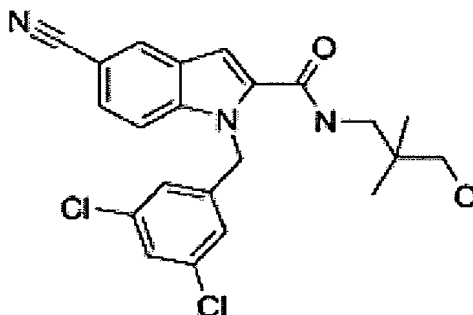
(2-hidroxicicloexilmetil)amida do ácido trans-5-Ciano-1-[3-bromobenzil]-1H-indol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado usando brometo de 3-bromobenzil e trans-2-aminometil-1-cicloexanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

¹H RMN (400MHz, MeOD) δ_H : 0,97(m, 1H), 1,23(m, 3H), 1,42(m, 1H), 1,66(m, 3H), 1,90(m, 1 H), 3,03(m, 1 H), 3,34-3,40(dd, 1 H, J=13,6, 4,0), 3,48-3,55(dd, 1 H, J=13,6, 6,6), 5,80-5,91(dd, 2H, J= 24,4, 16,4), 6,99(d, 1 H, J=8,3), 6,99(d, 1 H, J=8,3), 7,15(m, 1 H), 7,15(m, 1 H), 7,19(s, 1 H), 7,36(d, 1 H, J=7,8), 7,54(dd, 1 H, J=8,6, 1,5), 7,64(d, 1 H, J=8,6), 8,13(m, 1 H);

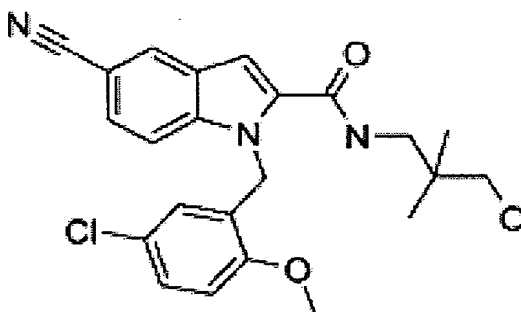
EIMS: m/z = 466,2 [M-H]⁻.

Exemplo 36**(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3,5-diclorobenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

5 Brometo de 3,5-Diclorobenzil, preparado a partir de álcool 3,5-diclorobenzílico em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11, foi usado para preparar o composto do título em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

¹H RMN (400MHz, MeOD) δ_H: 0,88(s, 6H), 3,19(s, 2H), 3,24(s, 2H), 5,85(s, 2H), 6,97(m, 2H), 7,25(br s, 1 H), 7,29(t, 1 H, J=1,9), 7,56(dd, 1 H, J=8,7, 1,9), 7,63(d,1 H, J=8,7), 8,15(br s, 1 H);

EIMS: m/z = 412,1, 414,1 [M-OH]⁺.

Exemplo 37**(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(5-cloro-2-metoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

15 Brometo de 5-Cloro-2-metoxibenzil, preparado a partir de álcool 5-cloro-2-metoxibenzílico em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11, foi usado para preparar o composto do título em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

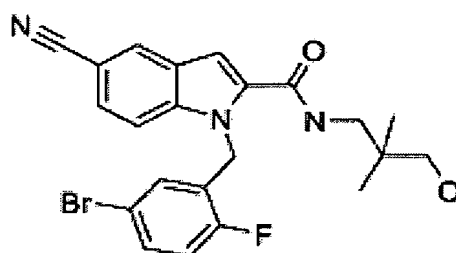
^1H RMN (400MHz, MeOD) δ_{H} : 0,87(s, 6H), 3,14(s, 2H), 3,22(s, 2H), 3,84(s, 3H), 5,80(s, 2H), 6,41(d, 1H, J=2,8), 6,94(d, 1H, J=8,8), 7,18(dd, 1 H J=8,8, 2,5), 7,19(s, 1 H), 7,52(dd, 2H, J=8,8, 1,5), 7,57(d, 1 H, J=8,8), 8,12(br s, 1 H);

5

EIMS: $m/z = 426,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 38

(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(5-bromo-2-fluorobenzil)-1H-indol-2-carboxílico



10 Brometo de 5-Bromo-2-fluorobenzil, preparado a partir de álcool 5-bromo-2-fluorobenzílico em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11, foi usado para preparar o composto do título em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,95(s, 6H), 3,16-3,22(m, 1H), 3,26(d, 2H, J=5,8), 3,34(d, 2H, J=6,5), 5,87(s, 2H), 6,86 (br t, 1 H, J=6,5), 6,90-6,94(m, 1 H), 6,97(t, 1 H, J=8,8), 7,02(s, 1 H), 7,31-7,37(m, 1 H), 7,42(d, 1 H, J=8,7), 7,54(d, 1 H, J=8,7), 8,05(br s, 1 H);

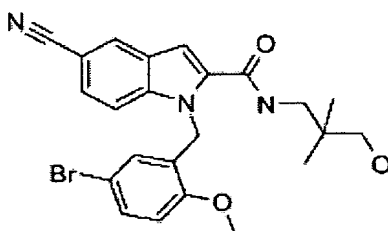
15

EIMS: $m/z = 458,3, 460,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 39

5-Ciano-1-(5-bromo-2-metoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico ácido (3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida

20



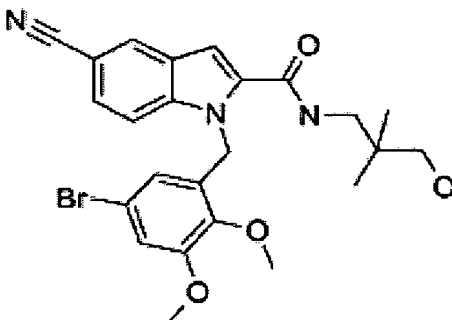
Brometo de 5-Bromo-2-metoxibenzil, preparado a partir de álcool 5-bromo-2-metoxibenzílico em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11, foi usado para preparar o composto do título em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ_H: 0,90(s, 6H), 3,12(m, 2H), 3,15(m, 1H), 3,29(d, 2H, J=6,4), 3,86 (s, 3H), 5,78(s, 2H), 6,55(d, 1H, J=2,1), 6,73(br t, 1H, J=6,4), 6,76(d, 1H, J=8,7), 7,00(s, 1 H), 7,30(dd, 1H, J=6,5, 2,1), 7,40(d, 1H, J=8,6), 7,49(dd, 1 H, J=8,6, 1,3), 8,03(br 20 s, 1 H);

EIMS: m/z = 470,3, 472,3 [M+H]⁺.

Exemplo 40

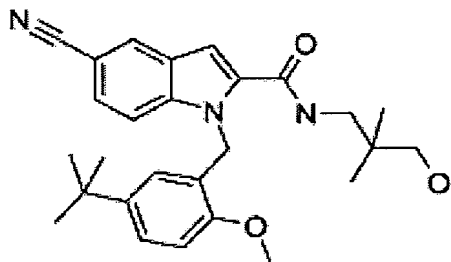
(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(2,3-dimetoxi-5-bromobenzil)-1H-indol-2-carboxílico



Brometo de 2,3-Dimetoxi-5-bromobenzil, preparado a partir de ácido 5-bromo-2,3-dimetoxibenzóico em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11, foi usado para preparar o composto do título em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ_H: 0,93(s, 6H), 3,15(s, 2H), 3,30(d, 2H, J=6,5), 3,85(s, 3H), 3,86(s, 3H), 5,83(s, 2H), 6,30(d, 1 H, J=2,2), 6,80(t, 1 H, J=6,5), 6,91 (d, 1 H, J=2,2), 7,01 (s, 1 H), 7,40(d, 1 H, J=8,6), 7,48(dd, 1 H, J=8,6, 1,4), 8,02(br s, 1 H);

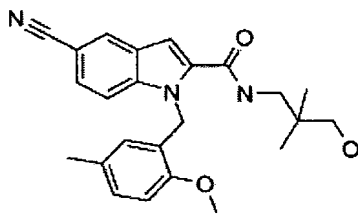
EIMS: m/z = 500,1, 502,1 [M+H]⁺.

Exemplo 41**(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(5-terc-butil-2-metoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

5 Brometo de 5-terc-Butil-2-metoxibenzil, preparado a partir de ácido 5-terc-butil-2-metoxibenzóico em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11, foi usado para preparar o composto do título em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ_H: 0,90(s, 6H), 1,08(s, 9H), 3,10(d, 2H, J=6,3), 3,27(d, 2H, J=6,5), 3,44(t, 1 H, J=6,3), 3,82(s, 3H), 5,81
10 (s, 2H), 6,57(d, 1 H, J=2,4), 6,67(br t, 1 H, J=6,5), 6,79(d, 1 H, J=8,5), 6,98(s, 1 H), 7,19(dd, 1 H, J=8,5, 2,4), 7,46(dd, 1 H, J=8,8, 1,5) 7,49(d, 2H, J=8,8), 8,00(br s, 1 H);

EIMS: m/z = 448,3 [M+H]⁺.

Exemplo 42**(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(2-metoxi-5-metilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

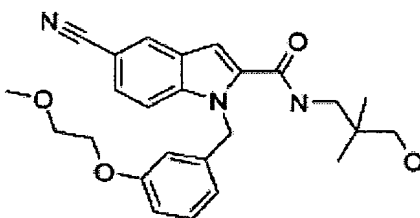
20 Brometo de 2-Metoxi-5-metilbenzil, preparado a partir do ácido 2-metoxi-5-metilbenzóico em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11, foi usado para preparar o composto do título em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,90(s, 6H), 2,09(s, 3H), 3,13(d, 2H, J=6,6), 3,25-3,32(m, 3H, J=6,5), 3,81 (s, 3H), 5,77(s, 2H), 6,38(d, 1 H, J=1,8), 6,65(br t, 1 H, J=6,6), 6,76(d, 1 H, J=8,5), 6,96-7,01(m, 2H), 7,45-7,46(m, 2H), 8,03(t, 1 H, J=1,3);

5 EIMS: $m/z = 406,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 43

5-Ciano-1-[3-(2-metoxietoxi)benzil]-1H-indol-2-carboxílico ácido (3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida

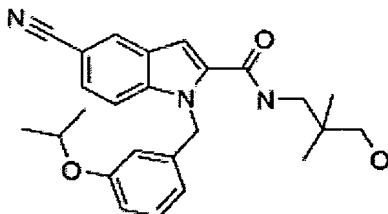


10 Álcool 3-hidroxibenzílico (3,76g, 30mmol), 2-bromoetilmetil éter (8,0ml, 85mmol) e carbonato de céσιο (14,7g, 45mmol) foram aquecidos a 60°C por 3h. A reação foi diluída com água, extraída (3x) com acetato de etila e seca sobre sulfato de sódio. A solução foi filtrada, concentrada e purificada por cromatografia em sílica (DCM seguido por DCM/MeOH 19:1, então 9:1) para produzir [3-(2-metoxietoxi)fenil]metanol como um óleo laranja (3,92g, 72%).

15 1-Bromometil-3-(2-metoxietoxi)benzeno, preparado a partir de [3-(2-metoxietoxi)fenil]metanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11, foi usado para preparar o composto do título em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

20 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,89(s, 6H), 3,15(d, 2H, J=6,8), 3,27(d, 2H, J=6,8), 3,33(t, 2 H, J=6,8), 3,40(s, 3H), 3,66-3,70(m, 2H), 3,99-4,03(m, 2H), 5,78(s, 2H), 6,55(br s, 1 H), 6,65(d, 1 H, J=7,8), 6,75-6,78(m, 2H), 6,97(s, 1 H), 7,17(t, 1 H, J=7,9), 7,41 (d, 1 H, J=8,8), 7,48(dd, 1 H, J=8,8, 1,2), 8,00(br s, 1 H);

25 EIMS: $m/z = 436,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

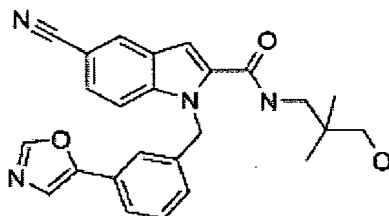
Exemplo 44**(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-isopropoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

Uma mistura de álcool 3-hidroxibenzílico (2,00g, 0,014mol),
 5 2-iodopropano (2,4ml, 8,29mmol), carbonato de césio (8,00g, 0,0246mol) em
 DMF (10 ml) foi aquecida a 85°C por 8 h. A reação foi diluída com água (100
 ml) e extraída com DCM (30ml) e esta foi lavada com água (2x30ml). O
 produto foi cromatografado em sílica usando DCM:metanol (19:1) para
 produzir álcool 3-isopropoxibenzílico (1,70g, 73%) como um líquido laranja.

10 Brometo de 3-isopropoxibenzil, preparado a partir de álcool 3-
 isopropoxibenzílico em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11,
 foi usado para preparar o composto do título em uma maneira similar àquela
 descrita no Exemplo 18.

¹H RMN (400MHz, MeOD) δ_H : 0,87(s, 6H), 1,19(d, 6H,
 15 J=6,0), 3,17(s, 2H), 3,23(s, 2H), 4,43(sept, 1 H, J=6,0), 5,81 (s, 2H), 6,48(s, 1
 H), 6,58(d, 1 H, J=8,2), 6,72(d, 1 H, J=8,2), 7,12(t, 1 H, J=8,2), 7,18 (s, 1 H),
 7,51(dd, 1 H, J=8,6, 1,5), 7,62(d, 1 H, J=8,6), 8,12(br s, 1 H);

EIMS: m/z = 420,4 [M+H]⁺.

Exemplo 45**20 (3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-oxazol-5-il-benzil)-1H-indol-2-carboxílico**

A uma solução de isoftalaldeído (1,77g, 13,0mmol) em EtOH (30ml) a 0°C, foi adicionado boroidreto de sódio (135mg, 3,5mmol). A reação foi agitada a 0°C por 1 h. O solvente foi evaporado e o resíduo purificado por cromatografia em sílica usando DCM seguido por DCM:MeOH (19:1) para produzir 3-hidroxi-3-metil-benzaldeído (1,14g, 64%) como um óleo amarelo.

3-Hidroxi-3-metil-benzaldeído (1,14g, 8,35mmol), isocianeto de tosilmetil (2,47g, 12,5mmol) e carbonato de potássio (1,75g, 12,5mmol) em metanol (25ml) foram refluxados a 85°C por 1 h. A reação foi concentrada, o resíduo dissolvido em DCM/água e separado usando um tubo de filtro hidrofóbico. A fase orgânica foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica usando DCM seguido por DCM:MeOH (19:1) para produzir (3-oxazol-5-il-fenil)metanol (1,32g, 90%) como um óleo laranja.

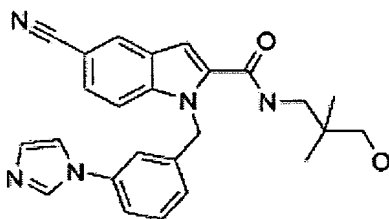
5-(3-bromometilfenil)oxazol, preparado a partir de 3-oxazol-5-il-fenil)metanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11, foi usado para preparar o composto do título em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ_H: 0,89(s, 6H), 3,15-3,25(m, 3H), 3,30(d, 2H, J=6,0), 5,87(s, 2H), 6,81 (br t, 1 H, J=6,0), 6,99(d, 1 H, J=7,9), 7,02(s, 1 H), 7,29(s, 1 H), 7,32(t, 1 H, J=7,9), 7,39(br s, 1 H), 7,45(d, 1 H, J=8,4), 7,48-7,55(m, 2H), 7,87(s, 1 H), 8,03(br s, 1 H);

EIMS: m/z = 429,3 [M+H]⁺.

Exemplo 46

(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-imidazol-1-il-benzil)-1H-indol-2-carboxílico



25 Álcool 3-iodobenzílico (5,17g, 21,0mmol), imidazol (1,73g,

25,2mmol), carbonato de potássio (3,78g, 27,3mmol), pó de cobre (0) (275mg, 4,33mmol) e fluoreto de potássio (260mg, 4,44mmol) em DMF (30ml) foram refluxados a 175°C por 6 h. A reação foi filtrada, o sólido lavado com DCM e o filtrado foi concentrado. Purificação por cromatografia em sílica usando DCM seguido por DCM:MeOH (15:1 então 10:1) produziu (3-imidazol-1-il-fenil)-metanol como um óleo laranja (3,17g, 72%).

Cloreto de tionila (4,0ml, 54,0mmol) foi adicionado a uma solução de (3-imidazol-1-il-fenil)metanol (3,17g, 17,0mmol) em DMF (50ml) e a reação agitada à temperatura ambiente por 40h. O solvente foi evaporado, o resíduo diluído com DCM e lavado com água, neutralizado com bicarbonato de sódio aquoso (pH 9-10) e então extraído com DCM (3x). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar 1-(3-clorometil-fenil)-1H-imidazol como um óleo laranja (5,3g, bruto contaminado com DMF).

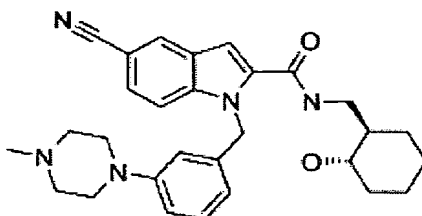
O composto do título foi preparado usando o 1-(3-clorometilfenil)-1H-imidazol bruto em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 18.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,90(s, 6H), 3,18(s, 2H), 3,30(d, 2H, J=6,4), 5,89(s, 2H), 6,97(br t, 1 H, J=6,4), 7,00-7,05(m, 2H), 7,09(br s, 1 H), 7,15(br s, 1 H), 7,20(br s, 1 H), 7,22,27(m, 1 H), 7,38(t, 1 H, J=7,8), 7,43(d, 1 H, J=8,9), 7,52(dd, 1 H, J=8,9, 1,4), 7,75(br s, 1 H), 8,04(br s, 1 H);

EIMS: $m/z = 428,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 47

(2-hidroxi-cicloexilmetil)amida do ácido trans-5-Ciano-1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-benzil]-1H-indol-2-carboxílico



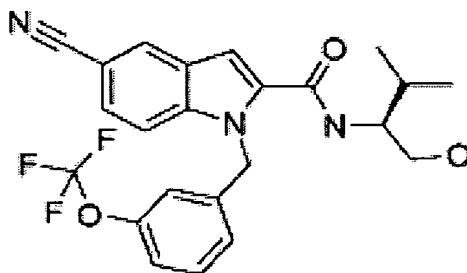
Uma mistura de (2-hidroxicicloexilmetil)amida do ácido 5-ciano-1-[3-bromobenzil]-1H-indol-2-carboxílico (preparado usando brometo de 3-bromobenzil e 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 35) (0,250g, 0,54mmol),
 5 tris(dibenzilideneacetona)dipaládio (125mg, 0,014mmol), 2-(dicicloexilfosfina) bifenil (9,6mg, 0,027mmol), fosfato de potássio (1,44g, 0,82mmol) e N-metilpiperazina (64mg, 0,64mmol) em 1,2-dimetoxietano (3ml) foi aquecida em a "Reactavial" vedado a 100°C sob nitrogênio por 30h. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através
 10 de dicalita e o filtrado resultante evaporado até a secura. Purificação foi feita por cromatografia em sílica usando DCM:metanol (19:1) como eluente, produzindo o composto do título (0,021g, 8%).

¹H RMN (400MHz, MeOD) δ_H : 0,97(m, 1 H), 1,20(m, 3H), 1,42(m, 1 H), 1,65(m, 3H), 1,89(m, 1 H), 2,31 (s, 3H), 2,55(t, 4H, J=5,0),
 15 3,03(m, 1 H), 3,08(t, 4H, J=5,0), 3,34(d, 1 H, J=4,0), 3,37(d, 1 H, J=4,2), 3,53(q, 1 H, J=6,5), 5,80(dd, 2H, J=23,6, 16,0), 6,47(d, 1 H, J=7,5), 6,59(m, 1 H), 6,81(dd, 1 H, J=8,0), 7,14(s, 1 H), 7,46(dd, 1 H, J=8,8, 1,8), 7,64(d, 1 H, J=8,5), 8,10(m, 1 H);

EIMS: m/z 486,2 [M+H]⁺.

20 **Exemplo 48**

(1-hidroximetil-2-metilpropil)amida do ácido (S)-(+)-5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo

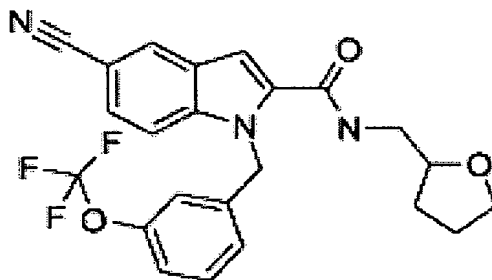
de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e (S)-(+)-2-amino-3-metil-1-butanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

^1H RMN (400MHz, MeOD) δ_{H} : 0,89(d, 3H, J=7,0), 0,95(d, 3H, J=6,8), 1,93(oct, 1H, J=6,8, 7,0), 3,63(dd, 1 H, J=11,4, 6,5), 3,69(dd, 1 H, J=11,4, 4,4), 3,85(ddd, 1 H, J=11,4, 6,8, 4,5), 5,85, 5,93(ABq, 2H, J=16,3), 6,96(br s, 1 H), 7,05(br d, 1 H, J=7,9), 7,11 (br d, 1 H, J=7,9), 7,28(s, 1 H), 7,34(t, 1 H, J=7,9), 7,52(dd, 1 H, J=8,8, 1,5), 7,62(d, 1 H, J=8,8), 8,14(br s, 1 H);

EIMS: $m/z = 446,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 49

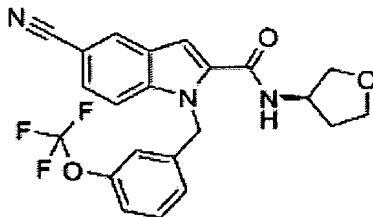
(tetraidro-furan-2-il)-amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxi-benzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e tetraidrofurfurilamina em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

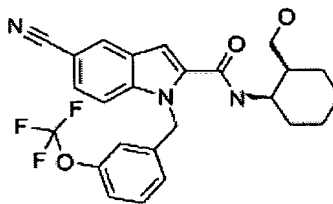
^1H RMN (400MHz, MeOD) δ_{H} : 1,52-1,64(m, 1H), 1,81-2,01(m, 3H), 3,34-3,48(m, 2H), 3,70-3,77(m, 1 H), 3,82-3,89(m, 1 H), 3,99-4,07(m, 1 H), 5,90(s, 2H), 6,91 (br s, 1 H), 7,03(br d, 1 H, J=8,0), 7,12(d, 1 H, J=8,0), 7,24(s, 1 H), 7,34(t, 1 H, J=8,0), 7,52(dd, 1 H, J=8,6, 1,5), 7,62(d, 1 H, J=8,6), 8,13(br s, 1 H);

EIMS: m/z 444,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 50**(tetraidrofuran-3-il)-amida do ácido R-(+)-5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e R-(+)-3-aminotetraidrofuran tolueno-4-sulfonato em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

^1H RMN (400MHz, d6-DMSO) δ_{H} : 1,82-1,94(m, 1 H), 2,07-2,20(m, 1 H), 3,49-3,59(m, 1 H), 3,66-3,75(m, 1 H), 3,76-3,89(m, 2H), 4,35-4,49(m, 1 H), 5,92(s, 2H), 7,02-7,12 (m, 2H), 7,22(d, 1 H, J=8,2), 7,37(s,1 H), 7,40(t, 1 H, J=8,2), 7,60(dd, 1 H, J= 8,5, 1,5), 7,78(d, 1 H, J=8,5), 8,31 (d, 1 H, J=1,5), 8,80(d, 1 H, J=6,5); EIMS: m/z 400,0.

Exemplo 51**cis-5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico ácido (2-hidroximetilcicloexil)-amida**

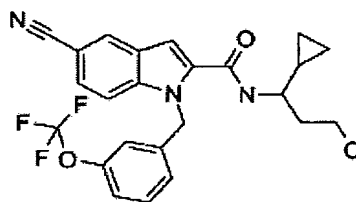
O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxi-benzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e cis-2-hidroximetil-1-cicloexilamina em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

^1H RMN (400MHz, MeOD) δ_{H} : 1,33-1,69(m, 7H), 1,71-1,84(m, 1H), 1,86-1,96(m, 1H), 3,43(dd, 1H, J=11,2, 6,2), 3,51(dd, 1H, J=8,2, 11,2), 4,26-4,31(m, 1 H), 5,86(s, 2H), 6,97(br s, 1 H), 7,05(br d, 1 H, J=7,7), 7,12(br d, 1 H, J=7,7), 7,20(s, 1 H), 7,35(t, 1 H, J=7,7), 7,52(dd, 1 H, J=8,8, 1,8), 7,63(d, 1 H, J= 8,8), 8,13(br s, 1 H);

EIMS: $m/z = 472,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 52

(1-ciclopropil-3-hidroxiopropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



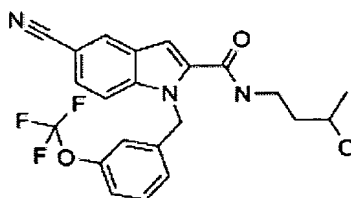
10 O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e 3-amino-3-ciclopropilpropan-1-ol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

15 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,25-0,40(m, 2H), 0,48-0,56(m, 1H), 0,57-0,65(m, 1H), 0,90-1,00(m, 1 H), 1,50-1,65(m, 1 H), 1,98-2,10(m, 1 H), 2,83(br, 1 H), 3,50-3,60(m, 2H), 3,60-3,70(m, 1 H), 5,83(s, 2H), 6,49(d, 1 H, J=8,0), 6,84(s, 1 H), 7,00(d, 1 H, J=7,9), 7,03(s, 1 H), 7,09(d, 1 H, J=7,9), 7,30(t, 1 H, J=7,9), 7,40(d, 1 H, J=8,7), 7,50(dd, 1 H, J=8,7, 1,4), 8,03(br s, 1 H);

20 EIMS: $m/z = 458,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 53

(3-hidroxiutil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxi-benzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e 4-amino-2-butanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

5

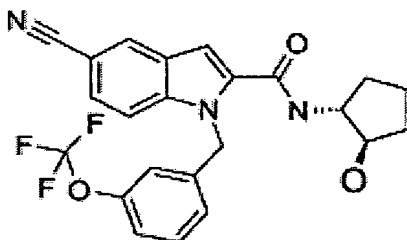
^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 1,22(d, 3H, $J=6,3$), 1,55-1,65(m, 1 H), 1,68-1,80(m, 1 H), 2,39(br s, 1 H), 3,25-3,40(m, 1 H), 3,75-3,90(m, 2H), 5,84, 5,87(ABq, 2H, $J=16,3$), 6,87(br s, 1 H), 6,90-7,02(m, 3H), 7,08(br d, 1 H, $J=8,0$), 7,29(t, 1 H, $J=8,0$), 7,37(d, 1 H, $J=8,8$), 7,50(dd, 1 H, $J=8,8$, 1,2), 8,02(br s, 1 H);

10

EIMS: $m/z = 432,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 54

(2-hidroxiciclopentil)amida do ácido trans-5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



15

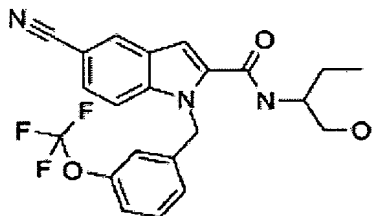
O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e hidrocloreto de trans-2-aminociclopentanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

20

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 1,40-1,50(m, 1 H), 1,65-1,80(m, 2H), 1,80-1,90(m, 1 H), 2,00-2,10(m, 1 H), 2,20-2,30(m, 1 H), 3,77(br s, 1 H), 3,95-1,05(m, 2H), 5,83(s, 2H), 6,27(br s, 1 H), 6,88(br s, 1 H), 6,95-7,05(m, 2H), 7,09(br d, 1 H, $J=7,8$), 7,30(t, 1 H, $J=7,8$), 7,40(d, 1 H, $J=8,7$), 7,50(dd, 1 H, $J = 8,7$, $J=1,3$), 8,02(br s, 1 H);

25

EIMS: $m/z = 444,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 55**(1-hidroximetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

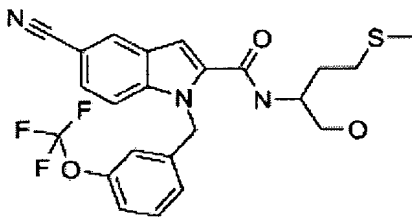
O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e 2-amino-1-butanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

^1H RMN (400MHz, MeOD) δ_{H} : 0,90(t, 3H, J = 7,4), 1,43-1,56(m, 1 H), 1,64-1,76(m, 1 H), 3,58(d, 2H, J = 5,5), 3,91-3,99(m, 1 H), 4,49(br s, 1 H), 5,86, 5,93(ABq, 2H, J = 16,4), 6,96(br s, 1 H), 7,05(br d, 1 H, J = 8,0), 7,12(br d, 1 H, J = 8,0), 7,26(s, 1 H), 7,34(t, 1 H, J = 8,0), 7,53(dd, 1 H, J = 8,6, 1,5), 7,62(d, 1 H, J = 8,6), 8,13(br s, 1 H);

EIMS: $m/z = 432,4$ (M+H) $^+$.

Exemplo 56

(1-hidroximetil-3-metilsulfanilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e L-(-)-metioninol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

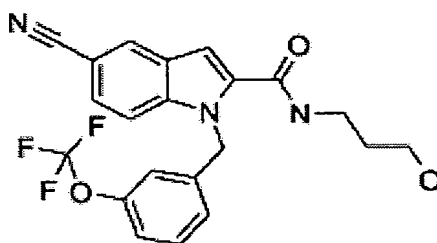
^1H RMN (400MHz, MeOD) δ_{H} : 1,72-1,85(m, 1 H), 1,88-2,01

(m, 1 H), 2,04(s, 3H), 2,402,52(m, 2H), 3,53-3,63(m, 2H), 4,12-4,22(m, 1 H), 5,86, 5,93(ABq, 2H, J = 16,2), 6,94(s, 1 H), 7,04(br d, 1 H, J=7,9), 7,12(d, 1 H, J = 7,9), 7,27(s, 1 H), 7,34(t, 1 H, J = 7,9), 7,497,55(m, 1 H), 7,61 (d, 1 H, J = 8,5), 8,13(br s, 1 H);

5 EIMS: $m/z = 478,0 (M+H)^+$.

Exemplo 57

(3-hidroxieropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico

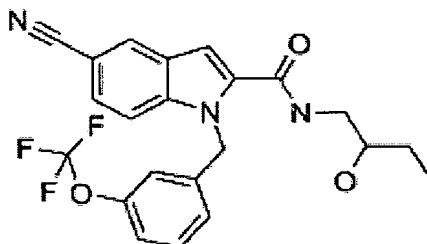


10 O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e 3-amino-1-propanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

15 ^1H RMN (400MHz, MeOD) δ_{H} : 1,74-1,82(quint, 2H, J=6,5), 3,43(t, 2H, J = 6,5), 3,59(t, 2H, J = 6,5), 5,90(s, 2H), 6,95(br s, 1 H), 7,04(br d, 1 H, J = 8,0), 7,11 (d, 1 H, J = 8,0), 7,20(s, 1 H), 7,34(dd, 1 H, J = 8,0), 7,53(dd, 1 H, J = 8,5, 1,5), 7,61 (d, 1 H, J = 8,7), 8,13(br s, 1 H); EIMS: $m/z = 418,0 (M+H)^+$.

Exemplo 58

20 (2-hidroxibutil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



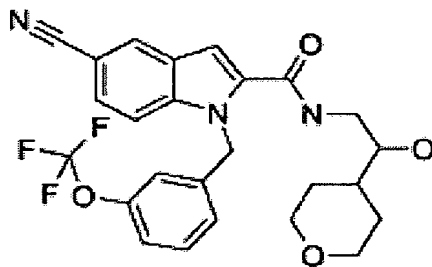
O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e 1-amino-2-butanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

¹H RMN (400MHz, MeOD) δ_H: 0,92-1,00(m, 3H), 1,35-1,45(m, 1 H), 1,45-1,57(m, 1 H), 3,26-3,34(m, 1 H), 3,39-3,47(m, 1 H), 3,60-3,68(m, 1 H), 5,91 (s, 2H), 6,97(s, 1 H), 7,04(d, 1 H, J=7,8), 7,13(d, 1 H, J=8,3), 7,23-7,28(m, 1 H), 7,30-7,38(m, 1 H), 7,50-7,56(m, 1 H), 7,58-7,63(m, 1 H), 8,11-8,15(m, 1 H);

EIMS: m/z = 432,3 (M+H)⁺.

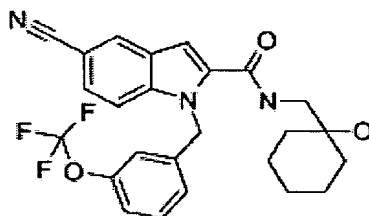
Exemplo 59

[2-hidroxi-1(tetrahidropiran-4-il)etil]amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e 2-amino-2-(tetrahidropiran-4-il)etanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

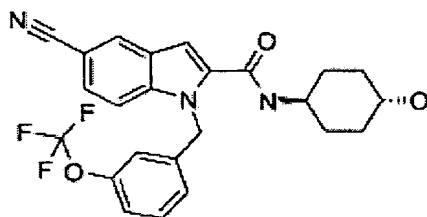
¹H RMN (400MHz, MeOD) δ_H: 1,20-1,40(m, 2H), 1,47(d, 1H, J=12,8), 1,66(d, 1H, J=12,8), 1,80-1,95(m, 1 H), 3,30-3,40(m, 2H), 3,60-3,75(m, 2H), 3,80-4,00(m, 3H), 5,85, 5,94 (ABq, 2H, J=16,6), 6,92(br s, 1 H), 7,03(br d, 1 H, J=8,0), 7,12(br d, 1 H, J=8,0), 7,28(s, 1 H), 7,34(t, 1 H, J=8,0), 7,53(d, 1 H, J=8,7), 7,63(d, 1 H, J=8,7), 8,14(br s, 1 H); EIMS: m/z = 488,1 [M+H]⁺.

Exemplo 60**(1-hidroxicicloexilmetil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e hidrocloreto de 1-aminometil-1-cicloexanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

¹H RMN (400MHz, MeOD) δ_H : 1,20-1,68(m, 10H), 3,35(s, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,94(br s, 1 H), 7,02(br d, 1 H, J=8,2), 7,12(br d, 1 H, J=8,2), 7,28(s, 1 H), 7,34(t, 1 H, J=8,2), 7,53(dd, 1 H, J=8,8, 1,5), 7,63(d, 1 H, J=8,8), 8,14(d, 1 H, J=1,5);

EIMS: m/z = 472,0 [M+H]⁺.

Exemplo 61**(4-hidroxicicloexil)amida do ácido trans-5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e hidrocloreto de trans-4-aminocicloexanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11, mas usando 1,3-diisopropilcarbodiimida ao invés de

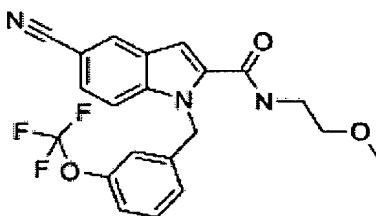
1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.

^1H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ_{H} : 1,13-1,39(m, 5H), 1,73-1,88 (m, 3H), 3,00-3,09(m, 1H), 4,53(d, 1 H, J=4,3), 5,47(br d, 1 H, J=7,5), 5,91 (s, 2H), 7,04-7,10(m, 2H), 7,21 (br d, 1 H, J=8,2), 7,27 (s, 1 H), 7,39 (t, 1 H, J=8,2), 7,58 (dd, 1 H, J=8,6, 1,3), 7,78 (d, 1 H, J=8,6), 8,27 (d, 1 H, J=1,3), 8,52 (d, 1 H, J=8,0);

EIMS: m/z = 458,2 [M+H]⁺.

Exemplo 62

10 (2-metoxietil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico

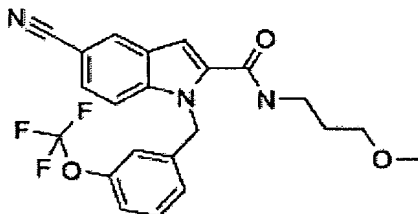


Ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico (1,00g, 2,77mmol) foi suspenso em DCM anidro (20ml) e cloreto de tionila (0,5ml, 6,85mmol) adicionado. A reação foi aquecida sob refluxo por 3 h então evaporada até a secura. O resíduo foi dissolvido em DCM anidro e dividido em 4 alíquotas, uma alíquota foi adicionada a uma solução de metoxietilamina (0,075ml, 1,00mmol) e trietilamina (0,14ml, 1,00mmol) em DCM (5ml). Após agitação por 2 h, a reação foi lavada com água (2ml), então evaporada até a secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica usando DCM como eluente, então cristalizado a partir de DCM:éter dietílico para fornecer o composto do título cristalino.

20

^1H RMN (400MHz, CDCl₃) δ_{H} : 3,38 (s, 3H), 3,50-3,54 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 5,85 (s, 2H), 6,56 (br s, 1 H), 6,93 (br s, 1 H), 6,97 (br d, 1 H, J=8,0), 7,01 (s, 1 H), 7,08 (br d, 1 H, J=8,0), 7,28 (t, 1 H, J=8,0), 7,37 (d, 1 H, J=8,8), 7,49 (dd, 1 H, J=8,8, 1,5), 8,03 (br s, 1 H); EIMS: m/z 418,0 [M+H]⁺.

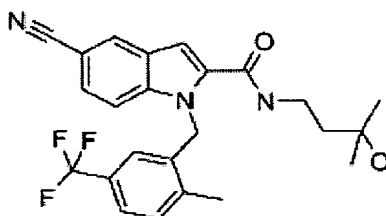
25

Exemplo 63**(3-metoxipropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico (preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil) 2-metoxipropilamina em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 62.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 1,86 (quint, 2H, J=5,8), 3,39 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 5,86 (s, 2H), 6,90-6,94 (m, 2H), 6,98 (d, 1H, J=7,9), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,27 (t, 1H, J=7,9), 7,36 (d, 1 H, J=8,7), 7,49 (dd, 1 H, J=8,7, 1,5), 8,03 (br s, 1 H);

EIMS: $m/z = 446,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 64**(3-hidroxi-3-metilbutil)amida do ácido 5-Ciano-1-(2-metil-5-trifluorometilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

Hidrocloreto de 3-Metil-2-buten-1-amina (2,86g, 0,02mmoles) foi dissolvido em ácido sulfúrico aquoso 5% (25ml) e aquecido até 90°C por 18 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida produzindo sulfato de 4-amino-2-metil-butan-2-ol como um óleo amarelo (4,73g, 85%).

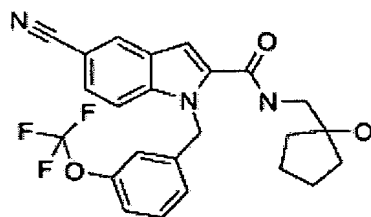
O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-[2-metil-5-(trifluorometil)]benzil-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de

brometo de 2-metil-5-(trifluorometil)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e sulfato de 4-amino-2-metil-butan-2-ol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 1,30(s, 6H), 1,56(s, 1H),
 5 1,72(t, 2H, J=6,3), 2,47(s, 3H), 3,50-3,57(m, 2H), 5,87(s, 2H), 6,47(s, 1 H),
 7,00(s, 1 H), 7,22(d, 1 H, J=8,7), 7,30(d, 1 H, J=7,8), 7,38(d, 1 H, J=7,8),
 7,41-7,44(m, 1 H), 7,45(dd, 2H, J=8,7, 1,5), 8,03-8,05(m, 1 H); 10 EIMS:
 m/z 444,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 426,0 $[\text{M}-\text{OH}]^+$.

Exemplo 65

10 (1-hidroxiciclopentilmetil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



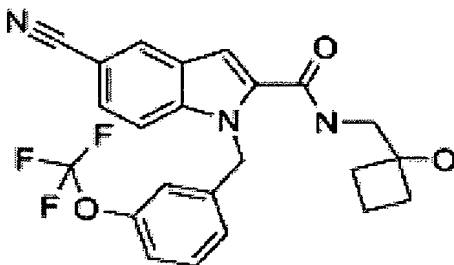
A uma mistura resfriada de ciclopentanona (1,10g, 13,0mmol) e brometo de zinco (40mg, 0,17mmol) foi adicionado em gotas cianeto de trimetilsilil (2,0ml, 14,7mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente
 15 por 30 min. A solução cianidrina foi então adicionada em gotas a uma solução de hidreto de alumínio e lítio (1,67g, 42mmol) em éter (30ml) em uma taxa suficiente para manter refluxo suave. Esta suspensão foi então refluxada por 1 h, deixada resfriar, e água (2ml) e hidróxido de sódio aquoso 4M (2ml) seguido por água (10ml) foram adicionados. O precipitado
 20 resultante foi filtrado através de um bloco de dicalite, a fase orgânica separada e seca sobre hidróxido de potássio. A solução foi decantada, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com éter dietílico e uma solução de ácido clorídrico 2 M em éter adicionada. O precipitado resultante foi coletado, lavado com éter e seco para produzir
 25 hidrocloreto de 1-aminometil-ciclopentanol (775mg, 40%).

O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e hidrocloreto de 1-aminometil-ciclopentanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 1,58-1,72(m, 6H), 1,74(s, 1H), 1,78-1,88(m, 2H), 3,53(d, 2H, J=5,6), 6,67(br t, 1 H, J=5,6), 6,91 (br s, 1 H), 6,97(d, 1 H, J=7,8), 7,02(s, 1 H), 7,08(d, 1 H, J=7,8), 7,28(t, 1 H, J=7,8), 7,39(d, 1 H, J=8,8), 7,50(dd, 1 H, J=8,8, 1,6), 8,03(br s, 1 H); EIMS: m/z = 458,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

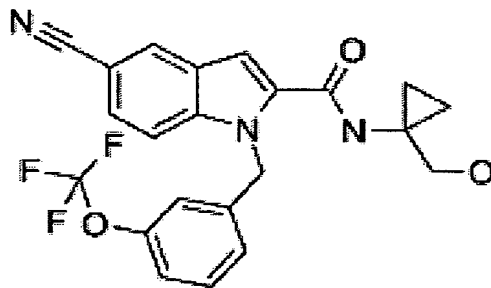
Exemplo 66

(1-hidroxiciclobutilmetil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11, e hidrocloreto de 1-aminometil-ciclobutanol (preparado a partir de ciclobutanona e cianeto de trimetilsilil) em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 65.

^1H RMN (400MHz, MeOD) δ_{H} : 1,49-1,66(m, 1 H), 1,67-1,80(m, 1 H), 1,94-2,12(m, 4H), 3,53(s, 2H), 5,89(s, 2H), 6,97(br s, 1 H), 7,02(br d, 1 H, J=7,8), 7,10(br d, 1 H, J=7,8), 7,26(s, 1 H), 7,32(t, 1 H, J=7,8), 7,49(dd, 1 H, J=8,8, 1,5), 7,58(d, 1 H, J=8,8), 8,09(br s, 1 H); EIMS: m/z = 442,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Exemplo 67**(1-hidroximetilciclopropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

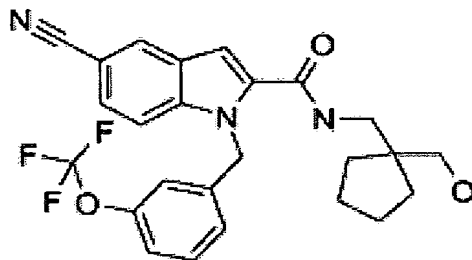
5 Hidrocloreto de etil éster do ácido 1-Amino-ciclopropanocarboxílico (350mg, 2,11 mmol) foi dissolvido em THF anidro (15ml) e resfriado até 0°C sob argônio. Uma solução 1,0M de hidreto de alumínio e lítio em THF (2,5ml, 2,50mmol) foi adicionada em gotas e a reação deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 17 h. A reação foi extinta pela adição cuidadosa de sulfato de sódio

10 decaidratado até que a evolução de hidrogênio tivesse cessado. A suspensão foi agitada por 2 h, filtrada através de Dicalite e o resíduo lavado completamente com éter. O filtrado e as lavagens foram combinados e concentrados para produzir (1-amino-ciclopropil)metanol (180mg, 98%) como um óleo incolor.

15 O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e (1-amino-ciclopropil)metanol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

20 ^1H RMN (400MHz, MeOD) δ_{H} : 0,70-0,92(m, 4H), 3,63(s, 2H), 5,89(s, 2H), 6,97(br s, 1 H), 10 7,05(br d, 1 H, J=7,9), 7,12(br d, 1 H, J=7,9), 7,23(s, 1 H), 7,35(t, 1 H, J=7,9), 7,52(dd, 1 H, J=8,8, 1,5), 7,60(d, 1 H, J=8,8), 8,11 (d, 1 H, J=1,5);

EIMS: m/z = 428,3 [M-H]⁻.

Exemplo 68**(1-hidroximetilciclopentilmetil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

5 Cianoacetato de etil (2,50g, 22mmol) e 1,4-dibromobutano (5,00g, 23,0mmol) foram dissolvidos em DMF anidro (20ml) sob nitrogênio, e carbonato de céσιο (21,0g, 64mmoles) foi adicionado com resfriamento com banho de água. Após agitação à temperatura ambiente por 18 h, a reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila (2x80ml), as camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água (40ml) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (25ml). As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para dar etil éster do ácido 1-ciano-ciclopentano carboxílico como um óleo quase incolor (3,64g, 98%).

15 Etil éster do ácido 1-Ciano-ciclopentanocarboxílico (2,00g, 12,0mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano anidro (5ml) sob nitrogênio e hidreto de alumínio e lítio (36ml, 36mmoles, 1,0M em THF) foi adicionado em gotas a 0°C. Após agitação à temperatura ambiente por 24 h, água foi cuidadosamente adicionada à reação, e a mistura de produto extraída com acetato de etila (3x50ml). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água (40ml) e solução saturada de cloreto de sódio (25ml). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para dar 1-hidroximetil-ciclopentanocarbonitrila (75mg, 28%) como um óleo que solidificou em repouso para dar um sólido amarelo ceroso.

25 Ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-

carboxílico (200mg, 0,56mmol), hidroximetil-ciclopentanocarbonitrila (145mg, 1,12mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida (117mg, 0,61 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol hidratado (83mg, 0,61 mmol) foram agitados em DCM (20ml) por 66 h à temperatura ambiente.

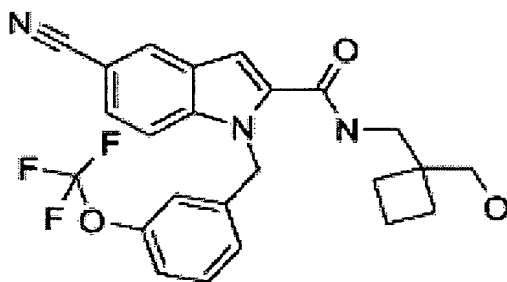
5 A reação foi despejada em água (25ml) e diluída com DCM (25ml). A camada orgânica foi isolada usando a tubo de filtro hidrofóbico e o DCM removido sob pressão reduzida e purificada por HPLC semi-preparativa, seguida por purificação em alumina neutra, dando o composto do título (75mg, 28%) como um sólido vítreo.

10 ^1H RMN (400MHz, CD_3CN) δ_{H} : 1,38-1,44(m, 4H), 1,57-1,70(m, 4H), 3,22(d, 2H, J=6,5), 3,34(d, 2H, J=6,5), 3,65(t, 1 H, J=6,5), 5,90(s, 2H), 6,99(br s, 1 H), 7,07(d, 1 H, J=7,9), 7,167,21 (m, 2H), 7,39(t, 1 H, J=7,9), 7,54-7,62(m, 3H), 8,17-8,19(m, 1 H);

EIMS: $m/z = 472,1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 Exemplo 69

(1-hidroximetilciclobutilmetil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



20 Etil éster do ácido 1-Ciano-ciclobutanocarboxílico foi preparado a partir de cianoacetato de etil (10,0g, 88,4mmol) e 1,3-dibromopropano (8,9ml, 88,5mmol) da mesma maneira que 1-ciano-ciclopentanocarboxílico etil éster do ácido, dando etil éster do ácido 1-ciano-ciclobutanocarboxílico como um óleo amarelo (9,03g, 67%).

Etil éster do ácido 1-Ciano-ciclobutanocarboxílico (2,00g, 13,0mmol) foi dissolvido em etanol (30ml) e tratado com Níquel de Raney (1

ml como uma pasta em água) e gás de hidrogênio a 4 bar e aquecimento a 40°C por 18 h. A mistura de reação foi filtrada através de Dicalite e lavada através de com etanol (50ml). O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar etil éster do ácido 1-aminometil-ciclobutanocarboxílico como um

5

Etil éster do ácido 1-([5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-

carbonil]amino}metil)ciclobutanocarboxílico foi preparado a partir de etil

éster do ácido 1-aminometilciclobutanocarboxílico (262mg, 1,65mmol) e

10

ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico

(400mg, 1,10mmol) na mesma maneira que (1-hidroximetil-

ciclopentilmetil)amida do ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-

indol-2-carboxílico, dando etil éster do ácido 1-([5-ciano-1-(3-

trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carbonil]amino}metil)

15

ciclobutanocarboxílico como uma goma incolor (287mg, 50%).

(1-hidroximetilciclobutilmetil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico foi preparado a partir de etil

éster do ácido 1-([5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carbonil]amino}metil)ciclobutanocarboxílico (267mg, 0,52mmol) da mesma

20

maneira que (3-hidroxi-2-metilpropil)amida do ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico dando

(1hidroximetilciclobutilmetil)amida do ácido 5-ciano-1-

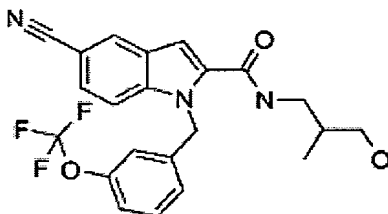
(3trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico como uma goma incolor

(74mg, 30%).

25

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 1,73-1,80(m, 4H), 1,85-2,04(m, 2H), 3,46(s, 2H), 3,55(d, 2H, $J=6,3$), 5,84(s, 2H), 6,83(br s, 1 H), 6,99(d, 1 H, $J=7,8$), 7,04(s, 1 H), 7,06-7,14(m, 2H), 7,30(t, 1 H, $J = 8,0$), 7,40(d, 1 H, $J = 8,8$), 7,50(dd, 1 H, $J=8,8, 1,5$), 7,99-8,02(m, 1 H);

EIMS: $m/z = 458,3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 70**(3-hidroxi-2-metilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico**

Ácido 3-Aminoisobutílico (1,00g, 9,7mmol) foi agitado em DCM sob nitrogênio e cloreto de tionila (1,4ml, 19,4mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. A reação foi aquecida até 50°C por 2 h. O solvente e qualquer excesso de cloreto de tionila foram removidos sob pressão reduzida e o óleo obtido foi dissolvido em etanol (20ml) com agitação à temperatura ambiente por 18 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar 3-hidrocloreto de etil éster do ácido aminoisobutílico como um óleo escurecido viscoso (1,47g, 90%).

Etil éster do ácido 3-{{[5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carbonil]amino}}-2-metil-propiónico foi preparado da mesma maneira que a (1-hidroximetilciclopentilmetil)amida do ácido 5-ciano-1-(3trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico a partir de ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico (300mg, 83,3mmol) e hidrocloreto de etil éster do ácido 3-aminoisobutílico (168mg, 0,10mmol) dando etil éster do ácido 3-{{[5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carbonil]amino}}-2-metilpropiónico (204mg, 51 %). Etil éster do ácido 3-{{[5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carbonil]amino}}-2-metilpropiónico (170mg, 0,36mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano seco (10ml) e boroidreto de lítio (28mg, 1,28mmol) foi adicionado e aquecida até refluxo por 90 h. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila (2x30ml), as camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com água (20ml) e solução saturada de cloreto de sódio (20ml). As camadas

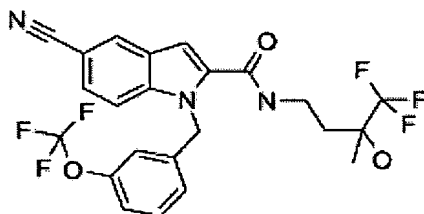
orgânicas foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para dar ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico (3-hidroxi-2-metilpropil)amida como um sólido amarelo que foi purificado por HPLC preparativa (75mg, 48%).

5 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ_{H} : 0,90-0,94(d, 3H, J=6,8), 1,85-1,98(m, 1H), 3,24-3,37(m, 2H), 3,54-3,65(m, 2H), 5,84(s, 2H), 6,86(br s, 1 H), 6,91 (br t, 1 H, J=5,9), 6,98(br d, 1 H, J=8,1), 7,00(s, 1 H), 7,09(br d, 1 H, J=8,1), 7,29(t, 1 H, J=8,1), 7,39(d, 1 H, J=8,8), 7,50(dd, 20 1 H, J=1,5, 8,8), 8,00-8,03(m, 1 H);

10 EIMS: $m/z = 432,1$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 71

(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



15 A uma solução de ácido 4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutírico (1,81 g, 10,0mmol) em metanol (10ml) foi adicionado (trimetilsilil)diazometano (10ml), em gotas. A reação foi então agitada à temperatura ambiente por 4 h. A remoção do solvente produziu metil éster do ácido 3-(trifluorometil)-3-hidroxi-3-metilbutírico bruto como um óleo amarelo (1,92g, 100%).

20 A uma solução do produto de ácido 4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutírico bruto (1,90g, 10,0mmol) em metanol (5ml) foi adicionado hidróxido de amônio aquoso concentrado (10ml), e a reação agitada por 40 h à temperatura ambiente, depois evaporada até a secura para produzir 4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metil butiramida bruta (1,77g, 100%) como um óleo
25 amarelo. Uma solução 1,0M de hidreto de alumínio e lítio em tetraidrofurano

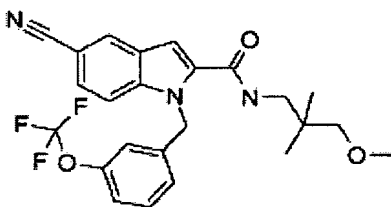
(30ml, 30,0mmol) foi adicionada em gotas a uma solução de 4,4,4,-trifluoro-3-hidroxi-3-metil butiramida (1,77g, 10 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 20 h, depois extinta com água (1,2ml), depois com hidróxido de sódio aquoso 4M (1,2ml), depois com água (3,6ml). Os sais inorgânicos foram filtrados e o filtrado evaporado até a secura para produzir 4-amino-1,1,1-trifluoro-2-metilbutan-2-ol (1,27 g, 81 %) como um sólido amarelo.

O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] e 4-amino-1,1,1-trifluoro-2-metilbutan-2-ol em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) 1,43(s, 3H), 1,89(m, 1 H), 2,05(m, 1 H), 2,72(s, 1 H), 3,57(m, 1 H), 3,72(m, 1 H), 5,84(s, 2H), 6,85(br s, 1 H), 6,89(s, 1 H), 6,96(s, 1 H), 6,97(d, 1 H, J=7,8), 7,09(d, 1 H, J=8,0), 7,28(t, J=8,0), 7,37(d, 1 H, J=7,5), 7,49(d, 1 H, J=7,5), 8,01 (s, 1 H). EIMS: m/z = 500,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 72

(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



A solução agitada de isobutironitrila (1,00g, 14,5mmol) em tetraidrofurano (15ml) foi resfriada até -70°C . Diisopropilamida de lítio 2,0M (8,80ml, 17,6mmol) foi então adicionada em gotas durante 10 min. A mistura de reação foi agitada a -70°C por 1 h, depois clorometil metil éter (1,33ml, 17,5mmol) em tetraidrofurano (5ml) foi adicionado em gotas. O banho de

resfriamento foi removido, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Cloreto de amônio saturado aquoso (10ml) foi adicionado e a mistura extraída com DCM, lavada com água (1x10ml), salmoura (1x10ml), seca com sulfato de sódio e concentrada até um volume menor. Cromatografia em sílica usando heptano:éter dietílico (4:1) produziu 3-metoxi-2,2-dimetilpropionitrila (1,60g, 98%) como uma goma.

3-Metoxi-2,2-dimetilpropionitrila (1,60g, 14,1 mmol) foi dissolvida em etanol (100ml), Níquel de Raney (50% pasta em água, 0,5ml) adicionado, e a mistura hidrogenada por 3 h (50°C, 5atm). A mistura de reação foi resfriada, filtrada através de dicalite e concentrada sob pressão reduzida para dar 3-metoxi-2,2-dimetilpropilamina (440mg, 27%), como um óleo claro.

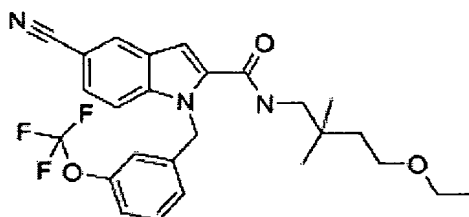
O composto do título foi preparado usando ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico [preparado a partir de brometo de 3-(trifluorometoxi)benzil e 5-cianoindol-2-carboxilato de etil] 3-metoxi-2,2-dimetilpropilamina em uma maneira similar àquela descrita no Exemplo 11.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ_{H} 0,95(s, 6H), 3,25(s, 2H), 3,34(d, 2H, J=5,5), 3,41(s, 3H), 5,87(s, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,99(br d, 1 H, J=8,2), 7,07(br d, 1 H, J=8,2), 7,27(t, 1 H, J=8,2), 7,33(br t, 1 H, J=5,5), 7,37(d, 1 H, J=8,6), 7,48(dd, 1 H, J=8,6, 1,8), 8,04(br s, 1 H);

EIMS: $m/z = 460,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 73

(4-etoxi-2,2-dimetil-butil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil-1H-indol-2-carboxílico



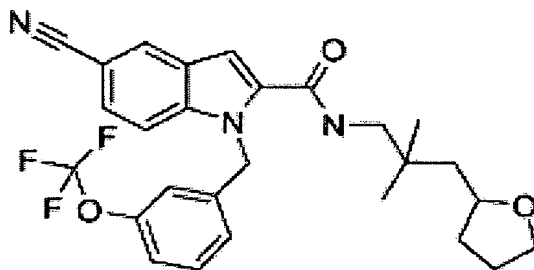
O composto do título foi preparado a partir de 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico ácido e 4-etoxi-2,2-dimetilbutilamina (preparado a partir de cloreto de tetraidrofurfuril e isobutironitrila) usando o procedimento descrito para o Exemplo 72.

5 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ_{H} 0,91(s, 6H), 1,21(t, 3H, $J=7,0$), 1,55(t, 2H, $J=5,0$), 3,25(d, 2H, $J=6,5$), 3,49-3,56(m, 4H), 5,88(s, 2H), 6,89(br s, 1 H), 6,95(s, 1 H), 6,97(br d, 1 H, $J=8,0$), 7,07(br d, 1 H, $J=8,0$), 7,27(t, 1 H, $J=8,0$), 7,37(d, 1 H, $J=8,7$), 7,48(dd, 1 H, $J=8,7, 1,4$), 7,50(br t, 1 H, $J=6,5$), 8,02(br s, 1 H);

10 EIMS: $m/z = 488,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 74

[2,2-dimetil-3(tetraidro-furan-2-il)-propil]amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico



15 O composto do título foi preparado a partir de ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico e 2,2-dimetil-3-(tetraidro-furan-2-il)propilamina (preparado a partir de cloreto de tetraidrofurfuril e isobutironitrila) usando o procedimento descrito por Exemplo 72.

20 ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ_{H} 0,93(s, 3H), 0,93(s, 3H), 1,43-1,60(m, 3H), 1,85-2,09(m, 3H), 3,20(dd, 1 H, $J=13,5, 6,0$), 3,35(dd, 1 H, $J=13,5, 6,8$), 3,81-3,89(m, 1 H), 3,89-4,02(m, 2H), 5,90(s, 2H), 6,89(br s, 1 H), 6,94(s, 1 H), 7,07(br d, 1 H, $J=7,9$), 7,06(br d, 1 H, $J=7,9$), 7,27(t, 1 H, $J=7,9$), 7,37(d, 1 H, $J=8,8$), 7,47(dd, 1 H, $J=8,8, 1,5$), 8,03(s, 1 H), 8,16(br t, 1 H, $J=6,0$);

EIMS: $m/z = 499,9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 75**A determinação *in vitro* da eficácia e da potência no receptor de CB1 humano expressado em células de CHO**

As células de ovário de hamster chinês (CHO), que expressam estavelmente o receptor de CB₁ canabinóide foram co-transfectadas com um gene repórter de luciferase que está sob o controle regulado de um elemento de resposta de AP1 (AP1 luc). As células foram suspensas em uma mistura de DMEM/F12 comercialmente disponível sem vermelho de fenol, contendo penicilina/estreptomicina (50 U/ 50 µg / ml) e fungizona (1 µg/ml) antes de ser semeado em placas de 96 poços com fundo branco e paredes brancas em uma densidade de 3 x 10⁴ células por poço (volume final de 100 µm) e incubadas durante a noite (aproximadamente 18 h a 37°C, 5% de CO₂ em ar) antes do ensaio.

Os compostos de teste (solução de 10 mM em DMSO) foram diluídos em mistura DMEM/F12 nut (vermelho de fenol a/o) contendo 3% de albumina de soro bovino para dar uma faixa de concentração de 0,1 mM a 1 nM. 10 µl de cada diluição foram adicionados aos poços relevantes na placa de célula para dar uma faixa de concentração final de 10 µM a 0,1 nM. Cinco minutos após a adição dos compostos, de 10 µl a 1 µM de CP-55.940 foram adicionados a todos os poços com a exceção de poços de controle.

As placas foram incubadas por 5 horas a 37°C antes da adição de 100 µl de reagente LucLite a cada poço (reconstituído conforme as instruções do fabricante). As placas foram vedadas com Top Seal e contadas na Packard TopCount (contagem de fótons simples, tempo de contagem de 0,01 minutos, sem atraso na contagem).

Após a estimulação do receptor de CB₁, a expressão de luciferase é aumentada e esta pode ser medida como um aumento na atividade da enzima. Este sistema de repórter é, portanto, usado como um teste funcional para avaliar a potência de compostos antagonistas no receptor de

CB1. Os dados foram analisados usando um ajuste de curva e uma soma mínima de métodos quadrados para produzir valores pEC50.

A Tabela 1 indica a potência dos compostos representantes da presente invenção.

5 **TABELA 1**

Exemplo	Nome Químico	Potência
16	(3-isopropoxipropil)amida do ácido 5-Cloro-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico	(+)
23	(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-Ciano-1-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico	(++)
35	(2-hidroxi-cicloexilmetil)amida do ácido trans-5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico	(+++)
48	(2-hidroxi-cicloexilmetil)amida do ácido trans-5-Ciano-1-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-benzil]-1H-indol-2-carboxílico	(+)
55	(2-hidroxi-ciclopentil)amida do ácido trans-5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico	(++)
61	(1-hidroxi-cicloexilmetil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico	(++)
65	(3-hidroxi-3-metilbutil)amida do ácido 5-Ciano-1-(2-metil-5-trifluorometilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico	(++)
66	(1-hidroxi-ciclopentilmetil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico	(++)
69	(1-hidroximetilciclopentilmetil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico	(+++)
72	(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amida do ácido 5-Ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico	(++)

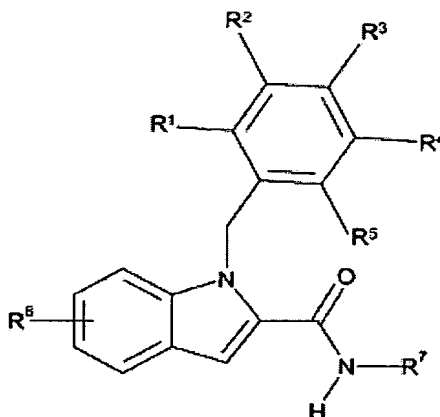
+++ PIC₅₀ > 9

++ PIC₅₀ 8-9

+ PIC₅₀ 7-8

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de 1-benzilindol-2-carboxamida ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ter a fórmula I:



Fórmula I

5 em que:

R^1 é H ou F;

R^2 é H, halogênio, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alquiloxi, C_{3-6} cicloalquil ou C_{3-6} cicloalquil C_{1-2} alquil, os ditos C_{1-4} alquil e C_{1-4} alquiloxi sendo opcionalmente substituídos com de um a três halogênios ou R^2 é um anel heteroaril com cinco ou seis membros compreendendo um ou dois heteroátomos selecionados de N e O ou R^2 é um anel heterocíclico saturado com cinco ou seis membros compreendendo uma ou duas partes heteroatômicas selecionadas de O e NR^8

10

R^3 é H ou F;

R^4 é H, halogênio, CH_3 , OCH_3 ou CF_3 ou juntamente com R^5 e o anel de fenila, R^4 forma um indol-4-il ou um quinolin-5-il;

15

R^5 é H, halogênio, C_{1-4} alquil, CF_3 , C_{1-4} alquiloxi, OCF_3 ou, juntamente com R^4 e o anel de fenila, R^5 forma um indol-4-il ou a quinolin-5-il; contanto que de um a três de R^1 - R^5 não sejam H;

20 R^6 é um ou dois substituintes selecionados de Cl, Br e CN;

R^7 é C_{1-6} alquil opcionalmente substituído com de um a três

halogênios, C₃₋₆cicloalquil ou C₃₋₆cicloalquilC₁₋₂alquil, cada um sendo substituído com um ou dois substituintes selecionados de hidroxil, hidroxilC₁₋₂alquil, C₁₋₄alquiloxi e C₁₋₂tioalquiloxi, ou R⁷ é C₄₋₆oxacicloalquilC₁₋₂alquil, com o dito C₁₋₂alquil sendo opcionalmente substituído com hidroxil ou

R⁸ é H, C₁₋₄alquil ou C₁₋₄acil.

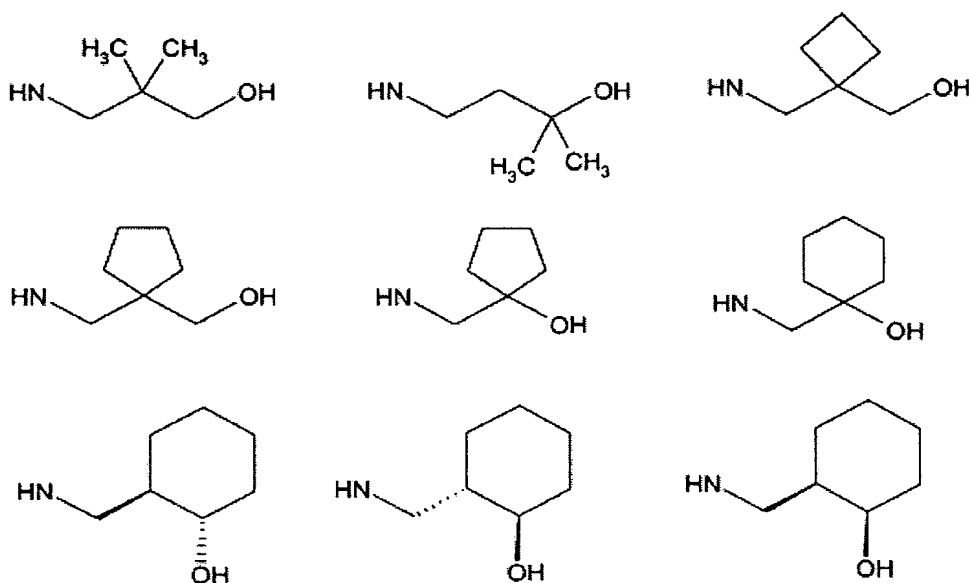
2. Derivado de 1-benzilindol-2-carboxamida de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹, R³ e R⁴ são H.

3. Derivado de 1-benzilindol-2-carboxamida de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R² é CH₃, CH(CH₃)₃, CF₃, OCH₃, OCH(CH₃)₂, OCHF₂, OCF₃, Br, Cl ou F.

4. Derivado de 1-benzilindol-2-carboxamida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R⁵ é H, CH₃, OCH₃, OCF₃, Cl ou F.

5. Derivado de 1-benzilindol-2-carboxamida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R⁶ é CN.

6. Derivado de 1-benzilindol-2-carboxamida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que NHR⁷ é um grupo selecionado de:



7. Derivado de 1-benzilindol-2-carboxamida, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-cloro-1-(2,5-bis-trifluorometilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

5 (3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-cloro-1-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-ciano-1-(2-metoxi-5-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

10 (3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

(2-hidroxi-cicloexilmetil)amida do ácido trans-5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

(3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-ciano-1-(5-bromo-2-metoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

15 (3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-ciano-1-(5-terc-butil-2-metoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amida do ácido 5-ciano-1-(2-metoxi-5-metilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

20 (3-hidroxi-2,2dimetilpropil)amida do ácido 5-ciano-1-(5-cloro-2-metoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

(3-hidroxi-3-metilbutil)amida do ácido 5-ciano-1-(2-metil-5-trifluorometilbenzil)-1H-indol-2-carboxílico;

(1-hidroximetilciclopentilmetil)amida do ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico; e

25 (1-hidroximetilciclobutilmetil)amida do ácido 5-ciano-1-(3-trifluorometoxibenzil)-1H-indol-2-carboxílico.

8. Derivado de 1-benzilindol-2-carboxamida de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de ser para uso em terapia.

RESUMO

“DERIVADO DE 1-BENZILINDOL-2-CARBOXAMIDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM DERIVADO DE 1-BENZILINDOL-2-CARBOXAMIDA”

5 A invenção refere-se a derivados de 1-benzilindol-2-carboxamida da fórmula I, ou de um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo. A presente invenção também se refere a composições farmacêuticas que compreendem os ditos derivados de 1-benzilindol-2-carboxamida e a seu uso em terapia, particularmente para o tratamento de
10 obesidade ou dependência de nicotina.