



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

(21) **PI0617306-3 A2**

(22) Data de Depósito: 02/10/2006  
(43) Data da Publicação: 19/07/2011  
(RPI 2115)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 413/06 2006.01  
C07D 413/14 2006.01  
A61K 31/41 2006.01  
A61P 25/00 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE ISOXAZOL**

(30) Prioridade Unionista: 11/10/2005 EP 05 109424.1

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

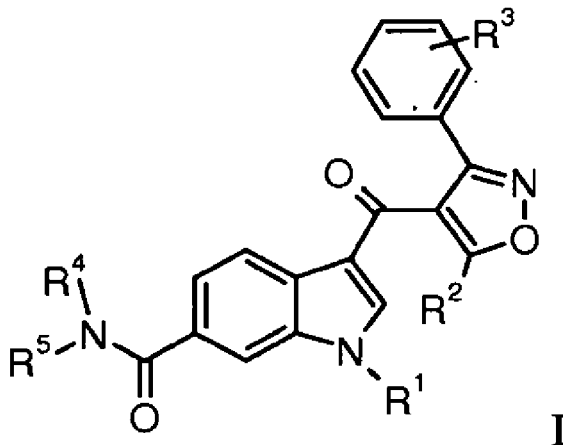
(72) Inventor(es): Andrew Thomas, Bernd Buettelmann, Bo Han, Henner Knust, Matthias Nettekoven

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006066959 de 02/10/2006

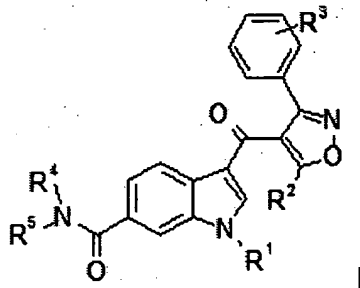
(87) Publicação Internacional: WO 2007/042420 de 19/04/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE ISOXAZOL. A presente invenção refere-se aos derivados da amida do ácido aril-isoxazola-4-carbonil-indol carboxílico da fórmula (1), na qual R<sup>1</sup> é hidrogênio, alquila inferior ou arila; R<sup>2</sup> é alquila inferior; R<sup>3</sup> é hidrogênio ou halogênio; R<sup>4</sup>/R<sup>5</sup> é independente um do outro hidrogênio, alquila inferior, alquinila inferior, -(CH<sub>2</sub>) n-cicloalquila, -(CH<sub>2</sub>) n-heteroarila, -(CH<sub>2</sub>) n-heterociclila ou -(CH<sub>2</sub>) n-OH; n é 0,1, 2 ou 3; e com seus sais de adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Foi descoberto que essa classe de compostos exibe uma elevada afinidade e seletividade com relação aos sítios de ligação do receptor GABA A α5 e pode ser útil como um incentivador cognitivo ou para o tratamento de distúrbios cognitivos, tais como a doença de Alzheimer.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE ISOXAZOL".

A presente invenção refere-se aos derivados da amida do ácido aril-isoxazol-4-carbonil-indol-carboxílico da fórmula



5 na qual

R<sup>1</sup> é hidrogênio, alquila inferior ou arila;

R<sup>2</sup> é alquila inferior;

R<sup>3</sup> é hidrogênio ou halogênio;

R<sup>4</sup>/R<sup>5</sup> é independente um do outro hidrogênio, alquila inferior,  
10 alquinila inferior, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquila, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarila, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclila  
ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH;

n é 0, 1, 2 ou 3;

e com os seus sais de adição ácidos farmacologicamente aceitáveis.

Foi descoberto que esta classe de compostos exibe uma alta  
15 afinidade e seletividade com relação aos sítios de ligação do receptor GABA  
A α5 e pode ser útil como um intensificador cognitivo ou para o tratamento  
de distúrbios cognitivos tais como a doença de Alzheimer.

Os receptores para o neurotransmissor inibitório principal, ácido  
gama-aminobutírico (GABA) são divididos em duas classes principais: (1)  
20 receptores GABA A, que são membros da superfamília de canal de íon reti-  
do a ligante e (2) receptores GABA B, que são membros da família de recep-  
tores ligados à proteína G. O complexo do receptor GABA A que é um polí-  
mero de proteína heteropentamérico ligado à membrana é composto princi-  
palmente de subunidades α, β, e γ.

25 Presentemente foram clonadas e seqüenciadas um número total  
de 21 subunidades do receptor GABA A. Três tipos de subunidades (α, β, e  
γ) são necessárias para a construção de receptores GABA A recombinantes

que imitam mais proximamente as funções bioquímicas, eletrofisiológicas e farmacológicas dos receptores GABA A naturais obtidos a partir de células do cérebro de mamíferos. Existe uma forte evidência de que o sítio de ligação da benzodiazepina fica entre as subunidades  $\alpha$  e  $\gamma$ . Entre os receptores recombinantes de GABA A, os  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  imitam muitos dos efeitos dos subtipos clássicos 1 BzR, enquanto que os canais de íon  $\alpha 2\beta 2\gamma 2$ ,  $\alpha 3\beta 2\gamma 2$  e  $\alpha 5\beta 2\gamma$ , são denominados como o tipo II BzR.

Foi mostrado por McNamara e Skelton em *Psychobiology*, 21:101-108 que o receptor da benzodiazepina inverso do agonista  $\beta$ -CCM aumenta o conhecimento espacial no labirinto aquático de Morris. No entanto, o  $\beta$ -CCM e outro receptor convencional da benzodiazepina inversos de agonistas são pró-convulsivos ou convulsivos o que impede o uso dos mesmos como agente de aumento da cognição em seres humanos. Além disso, esses compostos são não seletivos no interior das subunidades do receptor GABA A, enquanto que um agonista parcial ou totalmente inverso do receptor GABA A  $\alpha 5$  que é relativamente isento de atividade nos sítios recepção de ligação em GABA  $\alpha 1$  e/ou  $\alpha 2$ , e/ou  $\alpha 3$  podem ser usados como um medicamento que seja útil para o aumento da cognição com atividade pré-convulsiva reduzida ou nenhuma atividade. Também é possível usar os agonistas inversos de GABA A  $\alpha 5$  que não estão isentos de atividade nos sítios de receptor de ligação de em GABA A  $\alpha 1$  e/ou  $\alpha 2$  e/ou  $\alpha 3$  porém que são funcionalmente seletivos com relação subunidades que contenham  $\alpha 5$ . No entanto, os agonistas inversos que são seletivos para as subunidades de GABA A  $\alpha 5$  e são relativamente isentos de atividade em sítios de receptores de GABA A  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  e  $\alpha 3$  são preferidos.

Os objetivos da presente invenção são os compostos da fórmula I e os sais farmacologicamente aceitáveis, a preparação dos compostos acima mencionados, medicamentos que contenham os mesmos e a fabricação dos mesmos bem como o uso dos compostos acima mencionados para o controle ou a prevenção de moléstias, especialmente moléstias e distúrbios do tipo referido anteriormente ou na fabricação dos medicamentos correspondentes.

A indicação de mais preferência de acordo com a presente invenção é a doença de Alzheimer.

As definições que se segue, dos termos gerais usados na presente descrição se aplicam sem que se leve em conta se o termo em questão aparece de forma isolada ou em combinação.

Na forma usada aqui, neste pedido de patente, a expressão "alquila inferior" indica um grupo de alquila de cadeia linear ou ramificada que contenha a partir de 1 a 7, de preferência de 1 a 4 átomos de carbono, por exemplo metila, etila, propila, isopropila, n-butila, i-butila, t-butila e similares.

O termo "alquinila inferior" indica um grupo de carbono de cadeia linear ou de cadeia ramificada contendo a partir de 2 a 7, de preferência de 2 a 4 átomos de carbono, e no qual pelo menos uma ligação é uma ligação tripla.

O termo "arila" indica um anel de carbono não saturado, por exemplo um grupo fenila, benzila ou naftila. Um grupo arila de preferência é fenila.

O termo "halogênio" indica cloro, iodo, flúor e bromo.

O termo "cicloalquila" indica um anel de alquila cíclico, tendo a partir de 3 até 7 átomos de carbono no anel, por exemplo ciclopropila, ciclo-pentila ou ciclohexila.

O termo "heterociclila" indica um anel de carbono saturado cíclico, tendo a partir de um até três heteroátomos, tais como N, O ou S, por exemplo, os anéis seguintes: morfolina, tiomorfolina, piperazina, tetraidropirano, piperidina, pirrolidina ou tetraidrofurano.

O termo "heteroarila" indica um anel aromático de 5 ou 6 elementos contendo a partir de um até três heteroátomos, tais como N, O ou S. Os exemplos de tais anéis de heteroarila aromáticos são a isoxazol, furano, piridina, tiofeno, imidazol, oxazol ou pirazina.

O termo "sais ácidos de adição farmacologicamente aceitáveis" engloba os sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos tais como o ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido

tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e similares.

A título de exemplo, os compostos de preferência têm uma atividade de ligação (hKi) mais baixa do que 0,01  $\mu$ M e são seletivos com relação às subunidades GABA A  $\alpha$ 5 e são relativamente isentos de atividade nos sítios de ligação com o receptor em GABA A  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 e  $\alpha$ 3.

Os compostos de preferência da fórmula I são aqueles nos quais R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são como descritos acima, R<sup>4</sup> é hidrogênio e R<sup>5</sup> é alquila inferior, por exemplo, os compostos que se seguem: prop-2-inilamida de ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico, prop-2-inilamida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazola-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico ou prop-2-inilamida de ácido 3-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazola-4-carbonil]-1-fenil-1H-indol-6-carboxílico.

Além desses, são preferidos os compostos, nos quais R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são como descritos acima, R<sup>4</sup> é hidrogênio e R<sup>5</sup> é (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquila, por exemplo, os compostos que se seguem:

ciclopropilmetil-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazola-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico,

ciclopropilmetil-amida de ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazola-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico,

ciclopropilamida de ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazola-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico,

ciclobutilamida de ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazola-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico,

ciclopentilamida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazola-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico,

ciclopropilamida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazola-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico ou

ciclobutilamida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazola-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico.

São ainda preferidos aqueles compostos, nos quais R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são como descritos acima, R<sup>4</sup> é hidrogênio e R<sup>5</sup> é (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> heteroarila, por exemplo, os compostos que se seguem:

[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida de ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazola-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico,

(piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazola-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico,

5 (furan-2-ilmetil)-amida de ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazola-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico,

[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazola-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico,

10 (piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazola-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico,

(furan-2-ilmetil)-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazola-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico,

(piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazola-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico ou

15 (piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazola-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico.

Além desses são também preferidos, os compostos nos quais R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são como descritos acima, R<sup>4</sup> é hidrogênio e R<sup>5</sup> é (CH<sub>2</sub>)- heterociclila, por exemplo, os compostos que se seguem:

20 (2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico,

(tetraidro-piran-4-il)-amida de ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico,

25 (2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico,

(3-morfolin-4-il-propil)-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico,

(tetraidro-piran-4-il)-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico ou

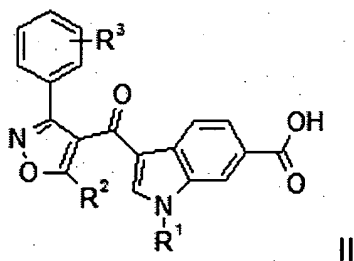
30 (tetraidro-piran-4-il)-amida de ácido 3-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-fenil-1H-indol-6-carboxílico.

Também são preferidos aqueles compostos nos quais R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e

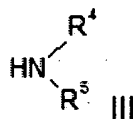
$R^3$  são como descritos acima,  $R^4$  é hidrogênio e  $R^5$  é  $(CH_2)_n -OH$ , por exemplo, o composto que se segue:

(2-hidroxi-etil)-amida de ácido 3-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico.

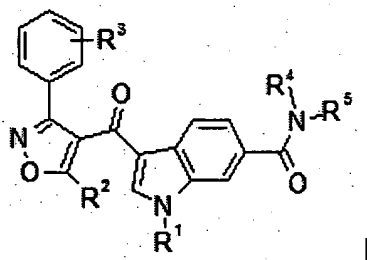
- 5 Os presentes compostos da fórmula I e os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos podem ser preparados através de métodos conhecidos na técnica, por exemplo, através de processos descritos abaixo, cujos processos compreende reagindo um composto da fórmula



com uma amina da fórmula

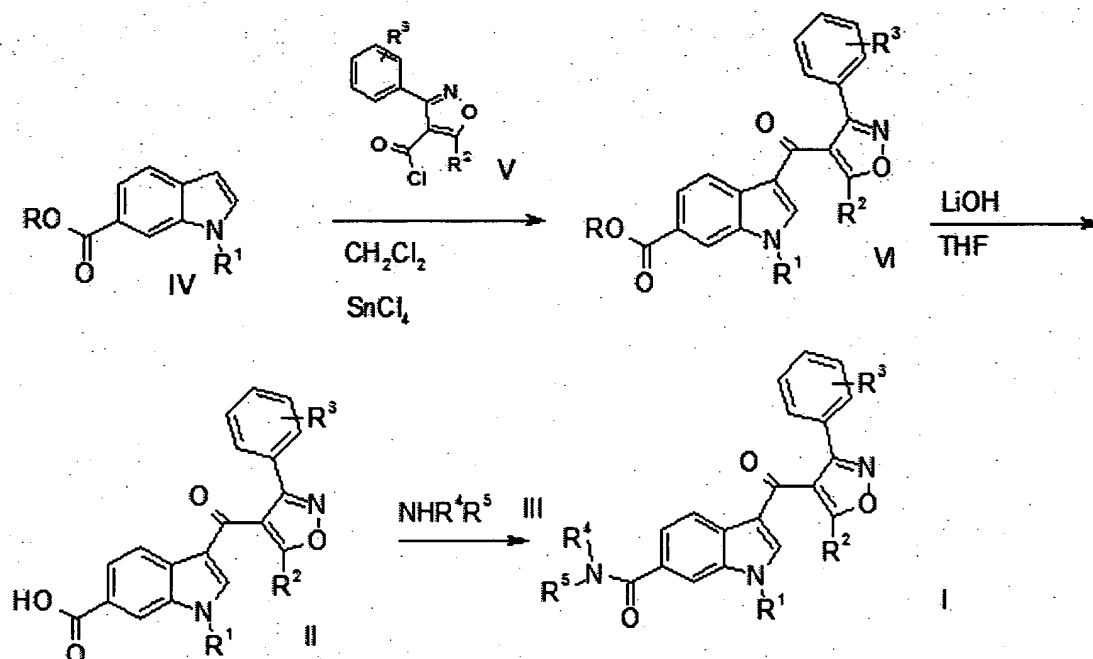


- 10 na presença de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil carbodiimida, 1-hidroxi benzotriazol e  $Et_3N$  para dar um composto da fórmula



na qual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são como descritos acima, e se desejado, convertendo um composto da fórmula I em um sal farmacologicamente aceitável.

- 15 O esquema I que se segue descreve o processo para a preparação dos compostos da fórmula I em mais detalhe. Os materiais de partida das fórmulas III, IV e V são compostos conhecidos ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos na técnica.

Esquema 1

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^5$  são como descritos acima e R é alquila inferior.

De acordo com o esquema 1, os compostos da fórmula I podem ser preparados da maneira que se segue:

- 5                    A uma solução agitada de um indol-6-carboxilato (comercialmente disponível) da fórmula IV em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sob argônio a  $0^\circ\text{C}$  é adicionado  $\text{SnCl}_4$  em uma porção. A mistura é agitada durante cerca de 40 minutos em temperatura ambiente em seguida um composto correspondente da fórmula V (preparado a partir do ácido correspondente de acordo com o J. Agric. Food Chem. 1995, 43, 219-228.) é adicionado a  $0^\circ\text{C}$  seguido pela adição de nitrometano em uma porção. A mistura é agitada durante cerca de 15 minutos a  $0^\circ\text{C}$ .

- 15                    À solução do metil éster do ácido carboxílico obtido da fórmula VI em  $\text{THF}$  e  $\text{H}_2\text{O}$ , é adicionado  $\text{LiOH}$   $\text{H}_2\text{O}$  em uma porção. A mistura de reação é aquecida sob refluxo durante cerca de 16 horas para ser obtido o ácido carboxílico correspondente da fórmula II. Uma solução de um composto da fórmula II, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil carbodiimida, 1-hidroxi benzotriazol,  $\text{Et}_3\text{N}$  e uma amina da fórmula III em  $\text{DMF}$  é reagida na temperatura ambiente de um dia para o outro para ser obtido um composto da fórmula I.

- 20                    Como mencionado mais cedo, os compostos da fórmula I e os

sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos possuem propriedades farmacológicas valiosas. Foi descoberto que os compostos da presente invenção são ligantes para os receptores GABA A que contém a subunidade  $\alpha 5$  e são por esse motivo úteis para a terapia na qual é exigida o aumento da cognição.

Os compostos foram investigados de acordo com o teste dado a seguir aqui, neste pedido de patente.

#### Preparação da membrana e análise de ligação

A afinidade dos compostos nos subtipos do receptor GABA A foi medida através de competição com relação à [3H] flumazenila (85 Ci/mmol; Roche) se ligando a células HRK293 expressando receptores de rato (transfectados de forma estável) ou humano (transfectados de forma transitória) da composição  $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ ,  $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ ,  $\alpha 1\beta 3\gamma 2$  e  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ .

Os péletes de células foram suspensos e, tampão Krebs-tris (4,8 mM KCl, 1,2 mM  $\text{CaCl}_2$ , 1,2 mM  $\text{MgCl}_2$ , 120 mM NaCl, 15 mM Tris; pH 7,5; tampão de análise de ligação) homogeneizado por Polytron durante cerca de 20 segundos sobre gelo e centrifugado durante 60 minutos a 4°C (50000 g: Sorval, rotor: SM24 = 20000 rpm). Os péletes de células foram ressuspensos em tampão Krebs-tris e homogeneizados por Polytron durante cerca de 15 segundos sobre gelo. A proteína foi medida (Método Bradford, Bio-Rad) e alíquotas de 1 ml foram preparadas e armazenadas a -80°C.

As análises de ligação por radioligante foram executadas em um volume de 200  $\mu$ l (pratos de 96 cavidades) que continham 100  $\mu$ l de membranas de células, [3H] flumazenila em uma concentração de 1 nM para as subunidades  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ , e 0,5 nM para as subunidades  $\alpha 5$ , e o composto de teste na faixa de  $10^{-10}$  a  $10^{-6}$  M. A ligação não específica foi definida através de  $10^{-5}$  M de diazepam e representou tipicamente menos do que 5% das ligações totais. As análises foram incubadas até o equilíbrio durante 1 hora a 4°C e colhidas em unifiltros GF/C (Packard) através de filtração com a utilização de um colhedor Packard e lavando com tampão de lavagem gelado (50 mM Tris; pH 7,5). Depois da secagem, a radioatividade retida no filtro foi detectada através de contagem de cintilação líquida, os valores  $K_i$  foram cal-

culados com a utilização de Excel-Fit (Microsoft) e são a média de duas determinações.

- Os compostos dos exemplos que acompanham foram testados na análise acima descrita, e todos foram encontrados como possuindo um valor  $K_i$  com relação ao deslocamento de [3H] flumazenil a partir da subunidade  $\alpha_5$  com relação às subunidades  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e  $\alpha_3$ .

Exemplo Nº	$K_i[\mu\text{M}] \text{ h}\alpha_5$	Exemplo Nº	$K_i[\mu\text{M}] \text{ h}\alpha_5$
1	0,00645	15	0,00484
2	0,00545	16	0,00365
3	0,0029	17	0,0043
4	0,00265	18	0,00185
5	0,00395	20	0,00325
6	0,0033	21	0,005
7	0,0053	22	0,00975
8	0,003	23	0,00305
9	0,00435	24	0,00225
11	0,00545	25	0,00675
12	0,0026	49	0,0085
13	0,00565	50	0,0098
14	0,00455		

- Os compostos da fórmula 1 bem como os sais ácidos de adição farmacologicamente usáveis dos mesmos podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas por via oral, como por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções, emulsões ou suspensões. A administração pode, no entanto, também ser efetuada por via retal, como por exemplo, na forma de supositórios ou por via parenteral, como por exemplo, na forma de soluções para injeção.

Os compostos da fórmula 1 e os seus sais ácidos de adição farmacologicamente utilizáveis podem ser processados com excipiente farmacologicamente inertes, inorgânicos ou orgânicos para a produção de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e macia.

A lactose, amido de milho ou derivados dos mesmos, talco, ácido esteárico ou os sais do mesmo podem ser usados com tais excipientes, como por exemplo, para comprimidos, drágeas, e cápsulas de gelatina dura e macia. Os excipientes adequados para cápsulas de gelatina macia são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos ou líquidos, etc.

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

Os excipientes adequados para as soluções para injeção são, por exemplo, a água, álcoois, polióis, glicerol, óleos vegetais etc.

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

Além disso, as composições farmacêuticas podem conter conservantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes de umedecimento, emulsificadores, adoçantes, corantes, flavorizantes, sais para a variação da pressão osmótica, tampões, agentes de mascaramento ou antioxidantes. Eles também podem conter ainda outras substâncias terapêuticamente valiosas.

A dosagem pode variar dentro de limites amplos e será, por certo, ajustada às necessidades individuais de cada caso específico. Em geral, no caso da administração oral uma dosagem diária de 10 até 1000 mg por pessoa de um composto da fórmula geral 1 deve ser apropriada, embora o limite superior também possa ser excedido quando necessário.

Os exemplos que se seguem ilustram a presente invenção sem limitar a mesma. Todas as temperaturas são dadas em graus Celsius.

#### Exemplo A

São fabricados da maneira usual comprimidos com a composição que se segue:

	<u>mg/comprimido</u>
Substância ativa	5
Lactose	45
Amido de milho	15
5 Celulose microcristalina	34
Estearato de magnésio	1
Peso do comprimido	100

Exemplo B

São fabricadas cápsulas com a composição que se segue:

	<u>mg/cápsula</u>
10 Substância ativa	10
Lactose	155
Amido de milho	30
Talco	5
15 Peso do enchimento da cápsula	200

A substância ativa, a lactose e o amido de milho são primeiramente misturados em um misturador e em seguida em uma máquina de trituração. A mistura é retornada para o misturador, o talco é adicionado à mesma e totalmente misturado. A mistura é cheia por máquina no interior de cápsulas de gelatina dura.

Exemplo C

São fabricados supositórios da composição que se segue:

	<u>mg/ supositório</u>
Substância ativa	15
25 Massa para supositório	1285
Total	1300

A massa para supositórios é derretida em um recipiente de vidro ou de aço, misturada completamente e resfriada para 45°C. Sobre a mesma, a substância ativa finamente dividida em pó é adicionada à mesma e agitada até que ela tenha se dispersado completamente. A mistura é vertida no interior de moldes para supositório de tamanho adequado, deixada esfriar, em seguida os supositórios são removidos dos moldes e embalados individual-

mente em papel de cera ou folha de metal.

Os exemplos de 1 a 51 que se seguem são providos para a ilustração da invenção. Eles não devem ser considerados como limitando o âmbito da invenção, porém meramente como sendo representativos da mesma.

- 5 O exemplo 1 foi descrito em detalhe, os compostos restantes foram preparados de acordo.

Exemplo 1

Ciclopropilmetil-amida do ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico

- 10 a) Etapa 1:

Metil éster do ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico

- A uma solução agitada de 1,75 g (10 mmols) de indol-6-carboxilato de metila (comercialmente disponível) em 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco sob argônio a 0 °C foi adicionado 1,41 ml (12 mmols) de SnCl<sub>4</sub> em uma porção. Depois da remoção do banho de gelo, a mistura foi agitada durante 40 minutos em temperatura ambiente e em seguida 2,39 g (10 mmols) de cloreto do ácido f 3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (Preparado a partir do ácido correspondente de acordo com: J. Agric. Food Chem. 1995, 43, 219-228.) em 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foram adicionados a 0 °C seguido pela adição de 15 ml de nitrometano em uma porção. A mistura foi agitada durante 15 minutos a 0 °C, depois do que foram adicionados 50 ml de água gelada para extinguir a reação. A fase orgânica foi separada e a solução aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ( 20 ml). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (30 ml), secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>e evaporados para dar 3,5 g do produto em bruto (pureza ~ 30%, LCMS) como um semi-sólido marrom. O produto em bruto foi ainda lavado com acetato de etila para dar 0,85 g do composto do título em um rendimento de 23% como um pó amarelo claro. (m/e): 379,2 (MH<sup>+</sup>; 100%).

- 30 b) Etapa 2:

Ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 1)

A uma solução de 0,7 g (1,85 mmol) de metil éster do ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico em 12 ml de THF e 6 ml de H<sub>2</sub>O, foi adicionado 0,39 g (9,25 mmols) de LiOH·H<sub>2</sub>O em uma porção. A mistura de reação foi aquecida sob refluxo durante 16 h. Depois da evaporação a mistura foi extraída com Et<sub>2</sub>O (10 ml), e acidificada para o pH = 2 - 3 com HCl a 2 N. O sólido resultante foi removido por filtração, lavado com água e secado para dar 0,65 g do composto do título (intermediário 1) em 97% de rendimento como um sólido branco. (m/e): 365,1 (MH<sup>+</sup>; 100%).

10 c) Etapa 3:

Ciclopropilmetil-amida do ácido -[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6- carboxílico

Uma solução de 62 mg (0,17 mmol) de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6- carboxílico, 41 mg (0,21 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil carbodiímida, 23 mg (0,17 mmol) de 1-hidroxi benzotriazol, 59 µL (0,43 mmol) de Et<sub>3</sub>N e 0,26 mmol de ciclopropilamina em DMF (1 ml) foi reagida em temperatura ambiente de um dia para o outro. Depois de evaporação a mistura foi submetida à purificação por HPLC de preparação em fase revertida eluindo com um gradiente de acetonitrila / água (0,05% NEt<sub>3</sub>) para dar 51 mg do composto do título em 72% de rendimento como um sólido branco. (m/e): 418,1 (MH<sup>+</sup>; 100%).

Intermediário 2

Ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6- carboxílico

a) Etapa 1:

25 Metil éster do ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6- carboxílico

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa 1) o composto do título foi obtido a partir do indol-6-carboxilato de metila (comercialmente disponível) e do cloreto de 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carbonila (comercialmente disponível) em 20% de rendimento como um sólido amarelo claro. (m/e): 361,2 (MH<sup>+</sup>; 100%).

**b) Etapa 2:****Ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6- carboxílico**

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa 2) o composto do título (**intermediário 2**) foi obtido a partir do metil éster do ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6- carboxílico através da saponificação com  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  em 95% de rendimento como um sólido branco. (m/e): 347,1 ( $\text{MH}^+$ ; 100%).

**Intermediário 3****Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6- carboxílico****10 a) Etapa 1:****Metil éster do ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6- carboxílico**

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa 1) o composto do título foi preparado a partir de metil éster do ácido 1H-indol-6- carboxílico (comercialmente disponível) e do ácido 3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (WO2001029015A2) que foi obtido em 21% de rendimento como um sólido amarelo claro. (m/e): 379,1 ( $\text{MH}^+$ ; 100%).

**b) Etapa 2:****20 Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6- carboxílico**

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa 2) o composto do título (**intermediário 3**) foi preparado a partir do metil éster do ácido 3-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6- carboxílico através de saponificação com  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  que foi obtido em 88% de rendimento como um sólido amarelo claro. (m/e): 365,0 ( $\text{MH}^+$ ; 100%).

**Intermediário 4****Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6- carboxílico****30 a) Etapa 1:****Etil éster do ácido 5-Isopropil-3-(3-flúor-fenil)-isoxazol-4- carboxílico**

A uma solução agitada de 3,39 g (53 mmols) de NaOEt em 30

ml de EtOH, a 0 (C, foram adicionados gota a gota 8,56 ml (53 mmols) de isobutiril acetato de etila (comercialmente disponível) em 10 ml de EtOH. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 40 minutos, e em seguida 8,68 g (0,05 mol) de uma solução de 3-flúor-benzaldeído-cloro-oxima (Preparada de acordo com: J. Agric. Food Chem. 1995, 43, 219-228.) em 30 ml de EtOH foram adicionados gota a gota em um banho de gelo e a suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi em seguida evaporada e o resíduo dividido em partes iguais em 200 ml de acetato de etila e 100 ml de H<sub>2</sub>O. A fase aquosa foi em seguida separada e extraída com acetato de etila (2 ( 60 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (100 ml), secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporados para dar 15 g do produto em bruto (pureza ~ 30%) como um xarope amarelo. O produto em bruto foi usado na hidrólise subsequente sem purificação.

#### 15 Ácido 5-Isopropil-3-(3-flúor-fenil)-isoxazol-4- carboxílico

Uma mistura de 15 g etil éster do ácido 5-isopropil-3-(3-flúor-fenil)-isoxazol-4- carboxílico em bruto e 10,08 g (240 mmols) de LiOH·H<sub>2</sub>O em 75 ml THF, 50 ml de água, foi aquecida sob refluxo durante 15 h. A mistura foi concentrada, acidificada e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram secados com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporados para um rendimento de 4,1 g (33% em duas Etapas) do composto do título como um sólido amarelo claro. (m/e): 250,1 (MH<sup>+</sup>; 100%).

#### b) Etapa 2:

25 Metil éster do ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6- carboxílico

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa 1) o composto do título foi preparado a partir do metil éster do ácido 1H-indol-6- carboxílico (comercialmente disponível) e do ácido 3-(3-flúor-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4- carboxílico que foi obtido em 17% de rendimento como um sólido amarelo. (m/e): 407,1 (MH<sup>+</sup>; 100%).

#### c) Etapa 3:

Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6- carboxí-

lico

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa 2) o composto do título (**intermediário 4**) foi preparado a partir de metil éster do ácido 3-[3-(3-flúor-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6- carboxílico através de saponificação com LiOH·H<sub>2</sub>O, o qual foi obtido em 75% de rendimento as a sólido amarelo claro. (m/e): 393,1 (MH<sup>+</sup>; 100%).

Intermediário 5

Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6- carboxílico

a) Etapa 1:

Metil éster do ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6- carboxílico

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa 1) o composto do título foi preparado a partir de metil éster do ácido N-metilindol-6- carboxílico (comercialmente disponível) e do ácido 3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4- carboxílico (WO2001029015A2), que foi obtido em 40% de rendimento como um pó marrom. (m/e): 393,0 (MH<sup>+</sup>; 100%).

b) Etapa 2:

Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6- carboxílico

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa 2) o composto do título (**intermediário 5**) foi preparado a partir de metil éster do ácido 3-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6- carboxílico através de saponificação com LiOH·H<sub>2</sub>O, o qual foi obtido em 92% de rendimento como um pó vermelho. (m/e): 379,1 (MH<sup>+</sup>; 100%).

Intermediário 6

Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-fenil-1H-indol-6- carboxílico

a) Etapa 1:

Metil éster do ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-fenil-1H-indol-6- carboxílico

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa 1) o composto do título foi preparado a partir do metil éster do ácido 1-fenil-1H-indol-6- carboxílico (WO2003004027A1) e do ácido 3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4- carboxílico (WO2001029015A2), o qual foi obtido em 45% de rendimento como um pó amarelo claro. (m/e): 455,1 (MH<sup>+</sup>; 100%).

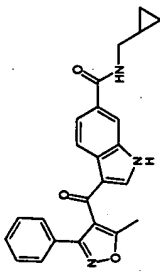
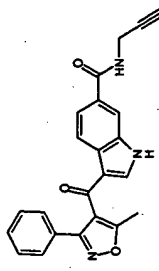
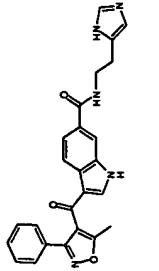
b) Etapa 2:

10 Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-fenil-1H-indol-6- carboxílico

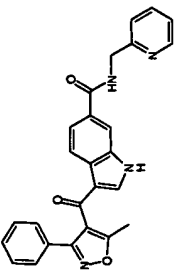
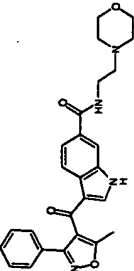
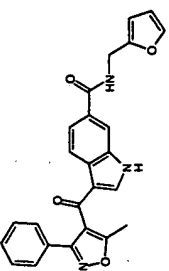
De acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 1 (Etapa 2) o composto do título (**intermediário 6**) foi preparado a partir de metil éster do ácido 3-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-fenil-1H-indol-6- carboxílico que foi obtido em 93% de rendimento como um sólido amarelo claro. (m/e): 441,0 (MH<sup>+</sup>; 100%).

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 1 outros derivados da amida do ácido aril-isoxazol-4-carbonil-indol-carboxílico foram sintetizados a partir dos respectivos intermediários mencionados na Tabela 1. Os compostos foram compilados na Tabela 1 e compreendem do Exemplo 2 até o Exemplo 51.

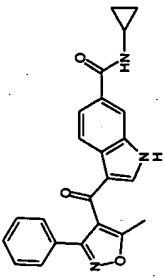
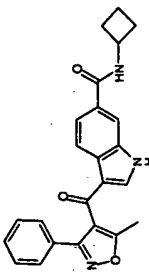
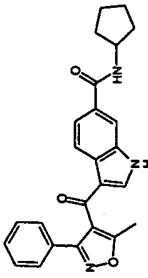
Tabela 1:

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
2		399,448	ciclopropil metil-amida de ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-ácido carboxílico (intermediário 1) e ciclopropil metil-amina (comercialmente disponível)	0,00545	400,3
3		383,405	prop-2-inil amida de ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 1) e prop-2-inil-amina (comercialmente disponível)	0,0029	384,3
4		439,473	[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida de ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 1) e 2-(1H-imidazol-4-il)-etil-amina (comercialmente disponível)	0,00265	440,3

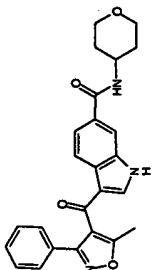
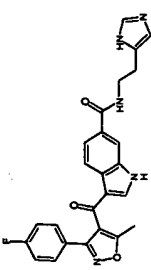
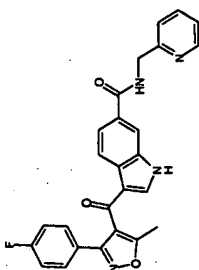
Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
5		436,469	(piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 1) e piridin-2-ilmetil-amina (comercialmente disponível)	0,00395	437,3
6		458,515	(2-morfolin-4-il-etil)- amida de ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 1) e 2-morfolin-4-il-etil-amina (comercialmente disponível)	0,0033	459,3
7		425,442	(furan-2-ilmetil)- amida de ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 1) e furan-2-ilmetil)-amina (comercialmente disponível)	0,0053	426,2

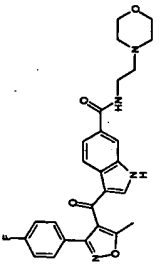
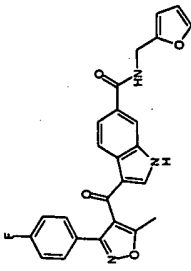
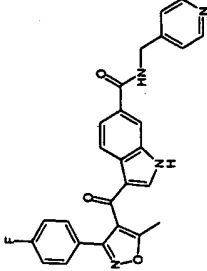
## Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
8		385,421	ciclopropil amida de ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 1) e ciclopropilamina (comercialmente disponível)	0,003	386,2
9		399,448	ciclobutil amida de ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 1) e ciclobutilamina (comercialmente disponível)	0,00435	400,2
10		413,475	ciclopentil amida de ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 1) e ciclopentilamina (comercialmente disponível)	0,0137	414,3

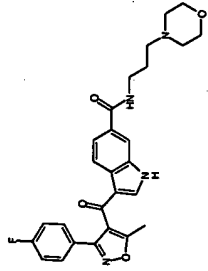
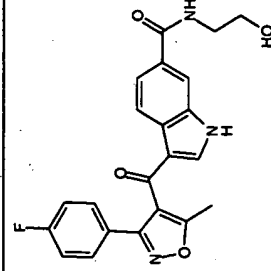
## Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
11		429,474	(tetraidro-piran-4-il)-amida de ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 1) e tetraidropiran-4-il-amina (comercialmente disponível)	0,00545	430,2
12		457,463	[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida de ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 2) e 2-(1H-imidazol-4-il)-etil- amina	0,0026	458,0
13		454,459	(piridin-2-ilmetil)- amida de ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 2) e piridin-2-ilmetil-amina (comercialmente disponível)	0,00565	455,1

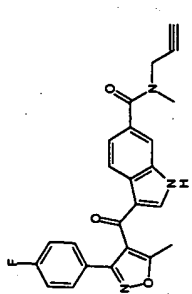
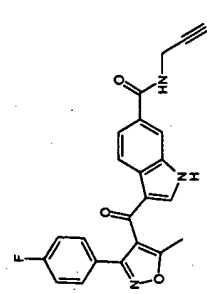
Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
14		476,505	(2-morfolin-4-il-etil)- amida de ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 2) e 2-morfolin-4-il-etil-amina (comercialmente disponível)	0,00455	477,1
15		443,432	(furan-2-ilmetil)- amida de ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 2) e furan-2-ilmetil-amina (comercialmente disponível)	0,00485	444,0
16		454,459	(piridin-4-ilmetil)- amida de ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 2) e piridin-4-ilmetil-amina	0,00365	455,0

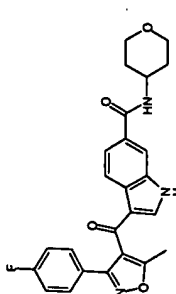
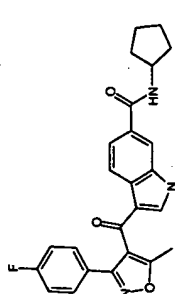
Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
17		490,532	(3-morfolin-4-il-propil)- amida de ácido 3-[3-(4- Flúor-fenil)-5-metil- isoxazol-4-carbonil]-1H- indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)- 5-metil-isoxazol-4- carbonil]-1H-indol-6- carboxílico (intermediário 2) e 3-morfolin-4-il-propil- amina (comercialmente disponível)	0,0043	491,1
18		407,399	(2-hidroxi-etil)- amida de ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5- metil-isoxazol-4-carbonil]- 1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)- 5-metil-isoxazol-4- carbonil]-1H-indol-6- carboxílico (intermediário 2) e 2-hidroxi-etil- amina (comercialmente disponi- vel)	0,00185	408,0

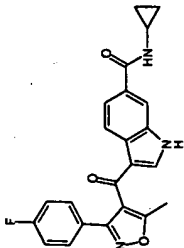
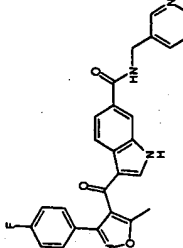
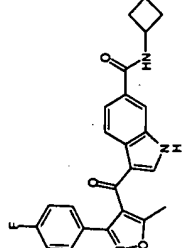
## Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
19		415,422	metil-prop-2-inil- amida de ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 2) e metil-prop-2-inil-amina (comercialmente disponível)	0,0606	416,0
20		401,395	prop-2-inil amida de ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 2) e prop-2-inil-amina (comercialmente disponível)	0,00325	402,1

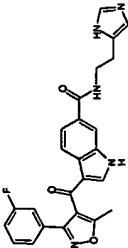
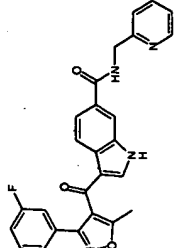
Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
21		447,464	(tetraidro-piran-4-il)- amida de ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 2) e tetraidro-piran-4-il-amina (comercialmente disponível)	0,005	448,0
22		431,465	ciclopentil amida de ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 2) e ciclopentil-amina (comercialmente disponível)	0,00975	432,1

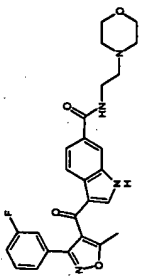
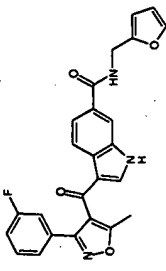
## Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
23		403,411	ciclopropil amida de ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 2) e ciclopropil- amina (comercialmente disponível)	0,00305	404,1
24		454,459	(piridin-3-ilmetil)- amida de ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 2) e piridin-3-ilmetil-amina (comercialmente disponível)	0,00225	455,1
25		417,438	ciclobutil amida de ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 2) e ciclobutil- amina (comercialmente disponível)	0,00675	418,1

## Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
26		457,463	[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]- amida de ácido 3-[3-(3- Flúor-fenil)-5-metil- isoxazol-4-carbonil]-1H- indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)- 5-metil-isoxazol-4- carbonil]-1-metil-1H-indol- 6-carboxílico (intermediário 3) e 2-(1H-imidazol-4-il)-etil- amina (comercialmente disponível)	0,02355	458,2
27		454,459	(piridin-2-ilmetil)- amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5- metil-isoxazol-4-carbonil]- 1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)- 5-metil-isoxazol-4- carbonil]-1-metil-1H-indol- 6-carboxílico (intermediário 3) e piridin-2-ilmetil- amina (comercialmente disponível)	0,0394	455,1

Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
28		476,505	(2-morfolin-4-il-etil)- amida de ácido 3-[3-(3-Fióor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Fióor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 3) e 2-morfolin-4-il-etil-amina (comercialmente disponível)	0,02275	477,2
29		443,432	(furan-2-ilmetil)- amida de ácido 3-[3-(3-Fióor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Fióor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 3) e furan-2-ilmetil-amina (comercialmente disponível)	0,0621	444,1

Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
30		417,438	ciclopropil metil-amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 3) e ciclopropil metil-amina (comercialmente disponível)	0,0537	418,1
31		401,395	prop-2-inil amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 3) e prop-2-inil-amina (comercialmente disponível)	0,0319	402,1

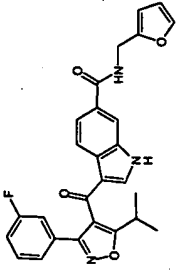
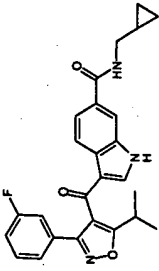
Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
32		447,464	(tetraidro-pirano-4-il)- amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 3) e tetraidro-pirano-4-il-amina (comercialmente disponível)	0,0418	448,1
33		431,465	ciclopentil amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 3) e ciclopentil-amina (comercialmente disponível)	0,0953	432,1

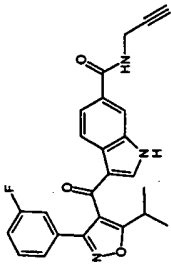
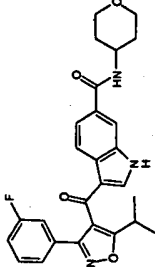
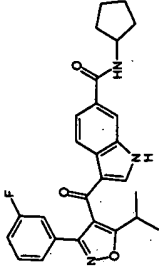
Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
34		417,438	ciclobutil amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 3) e ciclobutil-amina (comercialmente disponível)	0,05895	418,1
35		403,411	ciclopropil amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 3) e ciclopropil-amina (comercialmente disponível)	0,03805	404,1

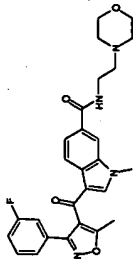
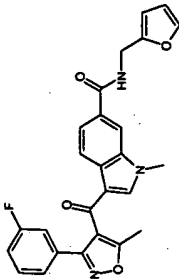
Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
36		471,486	(furan-2-ilmetil)- amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 4) e furan-2-ilmetil- amina (comercialmente disponível)	0,04535	472,0
37		445,492	ciclopropil metil-amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 4) e ciclopropil metil-amina (comercialmente disponível)	0,03935	446,1

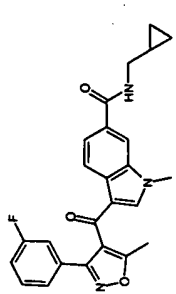
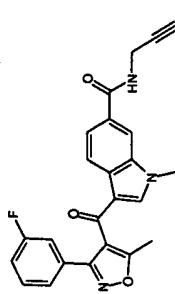
Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
38		429,449	prop-2-inil amida de ácido 3-[3-(3-Fluór-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Fluór-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carboxílico (intermediário 4) e prop-2-inil-amina (comercialmente disponível)	0,03135	430,0
39		475,517	(tetraidro-piran-4-il)-amida de ácido 3-[3-(3-Fluór-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Fluór-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carboxílico (intermediário 4) e tetraidro-piran-4-il-amina (comercialmente disponível)	0,03865	476,1
40		459,518	ciclopentil amida de ácido 3-[3-(3-Fluór-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Fluór-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carboxílico (intermediário 4) e ciclopentil-amina (comercialmente disponível)	0,0447	460,1

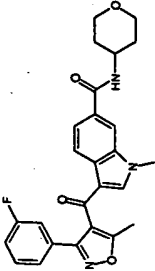
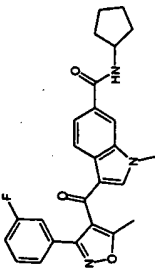
Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
41		490,532	(2-morfolin-4-il-etil)- amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 5) e 2-morfolin-4-il-etil-amina (comercialmente disponível)	0,0249	491,1
42		457,459	(furan-2-ilmetil)- amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 5) e furan-2-il metil-amina (comercialmente disponível)	0,07685	458,1

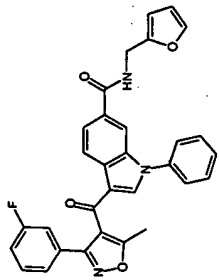
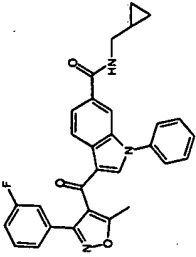
Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
43		431,465	ciclopropil metil-amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 5) e ciclopropilmetilamina (comercialmente disponível)	0,06665	432,1
44		415,422	prop-2-inil amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 5) e prop-2-inil-amina (comercialmente disponível)	0,0383	416,1

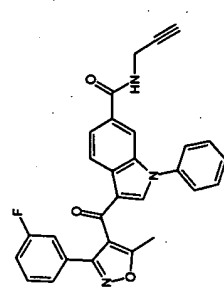
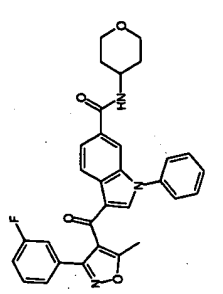
Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
45		461,491	(tetraidro-piran-4-il)-amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 5) e tetraidro-piran-4-il-amina (comercialmente disponível)	0,04905	462,2
46		445,492	ciclopentil amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 5) e ciclopentil-amina (comercialmente disponível)	0,1109	446,2

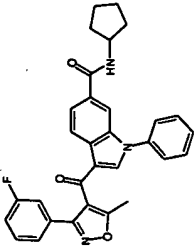
## Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
47		519,53	(furan-2-ilmetil)-amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-fenil-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-fenil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 6) e furan-2-ilmetil-amina (comercialmente disponível)	0,0253	520,1
48		493,536	ciclopropil metil-amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-fenil-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-fenil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 6) e ciclopropil metil-amina (comercialmente disponível)	0,0138	494,0

Continuação

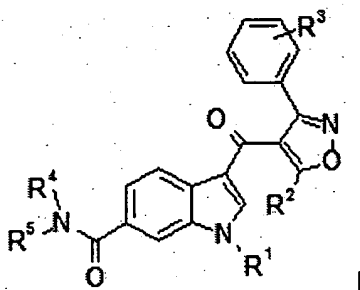
Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	Ki h[µM]	MW encontrado
49		477,493	prop-2-inil amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-fenil-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-fenil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 6) e prop-2-inil-amina (comercialmente disponível)	0,0085	478,0
50		523,561	(tetraidro-piran-4-il)-amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-fenil-1H-indol-6-carboxílico	Ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-fenil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 6) e tetraidro-piran-4-il-amina (comercialmente disponível)	0,0098	524,1

Continuação

Nº	Estrutura	PM	Nome sistemático	Materiais de partida	K <sub>i</sub> h[µM]	MW encontrado
51		507,562	ciclopentil amida de ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-fenil-1H-indol-6-carboxílico	ácido 3-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-fenil-1H-indol-6-carboxílico (intermediário 6) e ciclopentil- amina (comercialmente disponível)	0,04025	508,0

## REIVINDICAÇÕES

1. Derivados da amida do ácido aril-isoxazol-4-carbonil-indol-carboxílico, da fórmula



em que

- 5                    R<sup>1</sup> é hidrogênio, alquila inferior ou arila;  
                      R<sup>2</sup> é alquila inferior;  
                      R<sup>3</sup> é hidrogênio ou halogênio;  
                      R<sup>4</sup>/R<sup>5</sup> é independente um do outro hidrogênio, alquila inferior,  
                      alquinila inferior, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquila, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarila, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclila  
10                   ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH;  
                      n é 0, 1, 2 ou 3;

e o seus sais de adição ácidos farmacologicamente aceitáveis.

2. Compostos da fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, nos  
quais R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são como descritos na reivindicação 1, R<sup>4</sup> é hidrogênio e  
15                   R<sup>5</sup> é alquinila inferior.

3. Compostos da fórmula 1 de acordo com a reivindicação 2,  
cujos compostos são:

- prop-2-inilamida de ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-  
                      1H-indol-6-carboxílico,  
20                   prop-2-inilamida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-  
                      carbonil]-1H-indol-6-carboxílico ou  
                      prop-2-inilamida de ácido 3-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-  
                      carbonil]-1-fenil-1H-indol-6-carboxílico.

4. Compostos da fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, nos  
25                   quais R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são como descritos na reivindicação 1, R<sup>4</sup> é hidrogênio e  
                      R<sup>5</sup> é (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- cicloalquila.

5. Compostos da fórmula 1 de acordo com a reivindicação 4,

cujos compostos são:

ciclopropilmetil-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico,

5 ciclopropilmetil-amida de ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico,

ciclopropilamida de ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico,

ciclobutilamida de ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico,

10 ciclopentilamida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico,

ciclopropilamida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico ou

15 ciclobutilamida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico,

6. Compostos da fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, nos quais  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  são como descritos na reivindicação 1,  $R^4$  é hidrogênio e  $R^5$  é  $(CH_2)_n$ -heteroarila.

20 7. Compostos da fórmula 1 de acordo com a reivindicação 6, cujos compostos são:

[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida de ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico,

(piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico,

25 (furan-2-ilmetil)-amida de ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico,

[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico,

30 (piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico,

(furan-2-ilmetil)-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico,

(piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico ou

(piridin-3-ilmetil)-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico.

5 8. Compostos da fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, nos quais R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são como descritos na reivindicação 1, R<sup>4</sup> é hidrogênio e R<sup>5</sup> é (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- heterociclila.

9. Compostos da fórmula 1 de acordo com a reivindicação 8, cujos compostos são:

10 (2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico,

(tetraidro-piran-4-il)-amida de ácido 3-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-1H-indol-6-carboxílico,

15 (2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico,

(3-morfolin-4-il-propil)-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico,

(tetraidro-piran-4-il)-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico ou

20 (tetraidro-piran-4-il)-amida de ácido 3-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1-fenil-1H-indol-6-carboxílico.

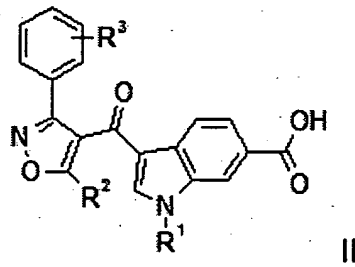
10. Compostos da fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, nos quais R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são como descritos na reivindicação 1, R<sup>4</sup> é hidrogênio e R<sup>5</sup> é (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- OH.

25 11. Compostos da fórmula 1 de acordo com a reivindicação 10, cujo composto é:

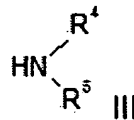
(2-hidroxi-etil)-amida de ácido 3-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carboxílico.

30 12. Processo para a preparação de compostos da fórmula 1 como definidos na reivindicação 1, cujo processo compreende:

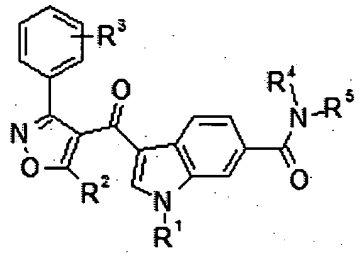
por em reação um composto da fórmula



com uma amina da fórmula



na presença de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil carbodiimida, 1-hidroxi benzotriazol e Et<sub>3</sub>N para dar um composto da fórmula



em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são como descritos na reivindicação 1, e se desejado, convertendo um composto da fórmula I em um sal farmacologicamente aceitável.

13. Composto da fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1, sempre que preparado através de um processo como definido na reivindicação 12, ou através de um método equivalente.

14. Medicamento que contenha um ou mais compostos da fórmula 1, de acordo com a reivindicação 1 e excipientes farmacologicamente aceitáveis.

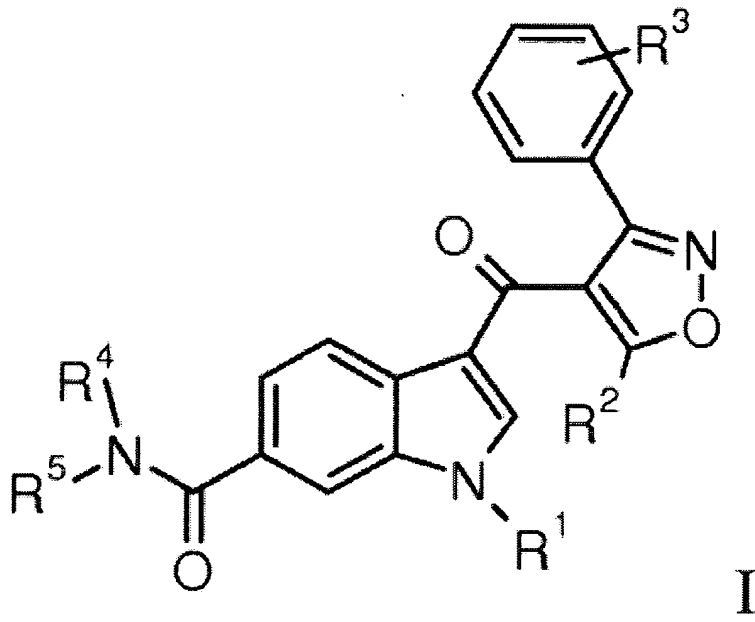
15. Medicamento de acordo com a reivindicação 14 para o tratamento de doenças relacionadas com a subunidade GABA A  $\alpha$ 5 selecionadas a partir de intensificador cognitivo ou distúrbios cognitivos.

16. Medicamento de acordo com a reivindicação 15 para o tratamento da doença de Alzheimer.

17. Uso de um composto da fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento de intensificador cognitivo ou distúrbios cognitivos.

18. Uso de um composto da fórmula 1 de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento da doença de Alzheimer.

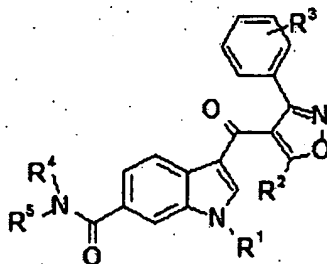
5 19. Invenção como descrita anteriormente aqui, neste pedido de patente.



## RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE ISOXAZOL".

A presente invenção refere-se aos derivados da amida do ácido aril-isoxazola-4-carbonil-indol carboxílico da fórmula (1),



- 5 na qual R<sup>1</sup> é hidrogênio, alquila inferior ou arila; R<sup>2</sup> é alquila inferior; R<sup>3</sup> é hidrogênio ou halogênio; R<sup>4</sup>/R<sup>5</sup> é independente um do outro hidrogênio, alquila inferior, alquinila inferior, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquila, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarila, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclila ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH; n é 0, 1, 2 ou 3; e com seus sais de adição de
- 10 classe de compostos exhibe uma elevada afinidade e seletividade com relação aos sítios de ligação do receptor GABA A α5 e pode ser útil como um incentivador cognitivo ou para o tratamento de distúrbios cognitivos, tais como a doença de Alzheimer.