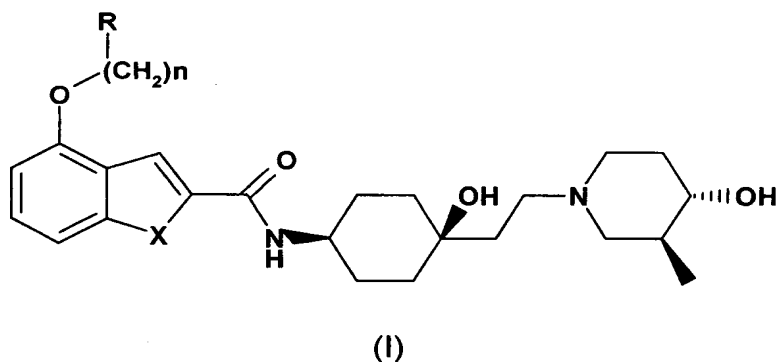


Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE CICLO-HEXIL AMIDA DO ÁCIDO ARIL CARBOXÍLICO"**.

A presente invenção refere-se a derivados de aminocarbonil bi-cíclicos que são antagonistas de receptor de quimiocina 2 (CCR-2) e receptor quimiocina 5 (CCR-5), e seu uso no tratamento de doenças e distúrbios que envolvem migração e ativação de monócitos e células-T, incluindo doenças inflamatórias.

Da mesma maneira, a invenção em um primeiro aspecto proporciona um composto de fórmula (I), ou sal ou éster de profármaco farmacêuticamente aceitável deste.



onde:

X é CH_2 ou NH ;

n é 1 ou 2;

R é selecionado de C_{3-18} cicloalquila, C_{3-18} heterocicloalquila, C_{3-18} heteroarila, C_{3-18} arila;

R opcionalmente tem fundido a si um grupo B selecionado de C_{3-8} cicloalquila, C_{3-8} heterocicloalquila, C_{3-8} arila e C_{3-8} heteroarila;

e R e B são, cada um independentemente, não-substituído ou substituído com R1 que define um ou mais grupos selecionados independentemente de halo, C_{1-7} alcóxi, oxo, C_{1-7} alquila, C_{1-7} alcóxi- C_{1-7} alcóxi, C_{2-7} alquenila, C_{2-7} alquenilóxi, amino, amino, carbonila, carbamoila, mono- ou di- C_{1-7} alquilamino, hidroxila, ciano, mercapto, C_{1-7} alcoxicarbonila, arila, heteroarila, carbóxi, sulfanila; sulfonila; R1 sendo ele próprio não-substituído ou substituído com um ou mais grupos selecionados de halo, hidroxila, ciano, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{2-7} alquenila, C_{2-7} alquenilóxi, amino, aminocarbonila, carbamoila,

mono- ou di- C_{1-7} alquilamino, hidroxila, ciano, mercapto, C_{1-7} alcóxicarbonila, arila, heteroarila, carbóxi.

Para evitar dúvidas, os termos listados abaixo são para serem entendidos tendo o seguinte significado por toda a presente descrição e reivindicações:

O termo "inferior", quando se refere aos radicais orgânicos ou compostos, significa um composto ou radical que pode ser ramificado ou não ramificado com até e incluindo 7 átomos de carbono.

Um grupo alquila inferior pode ser ramificado, não ramificado ou cíclico e contém de 1 a 7 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 4 átomos de carbono. Alquila inferior representa, por exemplo, metila, etila, propila, butila, isopropila, isobutila, butila terciária ou 2,2-dimetilpropila.

Um grupo alcóxi inferior pode ser ramificado ou não ramificado e contém de 1 a 7 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono. Alcóxi inferior representa, por exemplo: metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, isopropóxi, isobutóxi, ou butóxi terciário. Alcóxi inferior inclui cicloalquilóxi e cicloalquil-alcóxi inferior.

Um grupo alqueno inferior, alquenila ou alquenóxi é ramificado ou não ramificado e contém de 2 a 7 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 4 átomos de carbono e contém pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Alqueno inferior, alquenila inferior, ou alquenilóxi inferior representa, por exemplo, vinila, prop-1-enila, alila, butenila, isopropenila, ou isobutenila e os seus equivalentes óxi.

No presente pedido, substituintes contendo oxigênio, por exemplo, alcóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, carbonila, etc. abrangem seus homólogos contendo enxofre, por exemplo, tioalcóxi, tioalquenilóxi, tioalquinilóxi, tiocarbonila, sulfona, sulfóxido, etc.

Halo ou halogênio representa cloro, flúor, bromo ou iodo.

Arila representa arila carbocíclica, heteroarila ou biarila.

Arila carbocíclica é um hidrocarboneto cíclico aromático contendo de 6 a 18 átomos no anel. Ele pode ser monocíclico, bicíclico ou tricíclico, por exemplo, naftila, fenila ou fenila mono-, di- ou trissubstituído com um,

dois ou três substituintes.

Heteroarila é um hidrocarboneto monocíclico ou bicíclico aromático contendo de 5 a 18 átomos no anel um ou mais dos quais são heteroátomos selecionados de O, N ou S. Heteroarila pode ser mono-, bi- ou tricíclico. Preferivelmente existem um ou dois heteroátomos. Heteroarila representa, por exemplo, piridila, indolila, quinoxalinila, quinolinila, isoquinolinila, benzotienila, benzofuranila, benzopiranila, benzotiopiranila, furanila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, isoxazolila, triazolila, tetrazolila, pirazolila, imidazolila, tienila, tiazolila. Heteroarila também inclui tais radicais substituídos.

Cicloalquila representa um hidrocarboneto mono-, di ou tricíclico que pode ser saturado ou insaturado contendo de 3 a 18 átomos no anel, preferivelmente de 3 a 6 átomos no anel. Cicloalquila inclui sistemas de anéis com ponte e fundidos. Cicloalquila representa, por exemplo: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila. A cicloalquila pode estar opcionalmente substituída.

Heterocicloalquila representa um hidrocarboneto mono-, di- ou tricíclico que pode ser saturado ou insaturado e que contém um ou mais, preferivelmente de um a três heteroátomos selecionados de O, N ou S. Preferivelmente, ele contém entre três e 18 átomos no anel. O termo heterocicloalquila é pretendido também incluir grupos heterocicloalquila fundidos e com pontes como 3-hidróxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ila.

Ésteres de profármacos farmaceuticamente aceitáveis são derivados de éster que podem ser convertidos por solvólise ou sob condições fisiológicas no ácido carboxílico de fórmula (I). Tais ésteres são, por exemplo, ésteres alquílicos inferiores (como metil ou etil ésteres), carboxialquil ésteres inferiores como o éster carboximetílico, nitroxialquil ésteres inferiores (como o 4-nitroxibutil éster).

Com referência à fórmula (I), preferivelmente X é NH.

Preferivelmente n é 1.

R é preferivelmente selecionado de C₃₋₁₈ heteroarila não-substituída ou substituída opcionalmente tendo fundido à mesma um grupo B selecionado de C₃₋₈ cicloalquila, C₃₋₈ heterocicloalquila, C₃₋₈ arila e C₃₋₈

heteroarila;

R e B são, cada um, independentemente, não-substituído ou substituído com R1 como definido acima.

R é mais preferivelmente tiazolila, piridinila, benzofuranila, ou
5 4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuranila que é não-substituída ou substituída com R1 como definido acima.

R é ainda mais preferivelmente benzofuranila que é não-substituída ou substituída com R1 como definido acima.

Alternativamente, preferivelmente, R é C₃₋₁₈ heterocicloalquila
10 opcionalmente tendo fundido à mesma um grupo B selecionado de C₃₋₈ cicloalquila, C₃₋₈ heterocicloalquila, C₃₋₈ arila e C₃₋₈ heteroarila; R e B são, cada um, independentemente, não-substituído ou substituído com R1 como definido acima.

Ainda mais preferivelmente, R é tetra-hidrofuranila ou 2,3-di-
15 hidrobenzofuranila. Em cada caso, R é não-substituído ou substituído como definido acima.

Compostos preferidos de fórmula I são:

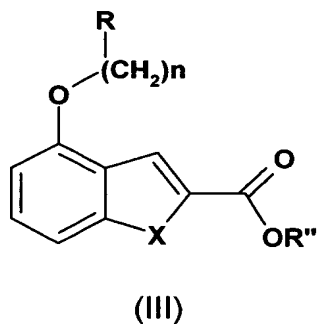
{4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il) etil]ciclo-hexil}amida
do ácido 4-ciclobutilmetóxi-1H-indol-2-carboxílico
20 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida
do ácido 4-(tetra-hidrofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
{4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida
do ácido 4-(furan-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
25 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida
do ácido 4-(2-cloro-tiazol-4-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
{4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil} amida
do ácido 4-(6-metoxipiridin-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
{4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil} amida do
ácido 4-(4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
30 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do
ácido 4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-
carboxílico

- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[(S)-1-(2,3-di-hidrobenzofuran-3-il)metóxi]-1H-indol-2-carboxílico
- 5 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-((R,S)-6-metóxi-2,3-di-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(4-metoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(4,6-difluorobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- 10 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(5-cloro-benzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(6-metoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(6-etoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- 15 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(6-ciclopropilmetoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[6-(2-etoxietóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico
- 20 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[6-((RS)-2-metóxi-1-metiletóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[6-(2-isopropoxietóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico
- 25 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[6-(3-metoxipropóxi) benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[6-(3-etoxipropóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-{6-[(S)-(tetra-hidrofuran-3-il)óxi]benzofuran-3-ilmetóxi}-1H-indol-2-carboxílico
- 30 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida

- do ácido 4-(6-fluorobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida
 do ácido 4-(7-metoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida
 5 do ácido 4-[2-(2-metóxi-fenil)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico
 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida
 do ácido 4-[2-(3-metóxi-fenil)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico
 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida
 do ácido 4-[2-(4-metóxi-fenil)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico
 10 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida
 do ácido 4-[2-(2-metoxipiridin-3-il)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico
 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida
 do ácido 4-[2-(6-metoxipiridin-3-il)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico
 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida
 15 do ácido 4-[2-(6-metoxibenzofuran-3-il)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico

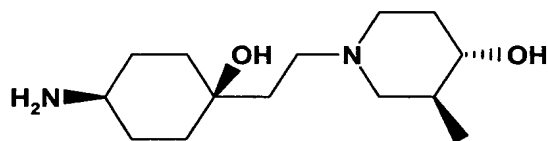
De acordo com um segundo aspecto da invenção é proporcionado um composto de fórmula (I) para uso como um composto farmacêutico para a prevenção, melhora ou tratamento de uma doença ou condição auto-imune ou inflamatória.

- 20 De acordo com um terceiro aspecto da invenção é proporcionado um processo para a preparação de um composto de fórmula (I) compreendendo a reação de um composto de fórmula (III):



em que

- 25 R'' é H ou um grupo C₁-C₇ alquila, com um composto de fórmula (IV)



(IV)

e recuperação do composto de fórmula (I), resultante, em uma forma livre ou de sal.

O processo da invenção é efetuado de maneira convencional.

5 O processo é uma reação de condensação entre ácido ou éster e amina. Ele é convenientemente efetuado através de reação do ácido com a amina na presença de agentes de acoplamento, por exemplo, TBTU/DIEA em um solvente tal como DMF, ou através de reação de éster com a amina na presença de um agente de acoplamento como HOBt/EDC.

10 O composto de fórmula (III) apropriado pode ser preparado como descrito abaixo de acordo com o esquema de reação 4, a partir de etil éster do ácido 4-hidróxi-1H-indol-2-carboxílico, que pode ele próprio ser preparado como esboçado no esquema 1.

15 O composto de fórmula (IV) pode ser preparado de acordo com esquemas 2 e 3 abaixo.

20 Os compostos da invenção podem ser recuperados da mistura de reação e purificados de maneira convencional. Isômeros, tais como enantiômeros, podem ser obtidos de maneira convencional, por exemplo, através da cristalização fracionada ou síntese assimétrica a partir dos materiais de partida, correspondentes, assimetricamente substituídos, por exemplo, opticamente ativos.

Os materiais de partida e intermediários tanto são conhecidos como podem ser preparados de acordo com processos conhecidos ou analogamente como descritos nos Exemplos.

25 De acordo com um quarto aspecto da invenção é proporcionado um composto obtenível através de qualquer um dos processos mencionados acima.

De acordo com um quinto aspecto da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I)

em associação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

De acordo com um sexto aspecto da invenção é proporcionado o uso de um composto de fórmula (I) na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença ou condição autoimune ou inflamatória.

5 De acordo com um sétimo aspecto da invenção é proporcionado um processo de inibição de receptores de quimiocina ou proteínas de macrófagos ou de redução de inflamação em um paciente em necessidade de tal tratamento, cujo processo compreende a administração ao dito paciente de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I).

10 De acordo com um oitavo aspecto da invenção é proporcionado um processo de tratamento de uma doença ou condição inflamatória ou autoimune, compreendendo administração ao dito paciente de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I).

15 Agentes da invenção podem ser preparados através dos processos descritos abaixo:

Seção Experimental

Abreviaturas:

	BOC:	terc-butiloxicarbonila
	Boc2O:	dicarbonato de di-terc-butila
20	BuLi:	lítio n-butila
	DCM:	diclorometano
	DEAD:	azadicarboxilato de dietila
	DIEA:	etildi-isopropil-amina
	DMAP:	dimetilpiridin-4-il-amina
25	DMF:	N,N-dimetilformamida
	DMSO:	sulfóxido de dimetila
	EDC:	cloridrato de (3-dimetilaminopropil)etilcarbodi-imida
	Éter:	etoxietano
	EtOH:	etanol
30	EtOAc:	etil éster do ácido acético
	HCl:	ácido clorídrico
	HOBT:	benzotriazol-1-ol

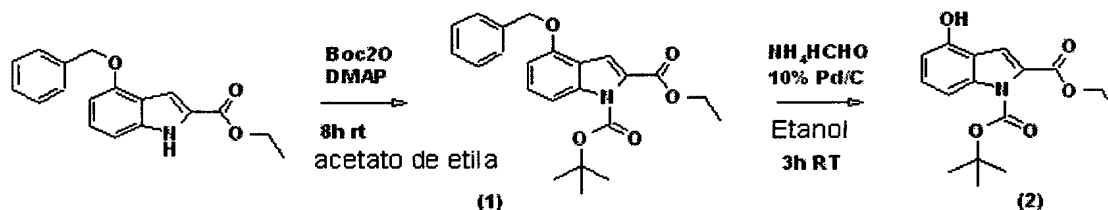
- LAH: hidreto de lítio alumínio
 MeOH: metanol
 NaOH: hidróxido de sódio
 NMP: 1-metilpirrolidin-2-ona
 5 Pd/C: paládio sobre carbono
 RT: temperatura ambiente
 TBTU: tetrafluorborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronium
 terc-buOH: 2-metilpropan-2-ol
 10 THF: tetra-hidrofurano
 TLC: cromatografia em camada fina

Espectros de ^1H RMN são registrados em um espectrômetro de RMN Varian Gemini em 400 MHz. Picos significantes são tabulados na ordem: multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; t, tripleto; q, quarteto; m, multipletto; br, amplo) e número de prótons. Espectros de massa de ionização por spray de elétrons (ESI) são registrados em um espectrômetro de massa Hewlett Packard 5989A. Os resultados de espectrometria de massa são reportados como a razão de massa sobre carga. Purificações de HPLC preparativa são realizadas em colunas XTerra TM RP18 de 19x150 mm, usando acetonitrila/água ou MeOH/água como sistemas eluentes. Todos os reagentes, materiais de partida e intermediários utilizados nestes exemplos são disponíveis de fontes comerciais ou são facilmente preparados através de processos conhecidos por aqueles versados na técnica.

Síntese do bloco de construção indol

25 O bloco de construção de indol 2 é preparado de acordo com o esquema de reação esboçado abaixo.

Esquema de Reação 1:



(1) Etapa A: 1-terc-butil éster 2-etil éster do ácido 4-benzilóxi-indol-2-dicarboxílico (1)

Etil éster do ácido 4-benzilóxi-1H-indol-2-carboxílico (50 g, 169 mmols) e dimetilaminopiridina (DMAP) são suspensos em 100 mL de acetato de etila. Uma solução de Boc_2O (36,9 g, 169 mmols) em acetato de etila é adicionada em gotas e a mistura é agitada por 5 horas em temperatura ambiente. A mistura é lavada sucessivamente com água e salmoura. A camada orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O sólido amarelo é usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

MS (ESI): 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 7,5 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,28 (q, 2H), 1,56 (s, 9H), 1,31 (t, 3H).

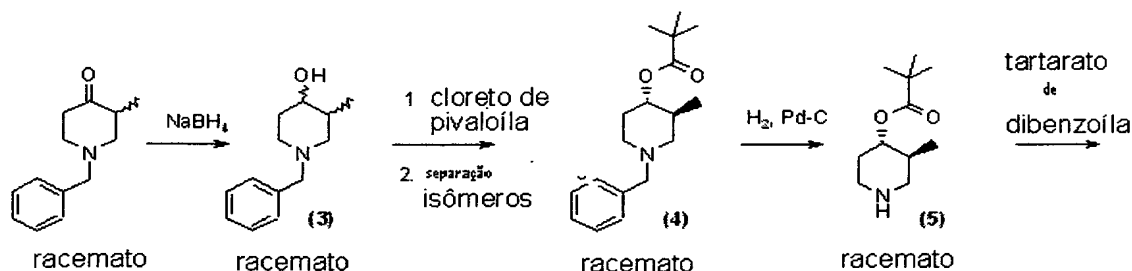
(2) Etapa B: 1-terc-butil éster 2-etil éster do ácido 4-hidróxi-indol-1,2-dicarboxílico (2)

Paládio sobre carbono 10% (1 g) é colocado sob uma atmosfera de argônio em um frasco de fundo redondo e coberto com 50 mL de etanol. Uma solução de 1-terc-butil éster 2-etil éster do ácido (4-benzilóxi-indol-1,2-dicarboxílico (1) (35 g, 88,5 mmols) em 250 mL de etanol é adicionada, seguida por formiato de amônio (6,3 g, 97,4 mmols). A mistura é agitada por 30 minutos em temperatura ambiente (controle por TLC). Após término da reação, a mistura é filtrada e a evaporação rende um sólido branco, que é ainda purificado por recristalização a partir de dietil éter/hexanos.

MS (ESI): 208 $[\text{M}]^+$, ^1H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 10,2 (br, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,3 (q, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,3 (t, 3H).

Síntese dos blocos de construção de amina

Os blocos de construção de amina 6 e 14 são preparados de acordo com o esquema de reação esboçado abaixo.

Esquema de Reação 1:

Síntese de (3S,4S)-3-metil-piperidin-4-il éster do ácido 2,2-dimetil propiônico (6):

(1) Etapa A: (1-RS,3-RS)-1-benzil-3-metil-piperidin-4-ol (3)

- 1-benzil-3-metil-4-piperidona (25 g, 123 mmols) é dissolvida em
- 5 200 mL de metanol e agitada em temperatura ambiente. NaBH₄ (2,3 g, 61,5 mmols) é adicionado em pequenas porções durante 1 hora (reação exotérmica, 30°C). A solução amarela é agitada por mais 30 minutos em temperatura ambiente. Então a mistura é evaporada sob pressão reduzida, dissolvida em acetato de etila e lavada com água.
- 10 MS (ESI): 205 [M]⁺, ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) 7,15 – 7,3 (m, 5H), 4,5 and 4,3 (d, OH), 3,38 (s, 2H), 3,55 and 2,89 (m, 1H), 2,6 - 2,75 (m, 2H), 1,9 (dt, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,3 – 1,5 (m, 2H), 0,84 (d, 3H).

(2) Etapa B: (3RS,4RS)-1-benzil-3-metil-piperidin-4-il éster do ácido 2,2-dimetil propiônico (4)

- (1-RS,3-RS)-1-benzil-3-metilpiperidin-4-ol (3) (24,9 g, 121 mmols) é dissolvido em 500 mL de THF seco. Trietilamina (25,4 mL, 182 mmols) é adicionada, seguida por lenta adição de cloreto de pivaloíla (21,9 g, 182 mmols). A mistura de reação é aquecida sob refluxo por toda noite (80°C). A mistura é filtrada e diluída com dietil éter. A camada orgânica é
- 20 lavada com solução aquosa a 1N de hidróxido de sódio e salmoura, seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto (mistura cis/trans) é purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, acetato de etila/hexanos 5:95) para obter o isômero trans puro.
- MS (ESI): 290 [M+H]⁺, ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) 7,28 (m, 5H), 4,75 (m, 1H),
- 25 3,42 (d, 2H), 2,5 (m, 2H), 1,9 – 2,2 (m, 3H), 1,7 (m, 2H), 1,15 (s, 9H), 0,78 (d, 3H).

(3) Etapa C: (3RS,4RS)-3-metilpiperidin-4-il éster do ácido 2,2-dimetil propiônico (5)

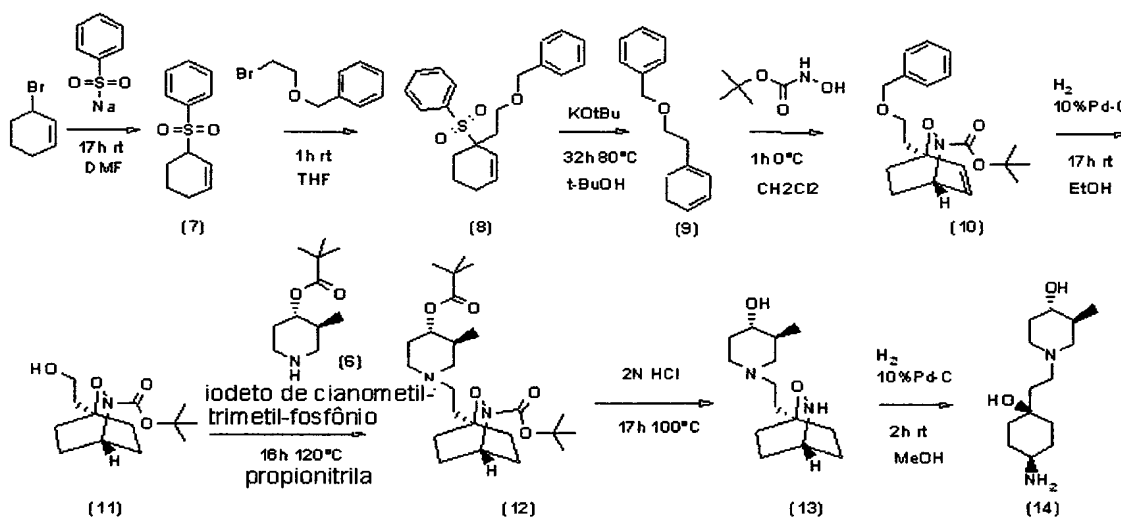
Hidróxido de paládio (20% sobre carbono, 1,5 g) é colocado em um frasco de fundo redondo sob uma atmosfera de argônio e coberto com metanol. Uma solução de (3RS,4RS)-1-benzil-3-metilpiperidin-4-il éster do ácido 2,2-dimetilpropiônico (4) (15 g, 51,8 mmols) em 300 mL de metanol é adicionada, seguida por uma solução 1,3M de HCl metanólico (62 mL, 78 mmols). Então a mistura é hidrogenada sob pressão normal por 20 h. A solução é filtrada através de celite e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em dietil éter e lavado com solução aquosa a 1N de hidróxido de sódio e salmoura. As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e evaporadas sob pressão reduzida.

MS (ESI): 200 $[M+H]^+$, 1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 4,32 (dt, 1H), 3,3 (br, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,45 (dt, 1H), 2,15 (dd, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,27 (m, 1H), 1,13 (s, 9H), 0,78 (d, 3H).

(4) Etapa D: (3S,4S)-3-metil-piperidin-4-il éster de (-)-dibenzoil tartarato do ácido 2,2-dimetil propiônico (6)

(3RS,4RS)-3-metilpiperidin-4-il éster do ácido 2,2-dimetilpropiônico (5) (9,6 g, 48 mmols) é dissolvido em 50 mL de acetato de etila. Uma solução de tartarato de (-)-dibenzoíla (8,6 g, 24 mmols) em acetato de etila é adicionada em gotas. O precipitado é filtrado e lavado com acetato de etila frio para render cristais incolores.

Esquema de Reação 3:



Síntese de (3S,4S)-1-[2-(cis-4-Amino-1-hidróxi-ciclo-hexil) etil]-3-metilpiperidin-4-ol (14):

(1) Etapa A: (cicloex-2-eno sulfonil)benzeno (7)

5 Bromo cicloexeno (35,9 mL, 310,5 mmols) é dissolvido em 1 L de DMF, resfriado para 0°C e após adição de sal de sódio do ácido benzenossulfínico (86,6 g, 527,8 mmols) a mistura é agitada por 17 horas em temperatura ambiente. Então a mistura é evaporada sob alto vácuo. O resíduo é diluído com éter, lavado com água, seco sobre sulfato de sódio e evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado por cromatografia rápida (acetato de etila/hexanos (1:9), 1 kg de sílica-gel).

MS (ESI): 223.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (CDCl_3): δ (ppm) 7,88 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,56 (dd, 2H), 6,1 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 1,4 – 2,0 (m, 6H).

(2) Etapa B: [2-(1-Benzenossulfonil-cicloex-2-enil)etoximetil]-benzeno (8)

15 Cicloex-2-enossulfonil-benzeno (7) (10 g, 45 mmols) é dissolvido em 450 mL de THF seco e resfriado para -20°C . Então BuLi 1,6 a M em hexano (30,9 mL, 49,5 mmols) é adicionado e agitado por 15 minutos. Após adição de benzil-2-bromo-etil éter (8,5 mL, 54 mmols) a mistura é agitada por uma hora a 0°C . Então a mistura é evaporada à secura. O resíduo é tratado com gelo/HCl a 1M e extraída duas vezes com éter. As camadas orgâ-

nicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e evaporadas sob pressão reduzida. O produto é usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

MS (ESI): 357,2 [M+H]⁺, ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) 7,85 (d, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,55 (dd, 2H), 7,25 – 7,35 (m, 5H), 6,15 (m, 1H), 5,65 (d, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,5 – 3,8 (m, 3H), 1,4 – 2,3 (m, 7H).

(3) Etapa C: (2-Cicloexa-1,3-dienil-etoximetil)-benzeno (9)

[2-(1-benzenossulfonilcicloex-2-yl)etoximetil]benzeno (8) (16 g, 44,9 mmols) é dissolvido em terc-butanol (450 mL) e após adição de terc-butóxido de potássio (11,1 g, 98,7 mmols) a mistura é agitada por 32 horas a 80°C. Então a mistura é vertida sobre gelo e extraída com pentano. A camada orgânica é separada, lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de sódio. O produto bruto é purificado por cromatografia rápida (acetato de etila/hexanos (1:9), sílica gel).

MS (ESI): 215 [M+H]⁺, ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) 7,2 – 7,4 (m, 5H), 5,84 (m, 1H), 5,65 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 2,32 (t, 2H), 2,0 – 2,3 (m, 4H).

(4) Etapa D: Terc-butil éster do ácido (1S,4S)-1-(2-benziloxietil)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-eno-3-carboxílico (10)

(2-cicloexa-1,3-dieniletoximetil)benzeno (9) (6 g, 28 mmols) é dissolvido em 280 mL de cloreto de metileno seco e resfriado para 0°C. Após adição de peneiras moleculares (6 g, UOP de Tipo 4A) e N-BOC hidroxilamina (5,6 g, 42 mmols) em pequenas porções, (meta)periodato de tetrapropilamônio (10,8 g, 28 mmols) é adicionado lentamente em pequenas porções e a mistura agitada por uma hora. Então a mistura é diluída com CH₂Cl₂ e resfriada para -10°C. Solução a 2M de Na₂S₂O₅ é lentamente adicionada (exotérmica!). A mistura é lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado por cromatografia rápida (acetato de etila/hexanos (1:9), sílica gel).

MS (ESI): 346 [M+H]⁺, ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) 7,3 (m, 5H), 6,53 (dd, 1H), 6,44 (dd, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,62 (m, 1H), 1,5 – 2,1 (m, 6H), 1,34 (s, 9H).

(5) Etapa E: Terc-butil éster do ácido 1-(2-hidróxi-etil)-2-oxa-3-aza biciclo [2.2.2]octano-3-carboxílico (11)

1 g de Pd-C é colocado em um frasco de fundo redondo sob uma atmosfera de argônio e coberto com etanol. Uma solução de éster terc-butílico do ácido (1S,4S)-1-(2-benziloxietil)-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-eno-3-carboxílico (10) (2 g, 5,8 mmols) em 58 mL de etanol é adicionada e a mistura é hidrogenada em temperatura ambiente por 6 horas. Então a mistura é filtrada sobre celite e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

10 MS (ESI): 258 [M+H]⁺, ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) 4,28 (t, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,49 (dt, 2H), 1,6 – 1,95 (m, 8H), 1,56 (t, 2H), 1,41 (s, 9H).

(6) Etapa F: Terc-butil éster do ácido 1-{2-[(3S,4S)-4-(2,2-dimetilpropionilóxi)-3-metil-piperidin-1-il]etil}-2-oxa-3-aza biciclo[2.2.2]octano-3-carboxílico (12)

15 Terc-butil éster do ácido (1S,4S)-1-(2-hidróxi etil)-2-oxa-3-aza biciclo[2.2.2] oct-5-eno-3-carboxílico (11) (620 mg, 2,41 mmols) é dissolvido em 24 mL de propionitrila e após adição de amina 6 (480 mg, 2,41 mmols), iodeto de cianometiltrimetilfosfônio (796 mg, 6 mmols) e di-isopropiletilamina (2 mL, 12 mmols), a mistura é agitada por 16 horas a 120°C. A mistura é então evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é diluído com acetato de etila, lavada com solução 10% de K₂CO₃ e NaCl, e seca sobre sulfato de sódio. O produto bruto é purificado por cromatografia rápida (acetato de etila/hexanos (9,5:0,5), sílica-gel).

20 MS (ESI): 258 [M+H]⁺, ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) 4,25 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,5 – 2,0 (m, 15H), 1,42 (s, 9H), 1,14 (s, 9H), 0,82 (d, 3H).

(7) Etapa G: Cloridrato de (3S,4S)-3-metil-1-[2-(2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-1-il)etil] piperidin-4-ol (13)

30 Terc-butil éster do ácido (1S,4S)-1-{2-[(3S,4S)-4-(2,2-dimetilpropionilóxi)-3-metilpiperidin-1-il]etil}-2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-eno-3-carboxílico (12) (880 mg, 2 mmols) é dissolvido em 20 mL de água e após adição de HCl aquoso concentrado (38%, 1,2 mL), a mistura é agitada

por 16 horas a 100°C. Então a mistura é evaporada à securo. O resíduo é tratado três vezes com metanol e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é diluído com acetato de etila, extraído com K₂CO₃ 2M, seco sobre sulfato de sódio e evaporado sob pressão reduzida. O produto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

MS (ESI): 255 [M+H]⁺, ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) 12,18 (s, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,3 – 3,4 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,6 – 1,9 (m, 8H), 0,9 (d, 3H).

(8) Etapa H: (3S,4S)-1-[2-(4-amino-1-hidróxi-ciclo-hexil) etil]-3-metilpiperidin-4-ol (14)

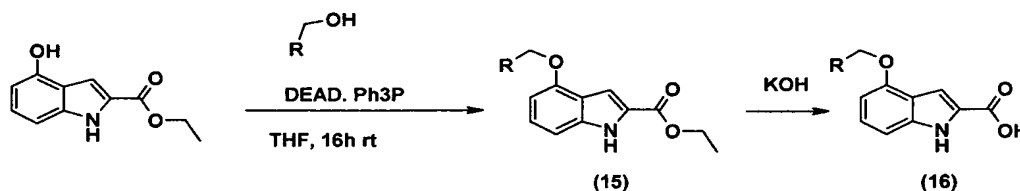
Pd-C a 10% (240 mg) é colocado em um frasco de fundo redondo sob atmosfera de argônio e coberto com metanol. Uma solução de (3S,4S)-3-metil-1-[2-(2-oxa-3-aza bicyclo[2.2.2]oct-1-il)etil]piperidin-4-ol (13) (584 mg, 2,3 mmols) em 20 mL de metanol é adicionada e a mistura é hidrogenada por duas horas em temperatura ambiente. Então a mistura é filtrada sobre celite e evaporada sob pressão reduzida. O produto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

MS (ESI): 257 [M+H]⁺, ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) 4,67 (br, 1H), 4,5 (d, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,52 (m, 6H), 1,42 (m, 3H), 1,32 (m, 4H), 1,3 (m, 2H), 0,86 (d, 3H).

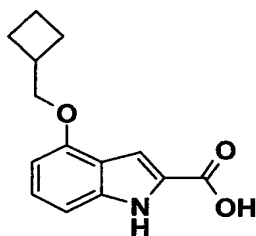
Síntese dos blocos de construção de alquilóxi indol

Os blocos de construção de alcóxi indol são preparados de acordo com a esquema de reação esboçado abaixo.

Esquema de Reação 4:



Síntese do Ácido 4-ciclobutilmetóxi-1H-indol-2-carboxílico (16a):



(1) Etapa A: Etil éster do ácido 4-ciclobutilmetóxi-1H-indol-2-carboxílico (15a)

DEAD (2,1 mL, 13,65 mmols) é lentamente adicionada a uma
 5 solução de etil éster do ácido 4-hidróxi-1H-indol-2-carboxílico (2 g, 9,75 mmols), trifenilfosfina (3,58 g, 13,65 mmols) e ciclobutilmetanol (1,25 mL, 12,26 mmols) em 20 mL de THF, de modo que a temperatura permaneça sempre abaixo de 30°C. Agitação é continuada por duas horas e o solvente é então evaporado. O resíduo bruto é purificado por cromatografia (cicloexa-
 10 no : EtOAc/95:5).

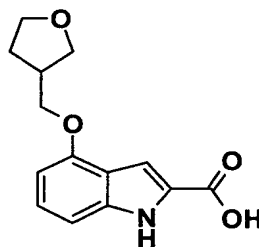
MS (ESI): 274.2 $[M+H]^+$, 1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 8,83 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,4 (q, 2H), 4,07 (d, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,42 (t, 3H).

(2) Etapa B: Ácido 4-ciclobutilmetóxi-1H-indol-2-carboxílico
 15 (16a)

O etil éster do ácido 4-ciclobutilmetóxi-1H-indol-2-carboxílico (15a) obtido acima é misturado com uma solução 2M de KOH em EtOH (16,9 mL, 33,8 mmols) e agitado por 24 horas. O solvente é então evaporado e o resíduo é particionado entre água e DCM. A camada de água é acidula-
 20 da com HCl e extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas obre sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporadas para renderem um pulverizado branco.

MS (ESI): 246.3 $[M+H]^+$, 1H RMN ($CDCl_3$): δ (ppm) 11,74 (br, s, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 4,05 (d, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,11
 25 (m, 2H), 1,93 (m, 4H).

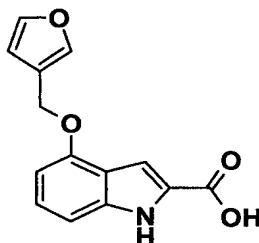
Síntese do ácido 4-(tetra-hiro furan-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16b):



Ácido 4-(tetra-hidrofurano-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16b) é sintetizado de modo análogo ao 16a de 4-(tetra-hidrofurano—3-il) metanol e etil éster do ácido 4-hidróxi-1H-indol-2-carboxílico.

- 5 MS (ESI): 260.1 $[M+H]^+$, 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 11,76 (br s, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,52 (d, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,73 (m, 1H).

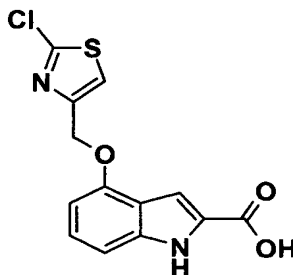
Síntese do Ácido 4-(furan-2-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16c):



- 10 Ácido 4-(furan-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16c) é sintetizado de modo análogo ao 16a de furan-3-il metanol e etil éster do ácido 4-hidróxi-1H-indol-2-carboxílico.

MS (ESI): 258,0 $[M+H]^+$, "flash" (DMSO- d_6): δ (ppm) 12,79 (br s, 1H), 11,71 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,62 (m, 2H), 5,07 (s, 2H).

- 15 Síntese do Ácido 4-(2-cloro-tiazol-4-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16d):

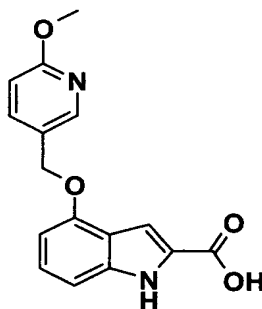


Ácido 4-(2-cloro-tiazol-4-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16d) é

sintetizado de modo análogo ao 16a de 4-(2-cloro-tiazol-4-il) metanol e etil éster do ácido 4-hidróxi-1H-indol-2-carboxílico.

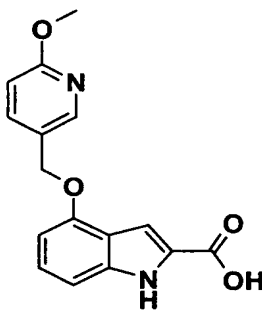
MS (ESI): 309, 311 $[M+H]^+$, ^1H -RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 12,9 (s, 1H), 11,8 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 5,25 (s, 2H).

Síntese do ácido 4-(6-metoxipiridin-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16e):



Ácido 4-(6-metoxipiridin-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16 e) é sintetizado de modo análogo ao a 16a de 4-(6-metóxi piridin-3-il) metanol e etil éster do ácido 4-hidróxi-1H-indol-2-carboxílico.

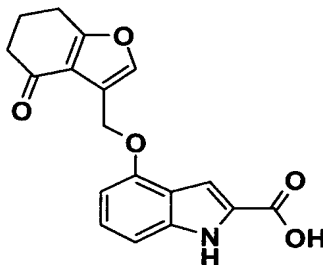
10 Síntese do ácido 4-(6-metoxipiridin-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16e):



Ácido 4-(6-metoxipiridin-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16e) é sintetizado análogo a 16a de 4-(6-metoxipiridin-3-il)metanol e etil éster do ácido 4-hidróxi-1H-indol-2-carboxílico.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 11,78 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

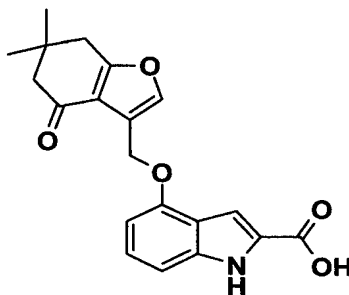
Síntese do Ácido 4-(4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16f):



4-(4-Oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16f) é sintetizado de modo análogo a 16a de 4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-ilmetanol e etil éster do ácido 4-hidróxi-1H-indol-2-carboxílico.

MS (ESI): 326 $[M+H]^+$, 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 11,78 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,3-3,9 (v br s, 1H), 2,91 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,11 (m, 2H).

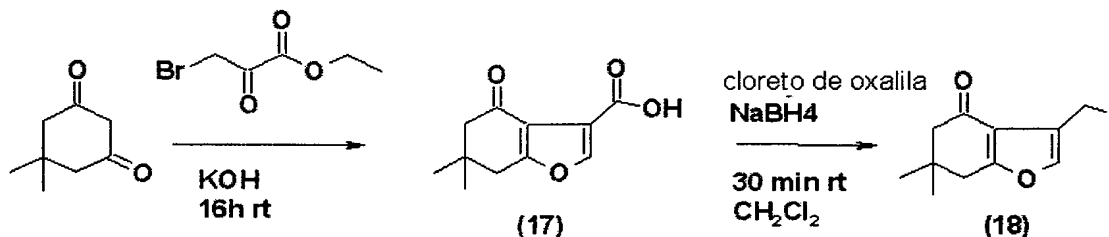
10 Síntese do Ácido 4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16g):



15 Ácido 4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16g) é sintetizado de modo análogo a 16a a partir de 4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-il)metanol 19 (vide síntese abaixo) e etil éster do ácido 4-hidróxi-1H-indol-2-carboxílico.

MS (ESI): 353 $[M]^+$, 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12,8 (br s, 1H), 11,7 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,2 (s, 2H), 2,8 (s, 2H), 2,36 (s, 2H), 1,06 (s, 6H).

Síntese de 4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-il metanol
(19):



(1) Etapa A: Ácido 6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-carboxílico (17)

5 5,5-Dimetil-1,3-cicloexanodiona é dissolvida em 15 mL de metanol e resfriada para 0°C. Uma solução de KOH (2 g, 35,7 mmols) em 15 mL de metanol é adicionada em gotas. Uma solução de etil éster do ácido 3-bromo-2-oxopropiônico (4,7 mL, 37,5 mmols) em 15 mL de metanol é adicionada em gotas. A mistura é deixada aquecer para a temperatura ambiente e é agitada por 16 horas. Então 15 mL de uma solução aquosa a 45% de hidróxido de sódio são adicionados. Após 4 horas adicionais em temperatura ambiente, 25 mL de HCl concentrado são adicionados. Metanol é evaporado lentamente sob pressão reduzida enquanto o produto precipita como cristais claros. O produto é filtrado e lavado com água.

15 MS (ESI): 209,0 $[M+H]^+$, 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12,96 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,07 (s, 6H).

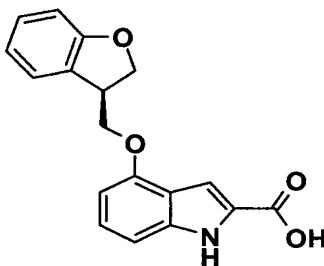
(2) Etapa B: 6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-il metanol (18)

20 Ácido 6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-carboxílico (17) (1 g, 4,8 mmols) é dissolvido em 80 mL de diclorometano e após adição de 187 μ L de DMF (2,4 mmols) a mistura é resfriada para 10-15°C. Cloreto de oxalila (619 μ L, 7,2 mmols) é adicionado em gotas e a mistura é agitada por 30 minutos em temperatura ambiente. A mistura é evaporada sob pressão reduzida, dissolvida em THF e resfriada para -55°C. Uma solução de NaBH₄ (1,3 g, 34,1 mmols) em 10 mL de DMF é adicionada via seringa. A suspensão branca é deixada agitar por outras 1,5 horas a -55°C. 4 mL do ácido acético são adicionados nesta temperatura e a mistura é ver-

tida em 150 mL de solução aquosa 5% de NaHCO_3 . A mistura é diluída com acetato de etila e lavada com salmoura. O produto bruto é purificado por cromatografia rápida (acetato de etila/hexanos (4:6), sílica-gel).

MS (ESI): 195,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, "flash" (DMSO-d_6): δ (ppm) 7,47 (s, 1H), 4,95 (t, 1H), 4,5 (d, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,32 (s, 2H), 1,06 (s, 6H).

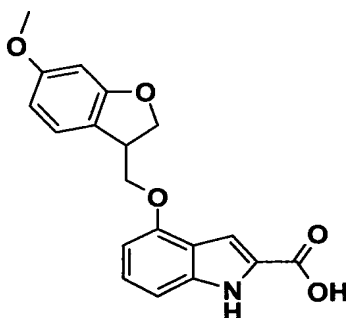
Síntese do Ácido 4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16h):



Ácido 4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16h) é sintetizado de modo análogo a 16a de etil éster do ácido (R)-1-(2,3-di-hidrobenzofuran-3-il) metanol e etil éster do ácido 4-hidróxi-1H-indol-2-carboxílico.

MS (ESI): 307,9 $[\text{M}-\text{H}]^-$, ^1H RMN (DMSO-d_6): δ (ppm) 7,44 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,75 (t, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,3 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,02 (m, 1H).

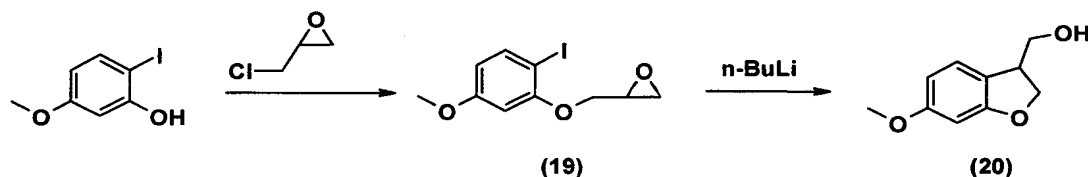
Síntese do ácido 4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16i):



Ácido 4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (16i) é sintetizado de modo análogo a 16a de (R,S)-(6-metóxi-2,3-di-hidrobenzofuran-3-il)metanol 20 (ver síntese abaixo) e etil éster do ácido 4-hidróxi-1H-indol-2-carboxílico.

MS (ESI): 339,9 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,8 (br s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,45 (m, 2H), 4,75 (t, 1H), 4,5 (dd, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,7 (s, 3H).

Síntese de (R,S)-(6-metóxi-2,3-di-hidrobenzofuran-3-il)metanol (23):



5 (1) Etapa A: (R,S)-2-(2-iodo-5-metoxifenoximetil)oxirano (19)

2-iodo-5-metoxifenol (2g, 8 mmols) é dissolvido em 15 mL de DMF. Carbonato de céσιο (3,9 g, 12 mmols) e 2-clorometiloxirano (0,94 mL, 12 mmols) são adicionados e a mistura é agitada por 60 horas. A reação é então tratada com 10 mL de NaOH a 2N e extraída com dietil éter. A camada de éter é lavada com NaOH a 1N, água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio e evaporada. O óleo bruto é usado sem purificação adicional na etapa seguinte.

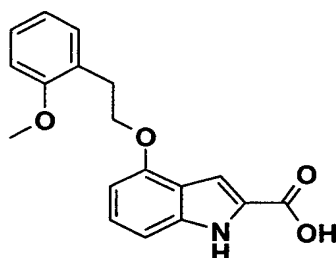
MS (ESI): 306,8 [M+H]⁺, ¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) 7,56 (d, 1H), 6,4 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 4,2 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 2,85 (m, 2H).

(2) Etapa B: (R)-1-(2,3-di-hidrobenzofuran-3-il)metanol (20)

O oxirano bruto 19 de acima (2,4 g, 7,84 mmols) é dissolvido em 50 mL de THF e resfriado para -78°C em um banho de gelo seco. Nesta temperatura, n-BuLi (1,6 M em hexano, 4,9 mL, 7,84 mmols) é adicionado em gotas. A mistura é então agitada por uma hora e deixada aquecer para 0°C. Após cuidadosa hidrólise e extração com EtOAc, o bruto é purificado por cromatografia rápida (acetato de etila/hexanos (de 5:95 a 25:75), sílica-gel).

MS (ESI): 180,9 [M+H]⁺, ¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm) 7,1 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,67 (dd, 1H), 4,52 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 1,65 (br s, 1H).

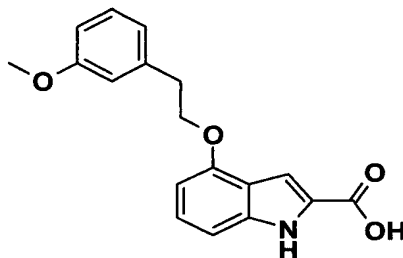
Síntese do ácido 4-[2-(2-metóxi-fenil)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico (16j):



Ácido 4-[2-(2-metóxi-fenil)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico (16j) é sintetizado de modo análogo a 16a de 2-(2-metóxi-fenil) etanol e etil éster do ácido 4-hidróxi-1H-indol-2-carboxílico.

MS (ESI): 312 $[M+H]^+$, ^1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 10,75 (br, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,83 – 6,92 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,38 (dd, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,07 (t, 2H).

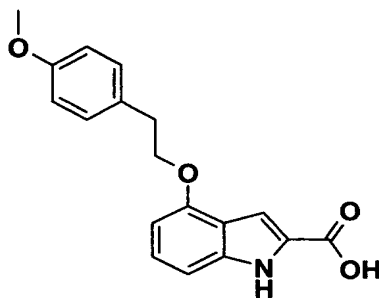
Síntese do Ácido 4-[2-(3-metóxi-fenil)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico (16k):



Ácido 4-[2-(3-metóxi-fenil)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico (16k) é sintetizado de modo análogo a 16a de 2-(3-metóxi-fenil)etanol e etil éster do ácido 4-hidróxi-1H-indol-2-carboxílico.

MS (ESI): 312 $[M+H]^+$, ^1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12,8 (br, 1H), 11,69 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,91 - 6,99 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,06 (t, 2H).

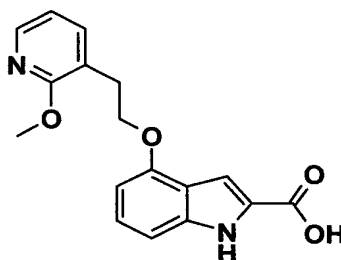
Síntese do ácido 4-[2-(4-metóxi-fenil)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico (16 l)



tetizado de modo análogo a 16a de 2-(4-metóxi-fenil) etanol e etil éster do ácido 4-hidróxi-1H-indol-2-carboxílico.

MS (ESI): 312 $[M+H]^+$, 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12,85 (br, 1H), 11,69 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,1 (dd, 1H), 6,96 - 6,95 (m, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,50 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,04 (t, 2H).

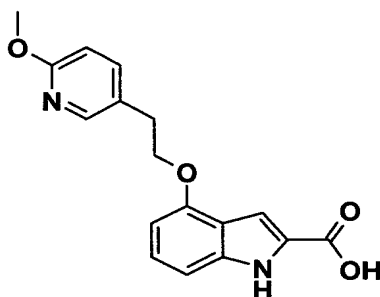
Síntese do ácido 4-[2-(2-metoxipiridin-3-il) etóxi]-1H-indol-2-carboxílico (16m):



Ácido 4-[2-(2-metoxipiridin-3-il) etóxi]-1H-indol-2-carboxílico (**16m**) é sintetizado análogo a **16a** de 4-[2-(2-metoxipiridin-3-il) etanol e etil éster do ácido 4-hidróxi-1H-indol-2-carboxílico.

MS (ESI): 313,2 $[M+H]^+$, 1H -RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 11,74 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,07 (t, 2H).

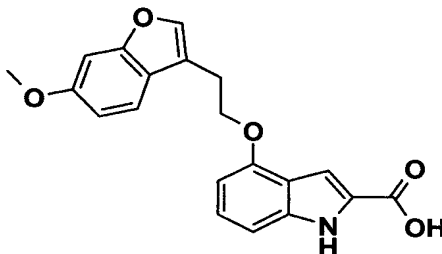
Síntese do Ácido 4-[2-(6-metoxipiridin-3-il)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico (16n):



Ácido 4-[2-(6-metoxipiridin-3-il)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico (**16n**) é sintetizado de modo análogo a **16a** de 4-[2-(6-metoxipiridin-3-il) etanol e etil éster do ácido 4-hidróxi-1H-indol-2-carboxílico.

MS (ESI): 313,0 $[M+H]^+$.

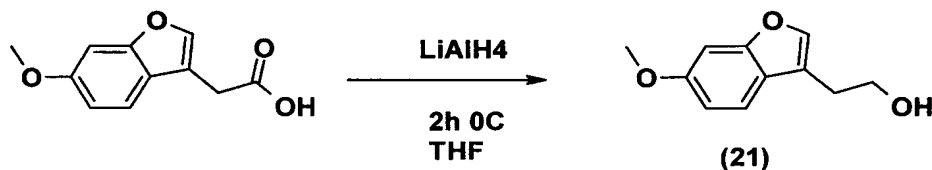
Síntese do Ácido 4-[2-(6-metoxibenzofuran-3-il)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico (16o):



Ácido 4-[2-(6-metoxibenzofuran-3-il)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico (16o) é sintetizado de modo análogo a **16a** de 4-[2-(6-metoxibenzofuran-3-il)etanol 21 (ver síntese abaixo) e etil éster do ácido 4-hidróxi-1H-indol-2-carboxílico.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,7 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H), 6,55 (dd, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,16 (m, 2H).

Síntese de 4-[2-(6-metoxibenzofuran-3-il)etanol (21):

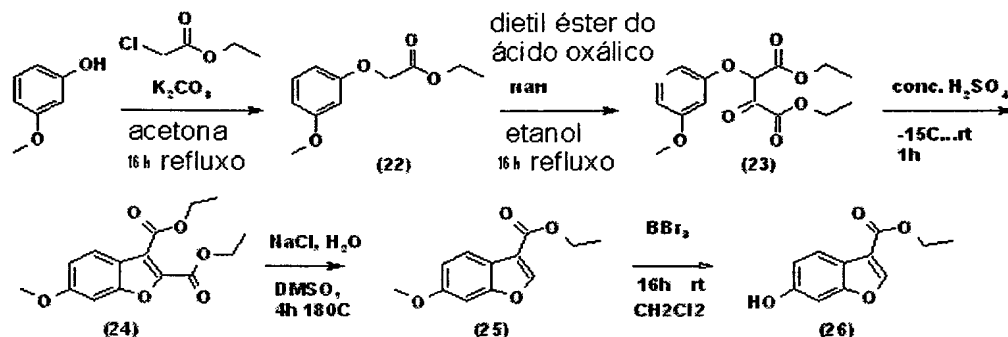


Uma solução do ácido (6-metoxibenzofuran-3-il) acético (10,16 g, 49,3 mmols) em 500 mL de THF é resfriada em um banho de gelo. A esta solução é adicionado LAH (1M em THF, 49,3 mL, 49,3 mmols) e agitação é continuada por uma hora. A mistura de reação é então vertida sobre HCl a 1N resfriada com gelo e extraída 3 vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são secas e evaporadas.

¹H RMN (CDCl₃): δ (ppm) 7,43 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 1,6 (v br s, 1H).

Síntese dos blocos de construção de benzofurano

O bloco de construção de benzofurano **26** é preparado de acordo com o esquema de reação esboçado abaixo.

Esquema de Reação 5:Síntese de etil éster do ácido 6-hidroxibenzofuran-3-carboxílico (26):

(1) Etapa A: etil éster do ácido (3-metoxifenóxi)acético (22)

5 3-metoxifenol (43,4 mL, 400 mmols) é dissolvido em acetona (800 mL) e após adição de etil éster do ácido cloroacético (42,6 mL, 400 mmols) e K_2CO_3 (111 g, 800 mmols) a mistura é refluxada por 22 horas. Após resfriamento para 0°C , a mistura é filtrada e o filtrado é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é diluído em acetato de etila, resfriado para 0°C e lavado com solução aquosa de NaOH . A camada orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida.

10 MS (ESI): 211,54 $^1\text{R} [\text{M}+\text{H}]^+$, RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 7,20 (dd, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,50 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,19 (q, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,23 (t, 3H).

(2) Etapa B: dietil éster do ácido 2-(3-metoxifenóxi)-3-oxossuccínico (23)

15

Etóxido de sódio (32,5 g, 454 mmols) é coberto com 1 L de dietil éter seco. Dietil éster do ácido oxálico (55,2 mL, 416 mmols) é adicionado em gotas dentro de 20 minutos. Após 30 minutos de agitação em temperatura ambiente, a mistura é aquecida sob refluxo. Uma solução de etil éster do ácido (3-metoxifenóxi)acético (22) (79,5 g, 378 mmols) em 80 mL de dietil éter seco é adicionada em gotas dentro de 30 minutos e a mistura é deixada em refluxo por uma hora. Após resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura de reação é vertida sobre HCl a 2M (400 mL)/gelo (400 g) e extraída com dietil éter. As camadas orgânicas são secas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas.

20

25

MS (ESI): 310 $[\text{M}]^+$, ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 7,15 – 7,2 (m, 1H), 6,5 –

6,6 (m, 1H), 6,4 – 6,5 (m, 1H), 4,25 (m, 4H), 4,0 – 4,2 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,05 – 1,3 (m, 6H).

(3) Etapa C: dietil éster do ácido 6-metoxibenzofuran-2,3-dicarboxílico (24)

5 Dietil éster do ácido 2-(3-metoxifenóxi)-3-oxo succínico (23) (60g, 193,4 mmols) é dissolvido em 32 mL do ácido sulfúrico concentrado e resfriado (-15°C) e agitado por 3 horas enquanto a mistura de reação aqueceu lentamente para a temperatura ambiente. Então a mistura é vertida sobre 1 kg de gelo e extraída com dietil éter. As camadas orgânicas são lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas. O
10 produto bruto é purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, acetato de etila/hexanos 1:9).

MS (ESI): 293,67 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 7,7 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 4,38 (q, 2H), 4,36 (q, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,34 (t, 3H), 1,32
15 (t, 3H).

(4) Etapa D: etil éster do ácido 6-metoxibenzofuran-3-carboxílico (25)

Dietil éster do ácido 6-metoxibenzofuran-2,3-dicarboxílico (24) (27 g, 92 mmols) é dissolvido em 200 mL de DMSO e a mistura é aquecida a
20 170°C. Então cloreto de sódio (10,7 g, 184 mmols) e água (3,3 mL) são adicionados e a mistura é agitada por 2 horas a 160°C (temperatura de mistura de reação). Então a mistura é deixada resfriar e evaporada em alto vácuo. O resíduo é dissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura e seco sobre sulfato de sódio. Evaporação rendeu um sólido marrom, que é
25 ainda purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, acetato de etila/hexanos 3:7).

MS (ESI): 221 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 8,6 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 4,32 (q, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,34 (t, 3H).

(5) Etapa E: etil éster do ácido 6-hidroxibenzofuran-3-carboxílico (26)
30

Etil éster do ácido 6-metoxibenzofuran-3-carboxílico (25) (9,3 g, 42 mmols) é dissolvido em 80 mL de diclorometano e resfriado para 0°C.

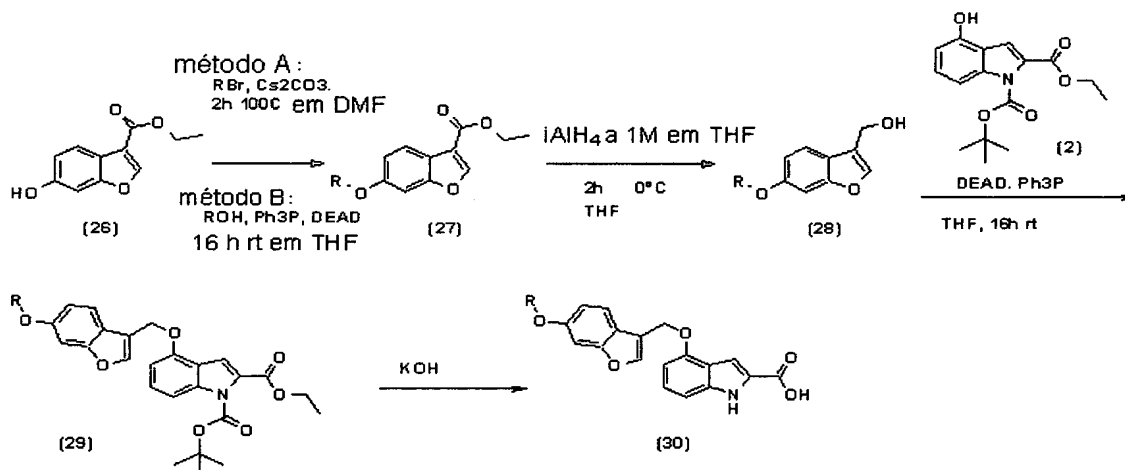
Solução de BBr_3 a 1M em diclorometano (84,5 mL, 84,5 mmols) é adicionada e a mistura é agitada em temperatura ambiente por duas horas. A mistura é vertida sobre água e gelo e neutralizada com hidrogeno carbonato de sódio. A camada orgânica é seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida.

MS (ESI): 205 $[\text{M}-\text{H}]^-$, ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9,74 (br, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 4,31 (q, 2H), 1,32 (t, 3H).

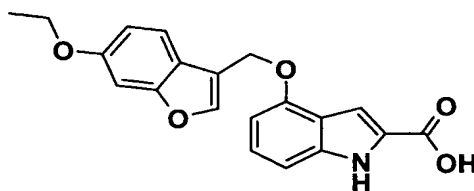
Síntese dos blocos de construção de benzofuranilmetóxi indol

Os blocos de construção de alcóxi indol são preparados de acordo com o esquema de reação esboçado abaixo.

Esquema de Reação 6:



Síntese do Ácido 4-(6-etoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (30a) (processo A):



15 (1) Etapa A: etil éster do ácido 6-etoxibenzofuran-3-carboxílico (27a)

Etil éster do ácido 6-hidroxibenzofuran-3-carboxílico (26) (8 g, 39 mmols) é dissolvido em 80 mL de DMF e após adição de bromo etano (5,8 mL, 78 mmols) e Cs_2CO_3 (15,2 g, 46,6 mmols) a mistura é agitada por 2 ho-

ras a 100°C. Após evaporação da mistura em alto vácuo, o resíduo é dissolvido em acetato de etila, lavado com água e com salmoura, seco sobre sulfato de sódio e evaporado sob pressão reduzida. O sólido amarelo é usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

5 MS (ESI): 235 $[M+H]^+$, 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 8,58 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,31 (q, 2H), 4,07 (q, 2H), 1,35 (t, 3H), 1,33 (t, 3H).

(2) Etapa B: (6-etoxibenzofuran-3-il) metanol (28a)

Solução de $LiAlH_4$ a 1M em THF (47,6 mL, 47,6 mmols) é diluída com 200 mL de THF e resfriada para 0°C. Etil éster do ácido 6-etoxibenzofuran-3-carboxílico (27a) (5,6 g, 23,8 mmols) é dissolvido em 100 mL de THF e adicionado em gotas dentro de 30 minutos. Após adição completa a mistura é deixada agitar a 0°C por duas horas. Então a mistura de reação é resfriada para -15°C e 10 mL de uma solução de NaOH a 1M são adicionados muito lentamente. Então, a mistura é filtrada sobre celite, lavada com THF e evaporada sob pressão reduzida.

15 MS (ESI): 193 $[M+H]^+$, 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 7,7 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 5,1 (br s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,05 (q, 2H), 1,35 (t, 3H).

20 (3) Etapa C: éster 1-terc-butil 2-etil éster do ácido 4-(6-etoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-indol-1,2-dicarboxílico (29a)

Éster 1-terc-butil éster 2-etílico do ácido 4-hidróxi indol-1,2-dicarboxílico (2) (5,2 g, 17,2 mmols), (6-etoxibenzofuran-3-il)metanol (28a) (3,3 g, 17,2 mmols) e trifenilfosfina (5,4 g, 20,6 mmols) são dissolvidos em 30 mL de THF e resfriados para 0°C. Então, solução 40% de azodicarboxilato de etila em THF (9 mL, 20,6 mmols) é adicionada em gotas. Após adição completa a mistura é agitada por 16 horas (controle por TLC) em temperatura ambiente. Então a mistura é evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é diluído com acetato de etila, lavado com solução de $NaHCO_3$ saturada e NaCl, e seco sobre sulfato de sódio. O produto bruto é purificado por cromatografia rápida (acetato de etila/hexanos (1:9), sílica-gel).

30 MS (ESI): 480 $[M+H]^+$, 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 8,04 (s, 1H), 7,55 (d,

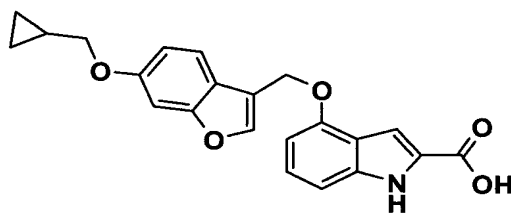
1H), 7,52 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,28 (q, 2H), 4,0 – 4,1 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,34 (t, 3H), 1,29 (t, 3H).

(4) Etapa D: ácido 4-(6-etoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (30a)

Éster 1-terc-butil 2-etil éster do ácido 4-(6-etoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-indol-1,2-dicarboxílico (29a) (7,5 g, 15,6 mmols) é dissolvido em 150 mL de uma mistura 1:1:1 de THF, etanol e água. Após adição de pelotas de KOH (4,4 g, 78,2 mmols) a mistura é agitada por 2 horas (controle com TLC) a 85°C. Então o solvente orgânico é removido sob pressão reduzida. O resíduo é resfriado para 0°C e tratado com HCl a 2M. O produto bruto é filtrado e seco sob alto vácuo. O produto bruto é recristalizado de acetato de etila.

MS (ESI): 352 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12,81 (br s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,05 (q, 2H), 1,34 (t, 3H).

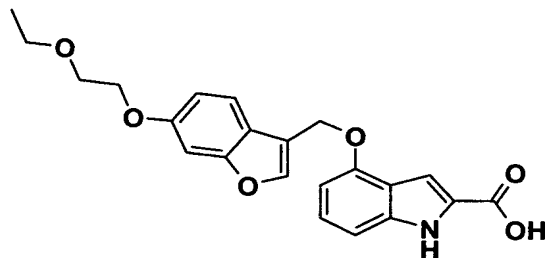
Síntese do Ácido 4-(6-ciclopropilmetoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (30b) (processo A):



Ácido 4-(6-ciclo propilmetoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (30b) é sintetizado de modo análogo a 30a de etil éster do ácido 6-hidroxibenzofuran-3-carboxílico (26) e bromometilciclopropano.

MS (ESI): 376 [M-H]⁻, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12,82 (br s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,85 (d, 2H), 1,24 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,34 (m, 2H).

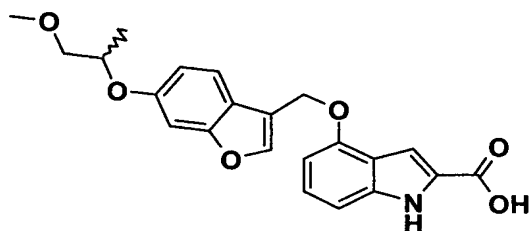
Síntese do ácido 4-[6-(2-etoxietóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico (30c) (processo A):



Ácido 4-[6-(2-etoxietóxi) benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico (30c) é sintetizado análogo a 30a de etil éster do ácido 6-hidróxi benzofuran-3-carboxílico (26) e 2-bromoetiletiléter.

MS (ESI): 394 [M-H]⁻, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12,82 (br s, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,12 (dd, 2H), 3,71 (dd, 2H), 3,50 (q, 2H), 1,13 (t, 3H).

10 Síntese do Ácido 4-[6-(2-metóxi-1-metiletóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico (30d) (processo B):



(1) Etapa A: etil éster do ácido 6-(2-metóxi-1-metil etóxi)benzofuran-3-carboxílico (27d)

15 Etil éster do ácido 6-hidróxi-benzofuran-3-carboxílico (26) (0,5 g, 2,4 mmols) é dissolvido em 24 mL de THF seco e após adição de 1-metóxi-2-propanol (262 mg, 2,9 mmols) e trifenilfosfina (763 mg, 2,9 mmols) a mistura é resfriada para 0°C. Então uma solução 40% de azodicarboxilato de etila em tolueno (1,3 mL, 2,9 mmols) é adicionada em gotas e a mistura de reação é agitada por 16 horas em temperatura ambiente. Subsequentemente, a
20 mistura é evaporada sob pressão reduzida, e o produto bruto é purificado por cromatografia rápida (sílica-gel, acetato de etila/hexanos 1:9) para ren-

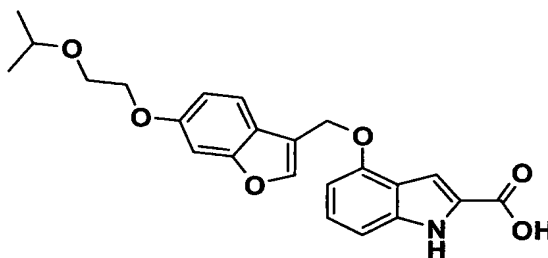
der um óleo incolor.

MS (ESI): 279 $[M+H]^+$, 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 8,58 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 4,67 (m, 1 H), 4,31 (q, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,28 (d, 3H), 1,33 (t, 3H), 1,23 (d, 3H).

5 As Etapas B até D são realizadas de acordo com a síntese de 30a.

Ácido 4-[6-(2-metóxi-1-metiletóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico (30d) MS (ESI): 396,64 $[M+H]^+$.

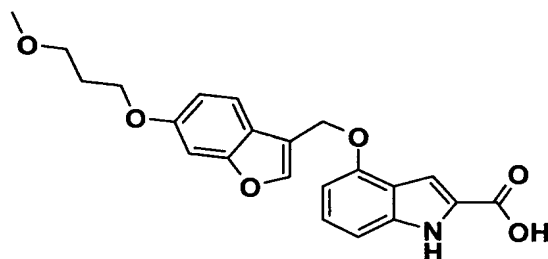
10 Síntese do ácido 4-[6-(2-isopropoxietóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico (30e) (processo B):



Ácido 4-[6-(2-isopropoxietóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico (30e) é sintetizado de modo análogo a 30d a partir de etil éster do ácido 6-hidróxi-benzofuran-3-carboxílico (26) e 2-isopropoxietanol.

15 MS (ESI): 408 $[M-H]^-$, 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 12,8 (br s, 1H), 11,73 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,21 (s, 1 H), 7,15 (dd, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,63 (m, 1H), 1,11 (s, 6H).

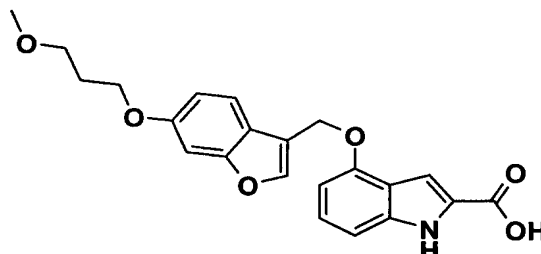
Síntese do ácido 4-[6-(3-metoxipropóxi) benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico (30f) (processo B):



20 Ácido 4-[6-(3-metoxipropóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico (30f) é sintetizado de modo análogo a 30d a partir de etil éster do

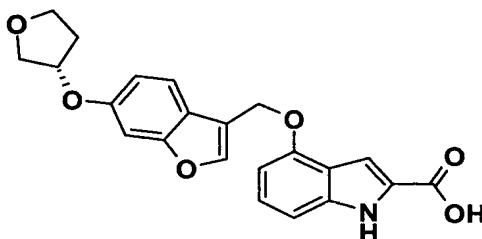
ácido 6-hidroxibenzofuran-3-carboxílico (26) e 3-metóxi-1-propanol.

Síntese do ácido 4-[6-(3-etoxipropóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico (30g) (processo B):



- 5 Ácido 4-[6-(3-etoxipropóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico (30g) é sintetizado de modo análogo a 30d a partir de etil éster do ácido 6-hidróxi-benzofuran-3-carboxílico (26) e 3-etóxi-1-propanol.

Síntese do Ácido 4-{6-[(S)-(tetra-hidrofuran-3-il)óxi]benzofuran-3-ilmetóxi}-1H-indol-2-carboxílico (30h) (processo B):



- 10 Ácido 4-{6-[(S)-(tetra-hidrofuran-3-il)óxi]benzofuran-3-ilmetóxi}-1H-indol-2-carboxílico (30h) é sintetizado de modo análogo a 30d a partir de etil éster do ácido 6-hidroxibenzofuran-3-carboxílico (26) e (S)-(-)-3-hidróxi tetra-hidrofurano.

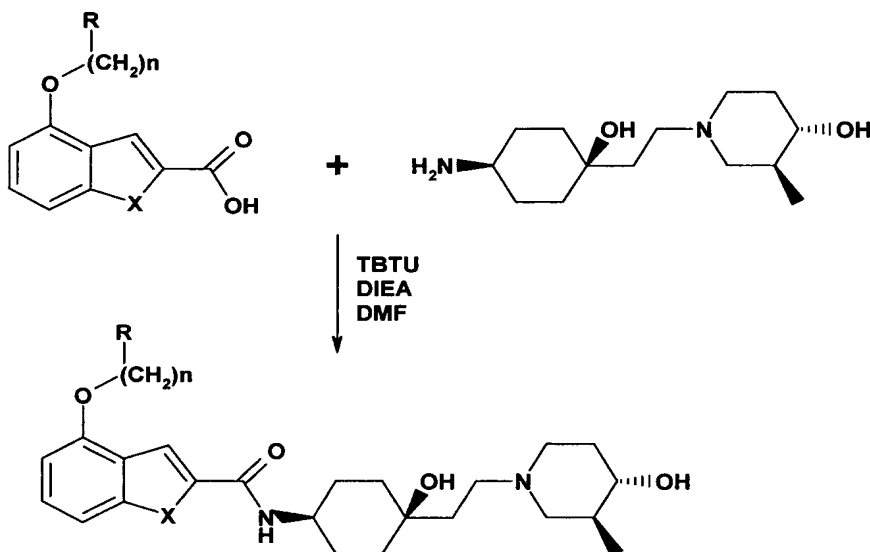
- 15 MS (ESI): 392 [M-H]⁻, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 12,79 (br s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,19 (d, 1 H), 7,14 (dd, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,07 (m, 1H), 3,7 – 3,95 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 1,99 (m, 1H).

Síntese das indol-2-carboxamidas

As indol-2-carboxamidas são genericamente preparadas através de um acoplamento mediado por TBTU do ácidos indol-2-carboxílicos apropriadamente substituídos com as correspondentes aminas na presença de base de Hunig

5 (Esquema de Reação 7).

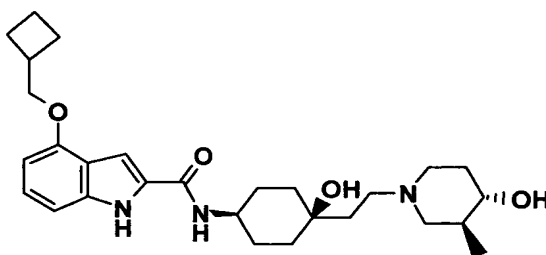
Esquema de Reação 7:



Um exemplo ilustrativo é dado abaixo.

Exemplo 1

10 {4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-ciclobutilmetóxi-1H-indol-2-carboxílico



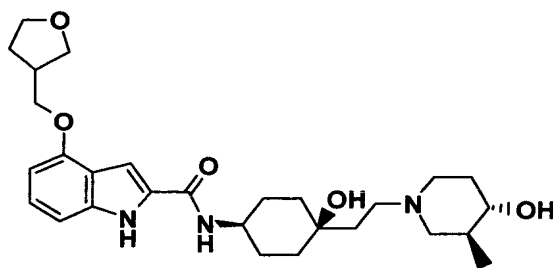
Uma solução do ácido 4-ciclobutilmetóxi-1H-indol-2-carboxílico (16a) (140 mg, 0,383 mmol), (3S,4S)-1-[2-(4-amino-1-hidroxiciclo-hexil)etil]-3-metil-piperidin-4-ol (14) (103 mg, 0,421 mmol) e DIEA (0,263 mL, 1,532 mmol) em 5 mL de DMF é tratada com TBTU sólido (139 mg, 0,421 mmol).
15 A mistura é agitada por duas horas em temperatura ambiente e então evapo-

rada. O resíduo bruto é dissolvido em EtOAc e extraído com HCL a 1M. A camada aquosa é separada, seu pH ajustado para 14 e extraída 3 vezes com DCM. As camadas orgânicas são secas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O produto bruto é então purificado por cromatografia sobre sílica-gel usando metanol e DCM (saturado com amônia) de 1:99 a 5:95. A formação dos cloridrato pode ser obtida através de tratamento de uma solução da base livre em DCM ou acetona com HCl a 2M em metanol a 0°C.

MS (ESI): 484 [M+H]⁺, RMN ¹R (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,46 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,04 (d, 2H), 3,73 (m, 1H), 2,71-2,97 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,82-2,02 (m, 5H), 1,44-1,81 (m, 10H), 1,2-1,43 (m, 4H), 0,87 (d, 3H).

Exemplo 2

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(tetra-hidrofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico

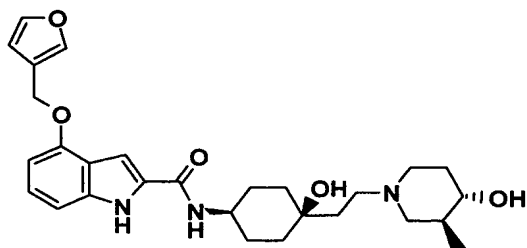


Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-(tetra-hidrofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico 16b e amina 14.

MS (ESI): 500 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,42 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,93-4,08 (m, 2H), 3,57-3,88 (m, 5H), 2,64-2,96 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,67-1,8 (m, 4H), 1,45-1,66 (m, 7H), 1,24-1,42 (m, 4H), 0,87 (d, 3H).

Exemplo 3

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(furan-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico

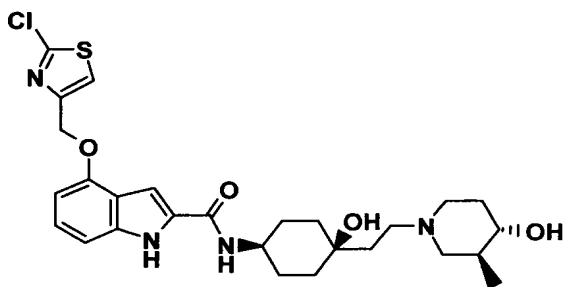


Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-(furan-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico e amina 14.

MS (ESI): 496 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,42 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,8 (s, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,72-2,94 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,44-1,8 (m, 10H), 1,22-1,43 (m, 4H), 0,87 (d, 3H).

Exemplo 4

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(2-cloro-tiazol-4-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico

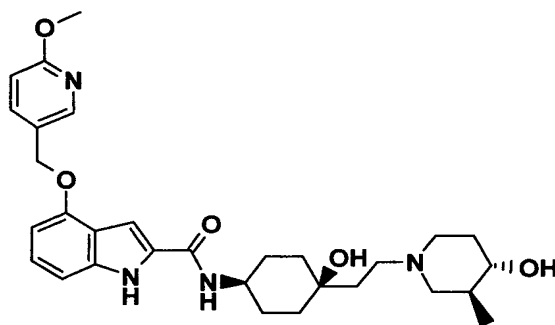


Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-(2-cloro-tiazol-4-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico 16d e amina 14.

MS (ESI): 547 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,5 (s, 1H), 9,45 (br, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,2 (s, 1H), 5,05 (br, 1H), 4,37 (br, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,72-3,5 (m, 3H), 2,62 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,55-1,8 (m, 10H), 1,3-1,45 (m, 4H), 0,95 (d, 3H).

Exemplo 5

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil] ciclo-hexil}amida do ácido 4-(6-metoxipiridin-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico

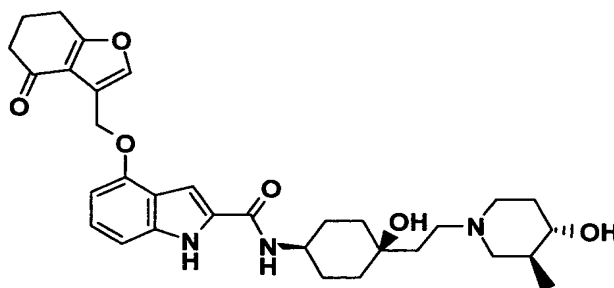


Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-(6-metoxipiridin-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico 16e e amina 14.

MS (ESI): 537 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,44 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,52 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 2,75-2,94 (m, 3H), 2,41 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,47-1,79 (m, 10H), 1,24-1,42 (m, 4H), 0.88 (d, 3H).

Exemplo 6

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico



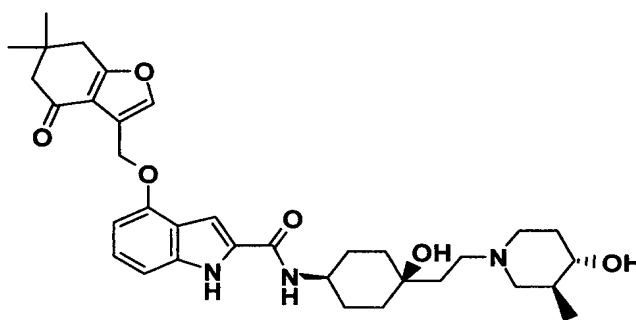
Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-(4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico 16f e amina 14.

MS (ESI): 564 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,43 (s, 1H), 8,14 (d,

1H), 7,79 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,52 (d, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,73-2,88 (m, 3H), 2,35-2,48 (m, 4H), 2,12 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,45-1,78 (m, 10H), 1,21-1,43 (m, 4H), 0,88 (d, 3H).

5 Exemplo 7

{4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico

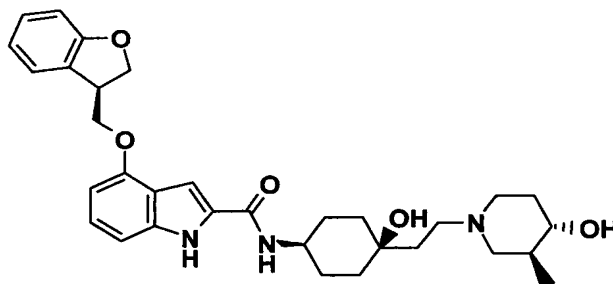


Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico 16 g e amina 14.

MS (ESI): 592 [M+H]⁺, ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,46 (s, 1H), 9,9 (br s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,0 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,2 (br, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,37 (br, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,3 – 3,5 (m, 4H), 3,0 – 3,2 (m, 3H), 2,82 (s, 2H), 2,36 (s, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,5 – 1,85 (m, 8H), 1,25 – 1,4 (m, 2H), 1,08 (s, 6H), 0,92 (d, 3H).

Exemplo 8

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[(S)-1-(2,3-di-hidrobenzofuran-3-il) metóxi]-1H-indol-2-carboxílico

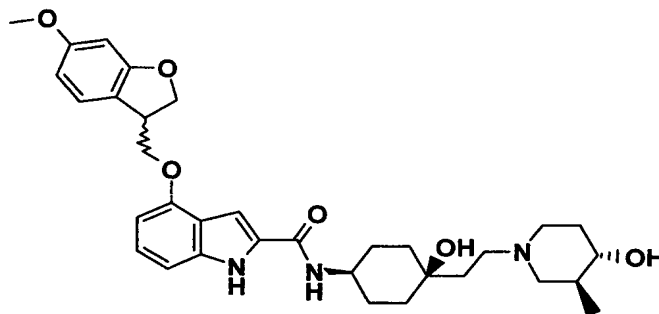


Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-[(S)-1-(2,3-di-hidrobenzofuran-3-il)metóxi]-1H-indol-2-carboxílico 16h e amina 14.

- 5 MS (ESI): 548 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,46 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,99-7,06 (m, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,73 (t, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,77-2,95 (m, 3H), 2,42 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,47-1,81 (m, 10H), 1,27-1,42 (m, 4H), 0,88 (d, 3H).
- 10

Exemplo 9

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il) etil]ciclo-hexil} amida do ácido 4-((R,S)-6-metóxi-2,3-di-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico

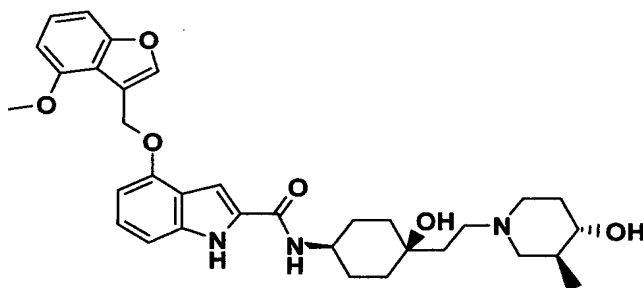


- 15 Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-((R,S)-6-metóxi-2,3-di-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico 16i e amina 14.

- MS (ESI): 578 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,46 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,99-7,06 (m, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,43 (m, 2H), 4,85 (br s, 1H), 4,74 (t, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,49 (dd, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,76-2,98 (m, 3H), 2,44 (m, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,46-1,83 (m, 10H), 1,26-1,45 (m, 4H), 0,89 (d, 3H).
- 20

Exemplo 10

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(4-metoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico

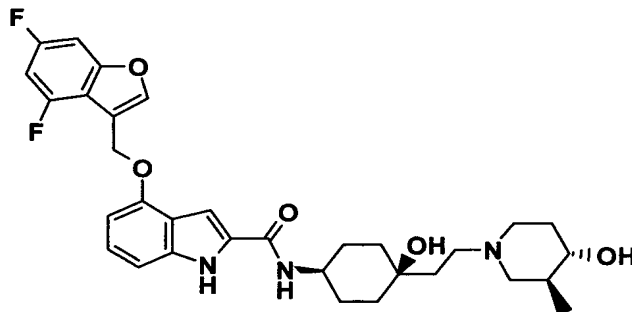


5 Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-(4-metoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (síntese descrita em WO 2005/077932A2, compd 122) e amina 14.

MS (ESI): 576 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,43 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,2 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,52 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 2,73-2,95 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,46-1,78 (m, 10H), 1,22-1,42 (m, 4H), 0,87 (d, 3H).

Exemplo 11

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(4,6-difluorobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico



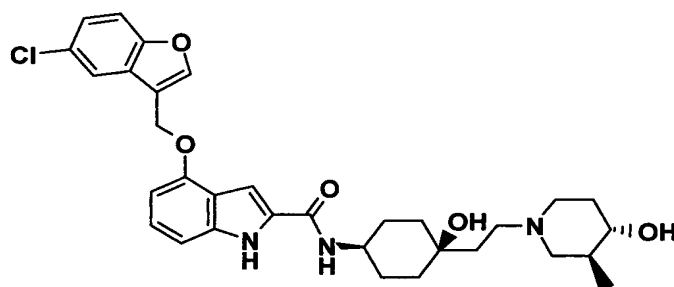
15 Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-(4,6-difluorobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (síntese descrita em WO 2005/077932A2, compd 115) e amina 14.

MS (ESI): 582 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,68

(d, 1H), 5,3 (s, 2H), 4,8 (m, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 2,72-2,95 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,45-1,79 (m, 10H), 1,22-1,43 (m, 4H), 0,87 (d, 3H).

Exemplo 12

- 5 {4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(5-clorobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico

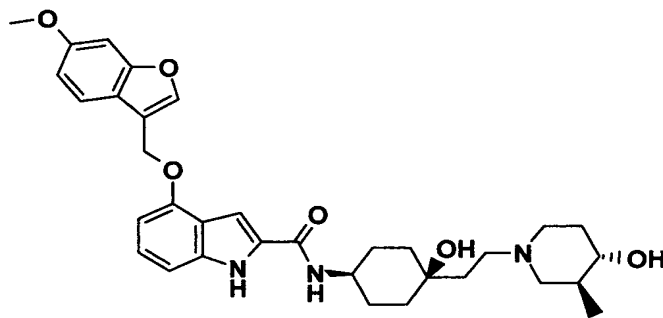


Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-(5-clorobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (síntese descrita em WO 2005/077932A2, cmpd 113) e amina 14.

- 10 MS (ESI): 581 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,49 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,53 (d, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,46-1,8 (m, 10H), 1,23-1,43 (m, 4H), 0,88 (d, 3H).

15 Exemplo 13

- {4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(6-metoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico



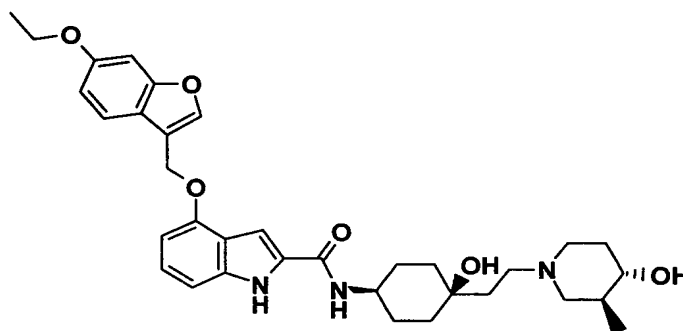
Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-(6-metoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (síntese

descrita em WO 2005/077932A2, compd 120) e amina 14.

MS (ESI): 576 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,44 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,8 (br s, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,81 (s, 3H),
 5 3,7 (m, 1H), 2,73-2,96 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,45-1,79 (m, 10H), 1,24-1,42 (m, 4H), 0,87 (d, 3H).

Exemplo 14

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(6-etoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico

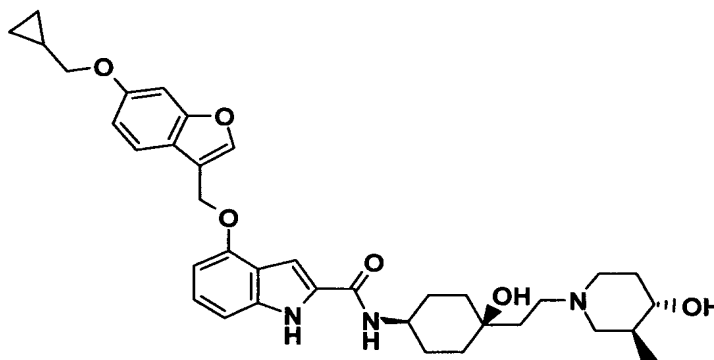


10 Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-(6-etoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico 30a e amina 14.

MS (ESI): 590 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,45 (s, 1H), 9,3 (br, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,08
 15 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,7 (d, 1H), 5,3 (s, 2H), 4,06 (q, 2H), 3,7-3,9 (m, 3H), 3,0-3,25 (m, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,5-1,8 (m, 12H), 1,35 (t, 3H), 0,94 (d, 3H).

Exemplo 15

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(6-ciclopropilmetóxi benzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico

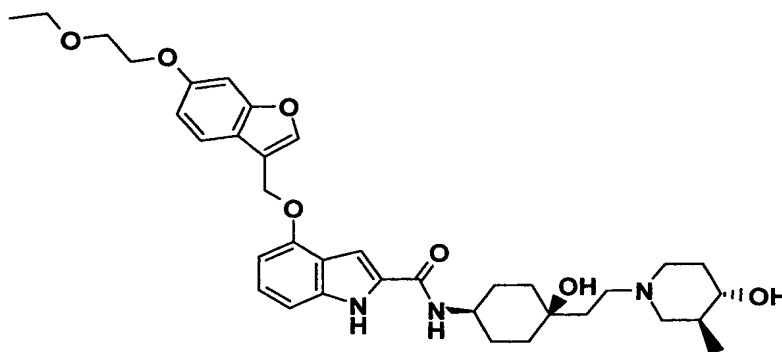


5 Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-(6-ciclopropilmetoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico 30b e amina 14.

MS (ESI): 616 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,45 (s, 1H), 9,7 (br, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,7 (s, 2H), 5,0 (br, 1H), 4,38 (br, 1H), 3,85 (d, 2H), 3,65-3,9 (m, 2H), 2,5-3,5 (m, 6H), 1,3-2,0 (m, 13H), 0,92 (d, 3H), 0,55-0,6 (m, 2H), 0,3-0,38 (m, 2H).

Exemplo 16

15 {4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[6-(2-etoxietóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico



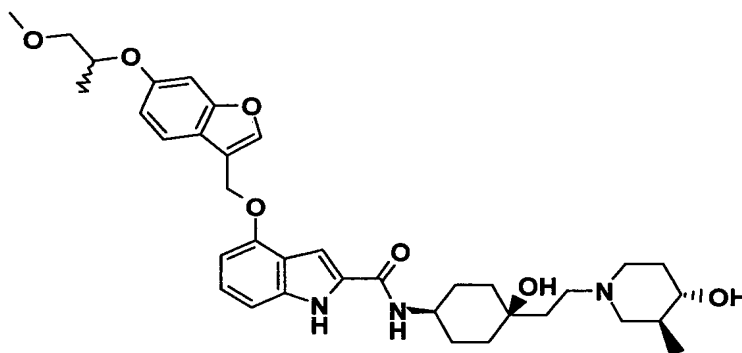
Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-[6-(2-etoxietóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico

30d e amina 14.

MS (ESI): 634 $[M+H]^+$, 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 11,44 (s, 1H), 9,7 (br, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,3 (s, 2H), 5,0 (br, 1H), 4,38 (br, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,5 (q, 2H), 2,7-2,9 (m, 3H), 2,39 (m, 2H), 1,2-2,0 (m, 14H), 1,13 (t, 3H), 0,9 (d, 3H).

Exemplo 17

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[6-((RS)-2-metóxi-1-metiletóxi)-benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico

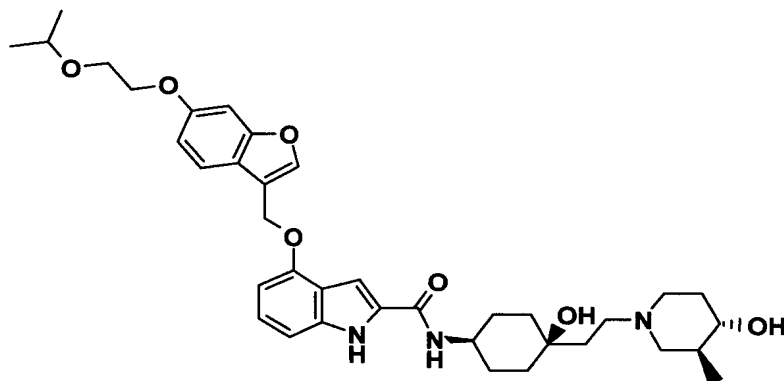


Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-[6-((RS)-2-metóxi-1-metiletóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico 30d e amina 14.

MS (ESI): 634,4 $[M+H]^+$, 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 11,45 (s, 1H), 9,53 (br, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,3 (s, 2H), 5,1 (br, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,4 (br, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,65-3,9 (m, 1H), 3,42-3,55 (m, 2H), 3,25-3,35 (m, 5H), 3,18 (m, 2H), 1,2-2,0 (m, 12H), 1,23 (d, 3H), 0,9 (d, 3H).

Exemplo 18

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil} amida do ácido 4-[6-(2-isopropoxietóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico

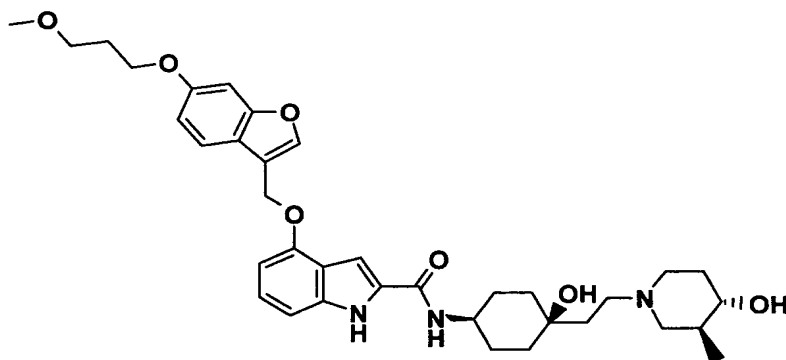


5 Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-[6-(2-isopropoxietóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico 30e e amina 14.

MS (ESI): 648.4 $[M+H]^+$, 1H RMN (DMSO- d_6): δ (ppm) 11,46 (s, 1H), 9,9 (br, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,3 (s, 2H), 5,02 (br d, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,1 (t, 2H), 3,7 (m, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,3-3,45 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,25-2,0 (m, 12H), 1,11 (d, 6H), 0,92 (d, 3H).

Exemplo 19

15 {4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[6-(3-metoxipropóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico



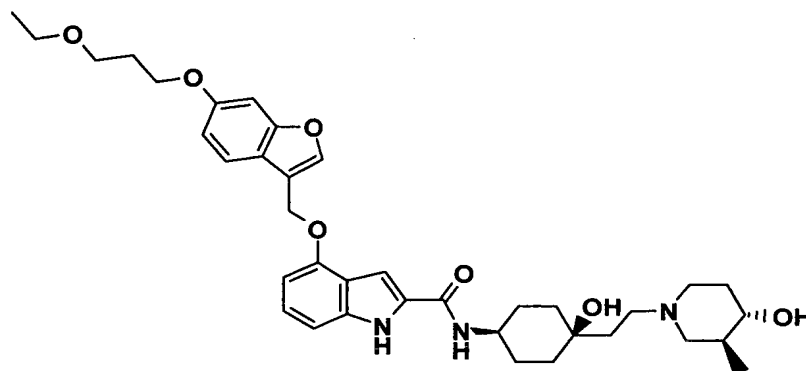
Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a par-

tir do ácido 4-[6-(3-metoxipropóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico 30f e amina 14.

MS (ESI): 634 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,46 (s, 1H), 9,92 (br, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,3 (s, 2H), 4,2 (br, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,3-3,45 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 1,25-2,0 (m, 13H), 0,92 (d, 3H).

Exemplo 20

10 {4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[6-(3-etoxipropóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico

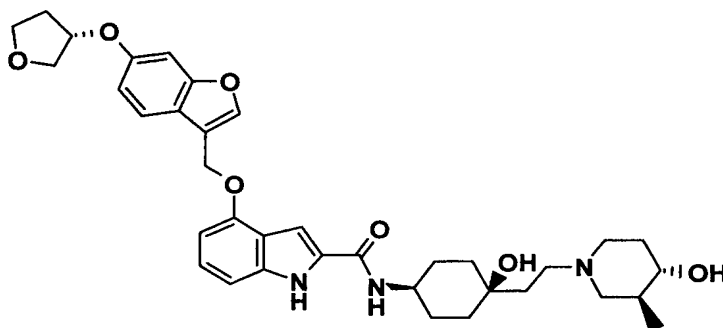


Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-[6-(3-etoxipropóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico 30g e amina 14.

15 MS (ESI): 648,5 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,47 (s, 1H), 10,1 (br, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,0-5,5 (br, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,35-3,45 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 1,25-2,0 (m, 14H),
20 1,10 (t, 3H), 0,92 (d, 3H).

Exemplo 21

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-{6-[(S)-(tetra-hidrofuran-3-il)óxi]benzofuran-3-ilmetóxi}-1H-indol-2-carboxílico

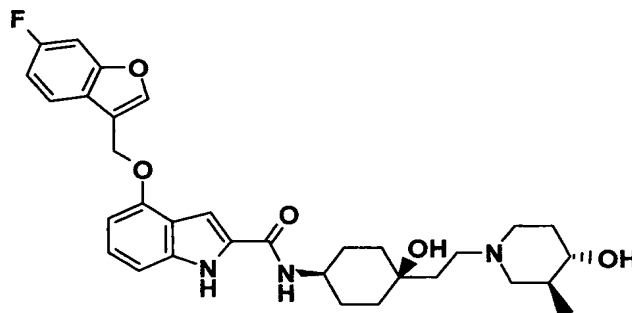


5 Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-{6-[(S)-(tetra-hidrofuran-3-il)óxi]benzofuran-3-ilmetóxi}-1H-indol-2-carboxílico 30h e amina 14.

MS (ESI): 632 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,45 (s, 1H), 9,8 (br, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,07 (m, 1H), 5,0 (br, 1H), 4,4 (br, 1H), 3,6-3,95 (m, 5H), 2,6-2,9 (m, 3H), 2,38 (t, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,2-2,0 (m, 14H), 0,86 (d, 3H).

Exemplo 22

15 {4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(6-fluorobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico

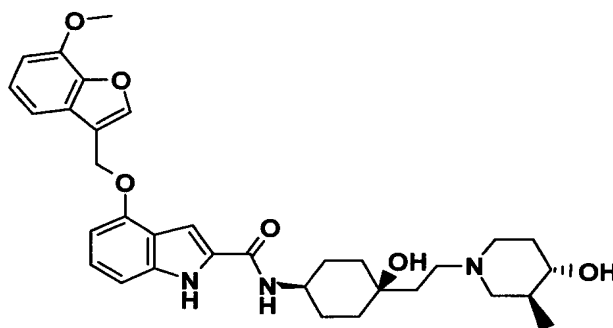


Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-(6-fluorobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2 carboxílico (síntese descrita em WO 2005/077932A2, cmpd 106) e amina 14.

MS (ESI): 564 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,79 (br s, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,7 (m, 1H), 2,73-2,95 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,45-1,79 (m, 10H), 1,2-1,44 (m, 4H), 0,88 (d, 3H).

Exemplo 23

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(7-metoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico

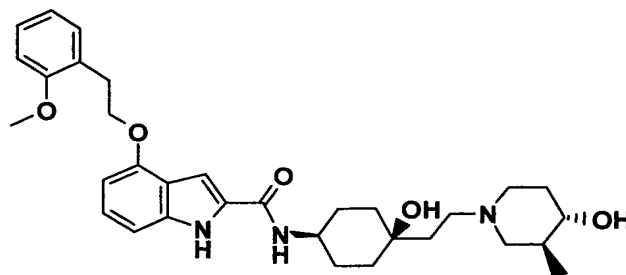


Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-(7-metoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico (síntese descrita em WO2005/077932A2, compd 119) e amina 14.

MS (ESI): 576 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,46 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 7,05 - 7,1 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,99 (br, 1H), 4,3 (br, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 2,8 - 3,4 (m, 7H), 1,91 (m, 2H), 1,5 - 1,8 (m, 7H), 1,34 (m, 4H), 0,92 (d, 3H).

Exemplo 24

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[2-(2-metóxi-fenil)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico

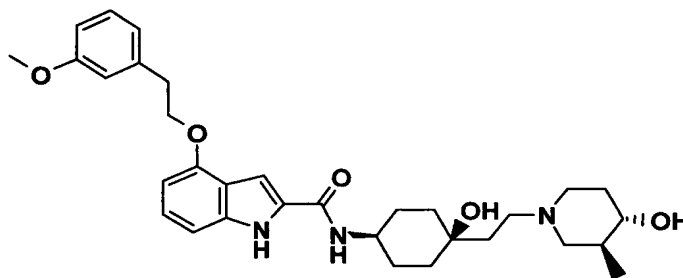


Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-[2-(2-metóxi-fenil)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico 16j e amina 14.

MS (ESI): 550 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,44 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,79 (d, 0,5H), 7,54 (d, 0,5H), 7,2-7,32 (m, 4H), 6,96-7,05 (m, 3H), 6,9 (t, 1H), 6,5 (d, 1H), 4,73 (br s, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,1 (t, 2H), 2,93-3,06 (br m, 3H), 2,6-2,75 (br m, 2H), 1,41-1,87 (m, 11H), 1,14-1,4 (m, 3H), 0,91 (d, 3H).

Exemplo 25

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[2-(3-metóxi-fenil)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico

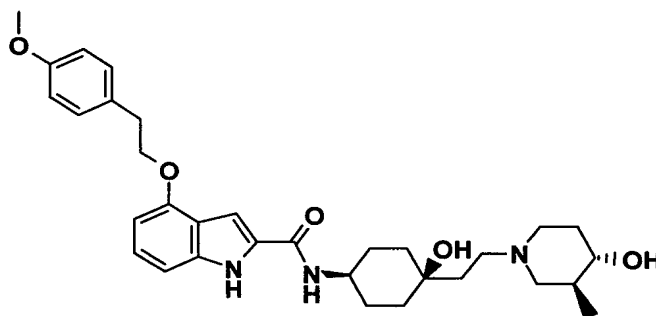


Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-[2-(3-metóxi-fenil)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico 16k e amina 14.

MS (ESI): 550 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,41 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,93-7,05 (m, 4H), 6,79 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,74 (s, 3H, e sobreposição m, 1H), 3,09 (t, 2H), 2,75-2,96 (m, 3H), 2,42 (t, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,47-1,81 (m, 10H), 1,21-1,45 (m, 4H), 0,88 (d, 3H).

Exemplo 26

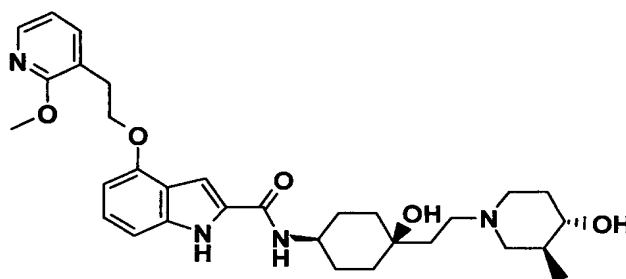
{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[2-(4-metóxi-fenil)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico



- Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-[2-(4-metóxi-fenil)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico 16l e amina 14.
- MS (ESI): 550 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,42 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,72 (s, 3H, e sobreposição m, 1H), 3,05 (t, 2H), 2,76-2,96 (m, 3H), 2,42 (t, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,47-1,82 (m, 10H), 1,25-1,45 (m, 4H), 0,88 (d, 3H).

Exemplo 27

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[2-(2-metoxipiridin-3-il)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico

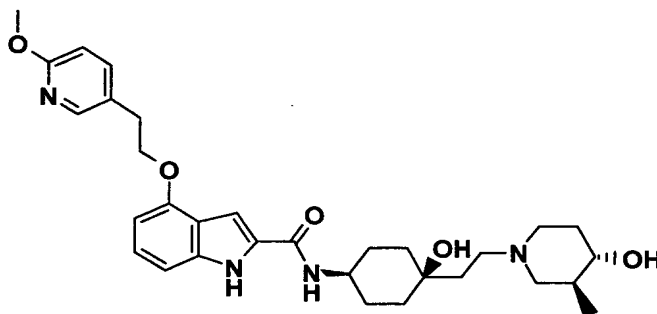


- Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-[2-(2-metoxipiridin-3-il)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico 16m e amina 14.
- MS (ESI): 551 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,42 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,94-6,98 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,08 (t, 2H), 2,75-2,95 (m, 3H), 2,42 (t, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,45-1,81 (m,

10H), 1,25-1,44 (m, 4H), 0,88 (d, 3H).

Exemplo 28

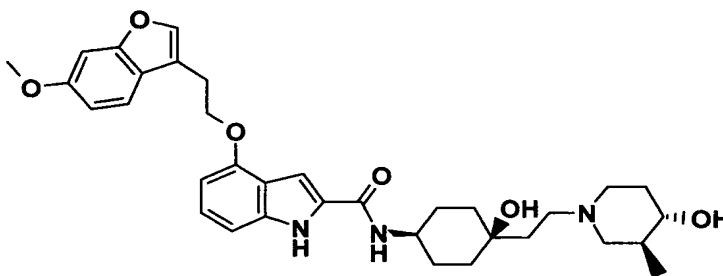
{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[2-(6-metoxipiridin-3-il)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico



- 5 Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-[2-(6-metoxipiridin-3-il)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico 16 n e amina 14. MS (ESI): 551 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,43 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 10 3,73 (m, 1H), 3,06 (t, 2H), 2,77-2,94 (m, 3H), 2,42 (t, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,46-1,81 (m, 10H), 1,24-1,43 (m, 4H), 0,88 (d, 3H).

Exemplo 29

{4-Hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[2-(6-metoxibenzofuran-3-il)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico



- 15 Este composto é sintetizado analogamente ao exemplo 1 a partir do ácido 4-[2-(6-metoxibenzofuran-3-il)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico 16o e amina 14. MS (ESI): 590 [M+H]⁺, ¹H RMN (DMSO-d₆): δ (ppm) 11,42 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,97

(d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,5 (d, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,34 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,15 (t, 2H), 2,74-2,93 (m, 3H), 2,41 (t, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,46-1,8 (m, 10H), 1,25-1,42 (m, 4H), 0,87 (d, 3H).

Os compostos de fórmula I em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável exibem valiosas propriedades farmacológicas, por exemplo, como antagonistas de CCR2 e CCR5 como indicado em testes *in vitro* conforme descrição abaixo.

a) Ensaio de ligação de membrana de CCR2

A tecnologia SPA (ensaio de proximidade de cintilação) é usada para mostrar que os compostos previnem MCP-1 de ligação a membranas de células expressando o receptor CCR2. Células CHO-dukX transfectadas expressando o gene hCCR2b são desenvolvidas em meio MEM alpha para uma confluência entre 70 e 80%. Após descartar o meio, 30 mL de solução tampão fisiológica resfriada em gelo contendo EDTA 1 mM são adicionados e as células removidas da placa usando um raspador. A suspensão de células é centrifugada em 800g por 10' a 4°C e o pélete de células ressuspenso em tampão. Lise de células é feita usando um instrumento Polytron PTI300D em 28 000 rpm por duas vezes de 30 segundos sobre gelo. Membranas são coletadas por centrifugação em 42 000 g por 20 minutos a 4°C e submetidas a um segundo ciclo de lise (Polytron, 28 000 RPM, 2x30 segundos sobre gelo). Seguindo centrifugação em 42 000 g por 20 minutos a 4°C as membranas são ressuspenso em tampão em uma concentração de proteína de 2 mg/mL e estocadas a -80°C. Soluções de estoque dez milimolares de compostos testes em 100% de DMSO são preparadas. Compostos testes são ainda diluídos em tampão para renderem as soluções concentradas quatro vezes para os testes que avaliaram uma faixa de 10^{-10} a 10^{-5} M. O ensaio SPA é realizado em um volume final de 200 µL por poço em placas de 96 poços. Os componentes são adicionados por poço na seguinte ordem:

50 µL	tampão (+/- composto teste)
50 µL	pérolas de aglutinina de germe de trigo – SPA (1,25 mg/poço) em tampão
50 µL	suspensão de membrana CCR2B diluída com tampão para 0,04

mg/mL (2 µg/poço), alternativamente 50 000 células por poço

50 µL [¹²⁵I] MCP-1 em tampão (concentração final 60 pM, 2,5 µCi/placa)

Após adição de todos os componentes, a placa é selada e incubada por 90 minutos em temperatura ambiente com agitação constante. Seguinte à incubação a placa é centrifugada em 1000 rpm em uma centrífuga Sorvall RC3B por 4 minutos em temperatura ambiente e contada por 3 minutos por poço em um instrumento TOP COUNT (Packard). As contagens corrigidas-resfriadas são usadas para a análise de ligação de radioligante.

Compostos de fórmula I têm uma IC₅₀ entre 0,002 e 10 µM.

Em uma maneira similar, ensaios de ligação para receptores CCR2 de rato, camundongo e macaco-rhesus foram estabelecidos. Devido à especificidade de espécies para os antagonistas de CCR2, os compostos de fórmula I têm uma IC₅₀ entre 0,015 e 10 µM CCR2 de camundongo e entre 0,020 e 10 µM sobre CCR2 de rato.

b) Ensaio funcional de CCR2 - quimiotaxia

Um ensaio de quimiotaxia em "micro-transwell" com monócitos de sangue periférico humano foi usado para perfil de antagonistas de CCR2. Células mononucleares de sangue periférico humano (PBMCs) foram isoladas da camada leucoplaquetária de sangue de doador através de centrifugação de densidade sobre um gradiente Ficoll-Paque. PBMCs coletadas da interface foram lavadas congeladas a -80°C até uso. Ensaios de quimiotaxia foram realizados com placas de 96 poços MultiScreen-MIC com filtros de polycarbonato de poros de 5 µm. Suspensões de células e MCP-1 (1 nM) foram feitas em RPMI1640 com glutamax suplementado com 1% de aminoácidos não-essenciais, piruvato de sódio, penicilina/estreptomicina, β-mercaptoetanol a 50 µM e 1% de albumina humana. PBMCs congeladas foram descongeladas, lavadas e ressuspensas em 2x10⁶/mL. Para avaliação de efeito inibidor dos compostos sobre quimiotaxia mediada por CCR2, células, MCP-1 e compostos foram preparados como soluções concentradas 2 vezes, misturadas e colocadas na placa de filtro e placa receptora. É importante notar que os compostos foram pré-diluídos em DMSO em um excesso

molar de 2000 vezes de modo que a concentração final de DMSO foi de 0,05% no ensaio de quimiotaxia (esta concentração de DMSO foi mostrada não ter efeito sobre quimiotaxia). Para assegurar uma concentração uniforme, os compostos foram adicionados ao compartimento superior (células) assim como ao compartimento inferior (quimiocina). Após migração por 3 horas a 37°C em uma incubadora, a placa de filtro foi cuidadosamente removida da placa receptora e descartada. As células que migraram na placa receptora foram ressuspensas e transferidas em placa de 96 poços de fundo redondo, centrifugadas e ressuspensas em 100 µL de PBS contendo 2% de FCS e 0,1% de NaN₃. As células de entrada (100 µL) foram similarmente processadas. Para o cálculo da migração específica, um número fixado de pérolas (10000) em 20 µL de tampão foi adicionado e a suspensão foi analisada por citometria de fluxo usando um FACScalibur equipado com um AutoSampler MAS-1 e software CellQuest com fixações estabelecidas para PBMCs e pérolas. Monócitos foram identificados baseados em seu padrão de dispersão dianteira (FSC) e dispersão lateral (SSC). Quimiotaxia é expressa como porcentagem de monócitos de entrada usando a seguinte fórmula: ((% de monócitos/% de pérolas)/(% de monócitos de entrada/% de pérolas de entrada)) * 100.

20 c) Ensaio funcional de CCR5 - quimiotaxia

Um ensaio de quimiotaxia microtranspoço com células pré-B de camundongo transfectadas L1.2 com CCR5 humana foi usado para perfil de antagonistas de CCR5. As células foram crescidas em RPMI1640 com glutamax suplementado com aminoácidos não-essenciais a 1%, piruvato de sódio, penicilina/estreptomicina, β-mercapto etanol a 50µM (aqui referido como RPMI completo) e 10% de FCS termoinativada. As células foram rotineiramente mantidas em cultura em uma densidade de menos que 1,5x10⁶ células/mL. No dia antes do experimento, as células foram diluídas para uma densidade de 0,2x10⁶ células/mL. Ensaio de quimiotaxia foram realizados com placas de 96 poços MultiScreen-MIC com filtros de polycarbonato de poros de 5 µm. Suspensões de células e diluições de MIP-1α foram feitas em RPMI completo contendo de 1% albumina humana. 100 µL de 2x10⁶ ce-

lulas/mL foram adicionados nos poços da placa de filtro, e então a placa de filtro foi suavemente colocada na placa receptora contendo 150 µL de meio de controle ou uma dada diluição de MIP-1 α . Para avaliação de efeito inibidor dos compostos sobre quimiotaxia mediada por CCR5, células, MIP-1 α e compostos foram preparados como soluções concentradas 2 vezes, misturadas e colocadas na placa de filtro e placa receptora. É importante notar que os compostos foram pré-diluídos em DMSO em um excesso molar de 2000 vezes de modo que a concentração final de DMSO foi 0,05% no ensaio de quimiotaxia. Para assegurar uma concentração uniforme, os compostos foram adicionados ao compartimento superior (células) assim como ao compartimento inferior (MIP-1 α). Após migração por 4 horas a 37°C em uma incubadora, a placa de filtro foi cuidadosamente removida da placa receptora e descartada. As células que migraram na placa receptora foi ressuspensas e transferidas em placa de 96 poços de fundo redondo, centrifugadas e ressuspensas em 100 µL de PBS contendo 2% de FCS e 0,1% de NaN₃. As células de entrada (100 µL) foram similarmente processadas. Para o cálculo da migração específica, um número fixado de pérolas (10000) em 20 µL de tampão FACS foi adicionado e a suspensão foi analisada por citometria de fluxo usando um FACScalibur equipado com um AutoSampler MAS-1 e software CellQuest com fixações estabelecidas para 300-19 células e pérolas. Quimiotaxia é expressa como porcentagem de células de entrada usando a seguinte fórmula: $((\% \text{ de células} / \% \text{ de pérolas}) / (\% \text{ de células de entrada} / \% \text{ de pérolas de entrada})) * 100$.

d) Ensaio de ligação de membrana de CCR5

CCR5 humana é usada para gerar transfectantes estáveis em células CHO K1. Membranas preparadas destes transfectantes de CCR5 são usadas em um ensaio de ligação de radioligante usando 125-I-MIP-1 α como um ligante e os compostos de fórmula I são testados para atividade inibidora. Os dados são reportados como IC₅₀, isto é, a concentração de composto requerida para obter 50% de inibição de ligação de [I-125]MIP-1 α . Neste ensaio, compostos de fórmula I têm uma IC₅₀ entre 0,004 e 10 µM.

Nestes ensaios, compostos de fórmula I têm uma IC₅₀ entre

0,0002 e 10 μ M. dados concretos são proporcionados nas tabelas contidas.

Exemplo	CCR2 IC50 [nM]	Exemplo	CCR2 IC50 [nM]
1	12,0	16	0,8
6	24,3	17	0,8
7	13,8	18	0,2
8	10,8	19	0,7
10	1,5	20	0,9
11	2,3	21	1,6
12	0,2	22	7,4
13	2,7	23	12,5
15	0,4		

Exemplo	CCR5 IC50 [nM]	Exemplo	CCR5 IC50 [nM]
1	13,2	15	4,8
3	13,8	13	5,8
6	27,0	16	2,9
7	11,9	18	3,3
8	58,5	20	3,2
10	10,6	21	9,0
12	0,5	23	12,1

Os agentes da invenção são eficazes como antagonistas de CCR-2 e CCR-5 duais. Assim, os agentes da invenção são úteis para a profilaxia e tratamento de doenças ou condições médicas mediadas por CCR-2 e CCR-5. CCR-2 e CCR-5 desempenham um papel importante em tráfego de leucócito, em particular migração de monócitos para sítios inflamatórios e assim os agentes da invenção podem ser usados para inibição de migração de monócitos, por exemplo, no tratamento de condições inflamatórias, alergias, e condições alérgicas, doenças autoimunes, dor crônica, rejeição de enxerto, cânceres que envolvem filtração de leucócitos, estenose ou reestenose, aterosclerose, artrite reumatoide, osteoartrite e dor crônica.

Doenças ou condições que podem ser tratadas com os agentes da invenção incluem: condições inflamatórias ou alérgicas incluindo doenças

alérgicas respiratórias como asma, rinite alérgica, COPD, doenças de pulmão de hiper-sensitividade, pneumonite de hipersensitividade, doença de pulmão intersticial (ILD), (por exemplo, fibrose pulmonar idiopática, ou ILD associada com doenças autoimunes como RA, SLE, etc.); doença pulmonar obstrutiva crônica, anafilaxia ou respostas de hipersensitividade, alergias a drogas (por exemplo, para penicilinas ou cefalosporinas), e alergias a picadas de insetos; doenças inflamatórias de intestino, como mal de Crohn e colite ulcerativa; espondiloartropatias, esclerodoma; psoríase e dermatoses inflamatórias como dermatite, eczema, dermatite atópica, dermatite de contato alérgica, urticária; vasculite.

Doenças autoimunes, em particular doenças autoimunes com uma etiologia incluindo um componente inflamatório tal como artrite (por exemplo, artrite reumatóide, artrite crônica progressiva, artrite psoriática, e artrite deformadora) e doenças reumáticas, incluindo condições inflamatórias e doenças reumáticas envolvendo perda de osso, dor inflamatória, hipersensitividade (incluindo ambas, hipersensitividade de vias aéreas e hipersensitividade dérmica) e alergias. Específicas doenças autoimunes para as quais anticorpos da invenção podem ser empregados incluem distúrbios hematológicos autoimunes (incluindo, por exemplo, anemia hemolítica, anemia aplástica, anemia de célula vermelha pura, e trombocitopenia idiopática), lúpus eritematoso sistêmico, policondrite, esclerodoma, granulomatose de Wegener, dermatomiosite, hepatite ativa crônica, miastenia grave, psoríase, síndrome de Steven – Johnson, doença celíaca idiopática, doença inflamatória de intestino autoimune (incluindo, por exemplo, colite ulcerativa, doença de Crohn e síndrome de intestino irritável), tiroidite autoimune, mal de Behcet, oftalmopatia endócrina, mal de Grave, sarcoidose, esclerose múltipla, cirrose biliar primária, diabetes juvenil (diabetes melito tipo I), uveíte (anterior e posterior), ceratoconjuntivite sicca e ceratoconjuntivite vernal, fibrose de pulmão intersticial, e glomerulonefrite (com e sem síndrome nefrótica, por exemplo, incluindo síndrome nefrótica idiopática ou nefropatia de mudança mínima); rejeição de enxerto (por exemplo, em transplante incluindo transplantes de coração, pulmão, coração – pulmão combinados, fígado, rim,

pâncreas, pele, ou córnea) incluindo rejeição de aloenxerto ou rejeição de xenoenxerto ou doença de enxerto-versus-hospedeiro, e arteriosclerose associada com transplante de órgão; aterosclerose; câncer com infiltração de leucócitos da pele ou órgãos; câncer de mama; estenose ou reestenose da vasculatura, particularmente das artérias, por exemplo, a artéria coronária, incluindo estenose ou reestenose que resulta da intervenção vascular, assim como hiperplasia neoíntima; acidente vascular cerebral; e outras doenças ou condições envolvendo respostas inflamatórias incluindo dano de reperfusão, malignidade hematológica, toxidez induzida por citocina (por exemplo, choque séptico ou choque endotóxico), polimiosite, dermatomiosite, e doenças granulomatosas incluindo sarcoidose; doenças infecciosas, incluindo HIV e AIDS.

O termo "tratamento" como aqui usado é para ser entendido como incluindo ambos os modos, terapêutico e profilático de terapia, por exemplo, em relação ao tratamento de neoplasia, terapia para prevenir o início de neoplasia clínica ou pré-clinicamente evidente, ou para a prevenção de início de células malignas ou para impedir ou reverter a progressão de células pré-malignas para malignas, assim como a prevenção ou inibição de crescimento de neoplasia ou metástase. Neste contexto, a presente invenção é, em particular, para ser entendida como abrangendo o uso de compostos da presente invenção para inibir ou prevenir desenvolvimento de câncer de pele, por exemplo, carcinoma de célula basal ou escamosa em consequência a exposição a UV, por exemplo, resultante de exposição crônica ao sol.

Agentes da invenção são particularmente úteis para tratamento de doenças de metabolismo de osso e cartilagem incluindo osteoartrite, osteoporose e outras artrites inflamatórias, por exemplo, artrite reumatóide, e perda de osso em geral, incluindo perda de osso relacionada com idade, e em particular doença periodontal.

Os agentes da invenção também podem ser usados em aplicações oculares que incluem o tratamento de distúrbios oculares, em particular de distúrbios inflamatórios, de dor ocular incluindo dor associada com cirur-

gia ocular como PKR ou cirurgia de catarata, de alergia ocular, de fotofobia de varias etiologias, de elevada pressão intraocular (em glaucoma) através da inibição de produção de proteína TIGR (trabecular meshwork inducible glucocorticoid response), e de doença de olho seco.

5 Para as indicações acima, a dosagem apropriada, é claro, variará dependendo de, por exemplo, o particular agente da invenção a ser empregado, o sujeito a ser tratado, o modo de administração e a natureza e severidade da condição sendo tratada. Entretanto, em uso profilático, resultados satisfatórios são genericamente indicados serem obtidos em dosagens
10 de cerca de 0,05 mg a cerca de 10 mg por quilograma de peso de corpo, mais usualmente de cerca de 0,1 mg a cerca de 5 mg por quilograma de peso de corpo. A frequência de dosagem para uso profilático normalmente estará na faixa de cerca de uma vez por semana até cerca de uma vez a cada 3 meses, mais usualmente na faixa de cerca de uma vez a cada duas semanas
15 até cerca de uma vez a cada 10 semanas, por exemplo, uma vez a cada 4 ou 8 semanas. O agente da invenção é convenientemente administrado parenteralmente, intravenosamente, por exemplo, na veia antecubital ou outra periférica, intramuscularmente, ou subcutaneamente. Por exemplo, um tratamento profilático tipicamente compreende administração de agente da
20 invenção uma vez por mês a uma vez a cada 2 a 3 meses, ou menos frequentemente.

Os agentes da invenção podem ser administrados em combinação com um outro agente ativo. Apropriados agentes ativos incluem antime-
tabólitos (por exemplo, metotrexato), agentes anti-TNF (por exemplo, Remi-
25 cade[®] (infliximabe), Enbrel[®] (Etanercepto), Humira[®] (adalimumabe)), agentes anti-IL-1 (por exemplo, pralnacasan, ACZ885), inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos e não-nucleosídeos, inibidores de HIV protease, inibidores de fusão e outros agentes antirretrovirais. O agente ativo ou agentes podem ser administrados simultaneamente, separadamente ou sequencial-
30 mente com o agente da invenção.

Composições farmacêuticas da invenção podem ser fabricadas em maneira convencional. Uma composição de acordo com a invenção é

preferivelmente fornecida na forma liofilizada. Para administração imediata ela é dissolvida em um apropriado carreador aquoso, por exemplo, água estéril para injeções ou solução salina fisiológica tamponada estéril. Caso seja considerado desejável constituir uma solução de maior volume para administração por infusão antes que como uma injeção de quantidade relativamente grande, é vantajoso incorporar albumina de soro humana ou o próprio sangue heparinizado do paciente na solução salina no momento de formulação. A presença de um excesso de tal proteína fisiologicamente inerte previne perda de anticorpo por adsorção sobre as paredes do recipiente e tubulação usados com a solução de infusão. Se albumina é usada, uma concentração apropriada é de 0,5 a 4,5% em peso da solução salina.

Os agentes da invenção podem ser administrados através de qualquer rota convencional, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de soluções para beber, comprimidos ou cápsulas ou parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções ou suspensões injetáveis. Normalmente para administração sistêmica formas de dosagem oral são preferidas, embora para algumas indicações os agentes da invenção também possam ser administrados topicamente ou dermicamente, por exemplo, na forma de um creme ou gel de derme ou preparação semelhante ou, para os propósitos de aplicação ao olho, na forma de um creme ocular, gel ou preparação de gota ocular; ou podem ser administrados por inalação, por exemplo, para tratamento de asma. Apropriadas formas de dosagem unitária para administração oral compreendem, por exemplo, de 25 a 250 mg de agente da invenção por dosagem unitária.

Os agentes da invenção têm tipicamente um favorável perfil farmacocinético, isto é, tal como uma eliminação relativamente rápida com o tempo. Uma eliminação mais rápida é tipicamente indicativa de uma aperfeiçoada tolerabilidade ou é tipicamente associada a menos efeitos colaterais. Tal pode ser avaliado através de determinação, por exemplo, de ocupação de receptor do receptor CCR2 com o tempo.

Avaliação de ocupação de receptor pode ser realizada em placas de 96 poços. 45 microlitros de amostras de sangue obtidas recentemente

te são incubados com 5 microlitros de uma solução de MCP-1 (várias concentrações para avaliação de uma curva de ligação ("binding curve"). A concentração da dita solução de MCP-1 é de 0,01 a 100 nanomolar, pelo que as diluições são feitas em RPMI1640 com glutamax suplementado com 1% de aminoácidos não-essenciais, piruvato de sódio, penicilina/estreptomicina, 50 microlitros de beta-mercapto etanol e 1% de albumina humana. A dita incubação é realizada por 30 minutos a 37°C, e é então interrompida por adição de 180 microlitros de solução de lise BD FACS seguida por centrifugação. A dita adição de lise e centrifugação são repetidas uma vez e as células restantes são então lavadas com tampão FACS resfriado com gelo (FBS contendo 2% de FCS e 0,1% de NaN_3). Com o que, as células são coloridas com anticorpos para análise FACS.

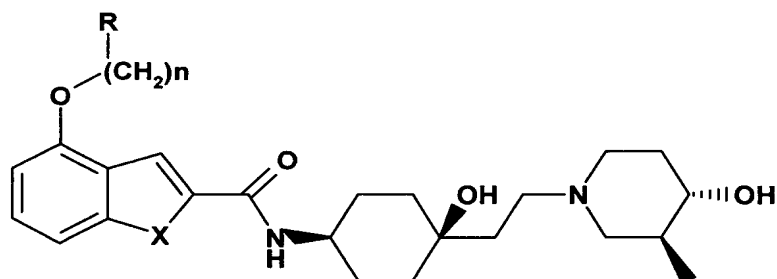
As células são agora triplamente manchadas com anti-CD14 conjugado – FITC, anti-HLA-DR conjugado – PE e anti-CCR2 conjugado – APC. Os anticorpos são diluídos em tampão FACS, suplementado com 3 mg/mL de IgG humana, e a coloração é realizada em um total de 25 microlitros por 30 minutos sobre gelo. As células coloridas são lavadas duas vezes com tampão FACS frio e então analisadas por citometria de fluxo usando um FACScalibur e software CellQuest. A expressão de CCR2 sobre monócitos positivos CD-14 e HLA-DR é determinada e expressa como intensidade de fluorescência média (MFI). A expressão de CCR2 relativa é expressa como porcentagem de coloração de controle.

Para os compostos da presente invenção os dados apresentados mostram um bloqueio de receptor reduzido significativo após 24 horas quando comparado aos compostos do estado da técnica.

Nº de exemplo	Dose (mg/kg)	Bloqueio de receptor após duas horas em %	Bloqueio de receptor após 24 horas em %
WO05/077932 (exemplo 42)	10	100	97,2
WO05/077932 (exemplo 86)	10	93,2	92,9
WO05/077932 (exemplo 98)	10	92,5	88,3
Presente invenção (exemplo 15)	10	103,2	42,6
Presente invenção (exemplo 16)	10	78,1	21,6
Presente invenção (exemplo 18)	10	88,2	43,5

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I), ou um sal, éster ou profármaco farmacêuticamente aceitável:



(I)

5 em que:

X é CH₂ ou NH;

n é 1 ou 2;

R é selecionado de C₃₋₁₈ cicloalquila, C₃₋₁₈ heterocicloalquila, C₃₋₁₈ heteroarila, C₃₋₁₈ arila;

10 R tem opcionalmente fundido a si um grupo B selecionado de C₃₋₈ cicloalquila, C₃₋₈ heterocicloalquila, C₃₋₈ arila e C₃₋₈ heteroarila;

e R e B são, cada um independentemente, não-substituído ou substituído com R₁ que define um ou mais grupos selecionados independentemente de halo, C₁₋₇ alcóxi, oxo, C₁₋₇ alquila, C₁₋₇ alcóxi-C₁₋₇ alcóxi, C₂₋₇ alquenila, C₂₋₇

15 alquenilóxi, amino, amino, carbonila, carbamoíla, mono- ou di-C₁₋₇ alquilamino, hidroxila, ciano, mercapto, C₁₋₇ alcoxycarbonila, arila, heteroarila, carbóxi, sulfanila; sulfonila; R₁ sendo ele próprio não-substituído ou substituído com um ou mais grupos selecionados de halo, hidroxila, ciano, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₂₋₇ alquenila, C₂₋₇ alquenilóxi, amino, aminocarbonila, carbamoíla, 20 mono- ou di-C₁₋₇ alquilamino, hidroxila, ciano, mercapto, C₁₋₇ alcoxycarbonila, arila, heteroarila, carbóxi.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que X é NH.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R é C₃₋₁₈ heteroarila e R e B são, cada um independentemente, não-substituído 25 ou substituído com R₁ como definido na reivindicação 1.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações

anteriores, em que R é benzofuranila.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores selecionado de:

- 5 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il) etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-ciclobutilmetóxi-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(tetra-hidrofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(furan-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- 10 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il) etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(2-cloro-tiazol-4-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il) etil]ciclo-hexil} amida do ácido 4-(6-metoxipiridin-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il) etil]ciclo-hexil} amida do ácido 4-(4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- 15 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il) etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetra-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- 20 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[(S)-1-(2,3-di-hidrobenzofuran-3-il)metóxi]-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il) etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-((R,S)-6-metóxi-2,3-di-hidrobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- 25 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il) etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(4-metoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(4,6-difluorobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il)etil] ciclo-hexil}amida do ácido 4-(5-cloro-benzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- 30 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(6-metoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico

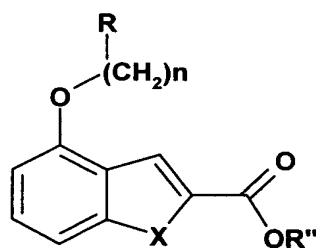
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(6-etoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(6-ciclopropilmetoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- 5 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metilpiperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[6-(2-etoxietóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[6-((RS)-2-metóxi-1-metiletóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico
- 10 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[6-(2-isopropoxietóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[6-(3-metoxipropóxi) benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico
- 15 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[6-(3-etoxipropóxi)benzofuran-3-ilmetóxi]-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-{6-[(S)-(tetra-hidrofuran-3-il)óxi]benzofuran-3-ilmetóxi}-1H-indol-2-carboxílico
- 20 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(6-fluorobenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-(7-metoxibenzofuran-3-ilmetóxi)-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il) etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[2-(2-metóxi-fenil)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico
- 25 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il) etil] ciclo-hexil}amida do ácido 4-[2-(3-metóxi-fenil)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[2-(4-metóxi-fenil)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico
- 30 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida do ácido 4-[2-(2-metoxipiridin-3-il)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico
- {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida

do ácido 4-[2-(6-metoxipiridin-3-il)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico
 {4-hidróxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidróxi-3-metil-piperidin-1-il)etil]ciclo-hexil}amida
 do ácido 4-[2-(6-metoxibenzofuran-3-il)etóxi]-1H-indol-2-carboxílico.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações
 5 anteriores, para uso como um composto farmacêutico para a prevenção,
 melhora ou tratamento de uma doença ou condição autoimune ou inflamatória.

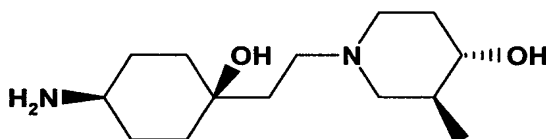
7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
 a 3, para uso como um composto farmacêutico para a prevenção, melhora
 10 ou tratamento de infecção de HIV ou AIDS.

8. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I)
 como definido na reivindicação 1, compreendendo reação de um composto
 de fórmula (III):



(III)

15 em que R'' é H ou um grupo C₁-C₇ alquila, com um composto de fórmula (IV)



e recuperação de composto resultante de fórmula (I) em forma livre ou sal.

9. Composto obtenível pelo processo como definido na reivindi-
 cação 8.

10. Composição farmacêutica compreendendo um composto
 20 como definido na reivindicação 1, em associação com um diluente ou veículo
 farmaceuticamente aceitável.

11. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, na
 fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma doença ou

condição autoimune ou inflamatória.

12. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de infecção de HIV ou AIDS.

5 13. Método para inibir receptores de quimiocina ou proteína de macrófago ou de redução de inflamação em um paciente em necessidade de tal tratamento, cujo método compreende administração ao dito paciente de uma quantidade eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

10 14. Método de tratamento de uma doença ou condição inflamatória ou autoimune, compreendendo administração ao dito paciente de uma quantidade eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

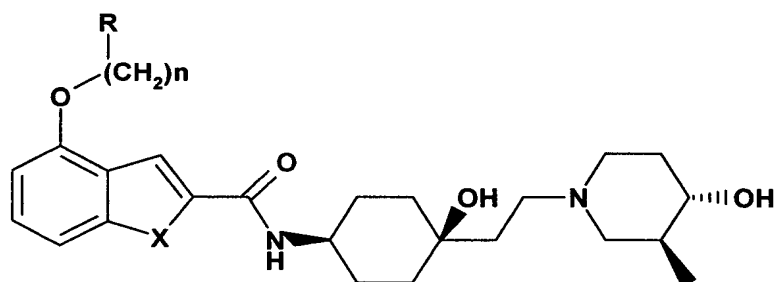
15 15. Método de tratamento de infecção de HIV ou AIDS, compreendendo administração ao dito paciente de uma quantidade eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

20 16. Uso de um composto como definido na reivindicação 1 em combinação com um ou mais agentes selecionados de: metotrexato, um agente anti-TNF, um agente anti-IL-1, um inibidor nucleosídeo ou não-nucleosídeo da transcriptase reversa, um inibidor de HIV protease, inibidor de fusão e agente antirretroviral para o tratamento de uma doença ou condição inflamatória ou autoimune ou HIV ou AIDS.

RESUMO

Patente de Invenção "DERIVADOS DE CICLO-HEXIL AMIDA DO ÁCIDO ARIL CARBOXÍLICO".

A presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I)



5

(I)

um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster de profármaco do mesmo:
(I) em que as variantes R e X são definidas no relatório descritivo.