

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

(21) **PI0707701-7 A2**



* B R P I 0 7 0 7 7 0 1 A 2 *

(22) Data de Depósito: 29/01/2007
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/695
C07F 7/08
A61P 9/10

(54) Título:
**TRIALQUILSILILBENZILAMINOCARBOXIINDÓIS,
INDAZÓIS E USO DOS MESMOS EM TRATAMENTO
DE DISTÚRBIOS MEDIADOS POR CETP**

(57) Resumo: Patente de Invenção:
"TRIALQUILSILILBENZILAMINOÇARBOXIINDÓIS, INDAZÓIS E USO
DOS MESMOS EM TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS MEDIADOS
POR CETP. Compostos de fórmula I sua fabricação, composições
contendo os mesmos e seus usos como medicamentos no tratamento
e/ou profilaxia de doenças mediadas por proteína de transferência do
éster cdesteril (CETP).

(30) Prioridade Unionista: 07/02/2006 EP 06 101377.7

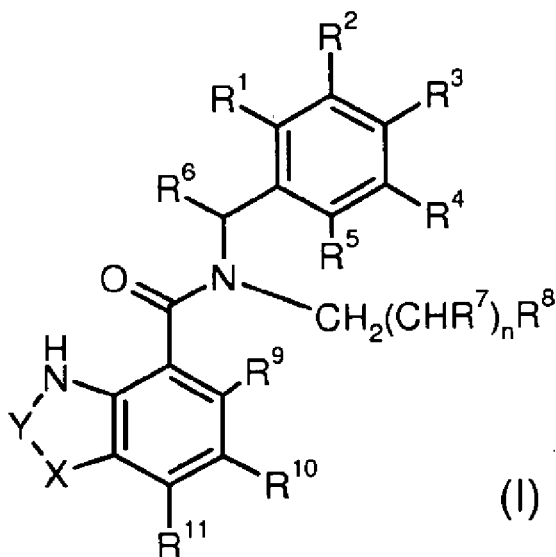
(73) Titular(es): F.HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es): Aurelia Conte, Cyrille Maugeais, Holger Kuehne,
Patrizio Mattei, Philippe Pflieger, THOMAS LUEBBERS, Werner
Mueller

(74) Procurador(es): DANNEMANN SIEMSEN, BIGLER
& IPANEMA MOREIRA

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007050813 de 29/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/090750 de 16/08/2007



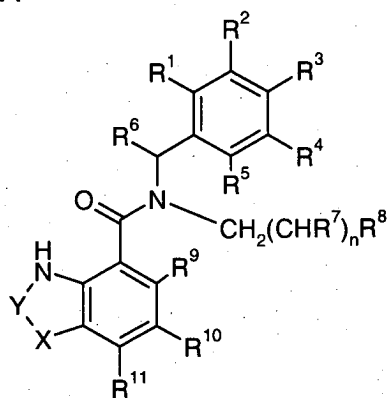


PI0707701-7

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "TRIALQUIL-SILILBENZILAMINOCARBOXIINDÓIS, INDAZÓIS E USO DOS MESMOS EM TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS MEDIADOS POR CETP".

A presente invenção refere-se aos novos derivados de 1H-indol-5-7-carboxamido, 1H-indazol-7-carboxamido ou 1H-indolina-7-carboxamido, fabricação dos mesmos, composições farmacêuticas contendo-os e uso dos mesmos como medicamentos.

Em um primeiro aspecto a presente invenção refere-se a um composto de fórmula I



10 em que

-X-Y- é -CR^a=CR^c- ou -CR^a=N- ou -CR^aR^b-CR^cR^d-,

em que R^a, R^b, R^c e R^d são independentemente um do outro selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e C₁-C₈alquila;

15 R¹, R², R⁴ e R⁵ são independentemente um do outro selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C₁-C₈alquila, C₁-C₈alcóxi, halogênio e halogeno-C₁-C₈alquila;

R³ é Si(C₁-C₆alquila)₃;

R⁶ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁-C₈alquila;

20 R⁷ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁-C₈alquila, hidróxi e halogênio;

R⁸ é selecionado do grupo consistindo em C₁-C₈alquila, C₂-C₈alquenila, halogeno-C₁-C₈alquila, heterociclila, heteroarila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C₁-C₈alquila, C₁-C₈alcóxi, halogeno-C₁-C₈alquila, halogeno-C₁-

25

C_8 alcóxi e halogênio, fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C_1 - C_8 alquila, C_1 - C_8 alcóxi, halogeno- C_1 - C_8 alquila, halogeno- C_1 - C_8 alcóxi e halogênio, $-OR^{12}$, em que R^{12} é C_1 - C_8 alquila ou fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C_1 - C_8 alquila, C_1 - C_8 alcóxi, halogeno- C_1 - C_8 alquila, halogeno- C_1 - C_8 alcóxi e halogênio, $-NR^{13}R^{14}$, em que R^{13} e R^{14} independentemente um do outro são selecionados de hidrogênio, C_1 - C_8 alquila, e fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C_1 - C_8 alquila, C_1 - C_8 alcóxi, halogeno- C_1 - C_8 alquila, halogeno- C_1 - C_8 alcóxi e halogênio, e $-C(O)-OR^{15}$, em que R^{15} é hidrogênio ou C_1 - C_8 alquila; R^9 , R^{10} e R^{11} independentemente um do outro são selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C_1 - C_8 alquila, cicloalquila, C_1 - C_8 alcóxi, halogeno- C_1 - C_8 alquila, e halogênio;

15 n é 1, 2 ou 3; e todos os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um composto da fórmula I

em que

20 $-X-Y-$ é $-CR^a=CR^c-$ ou $-CR^a=N-$ ou $-CR^aR^b-CR^cR^d-$, em que R^a , R^b , R^c e R^d são independentemente um do outro selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e C_1 - C_8 alquila; R^1 , R^2 , R^4 e R^5 são independentemente um do outro selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C_1 - C_8 alquila, C_1 - C_8 alcóxi, halogênio e halogeno- C_1 - C_8 alquila;

25 R^3 é $Si(C_1-C_6alquila)_3$; R^6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_1 - C_8 alquila; R^7 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_1 - C_8 alquila,

30 hidróxi e halogênio; R^8 é selecionado do grupo consistindo em C_1 - C_8 alquila, C_2 - C_8 alquenila, halogeno- C_1 - C_8 alquila, heterociclila, heteroarila que é não subs-

tituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente seleciona-
 dos de C₁-C₈alquila, C₁-C₈alcóxi, halogeno-C₁-C₈alquila, halogeno-C₁-
 C₈alcóxi e halogênio, fenila que é não substituída ou substituída por um ou
 dois grupos independentemente selecionados de C₁-C₈alquila, C₁-C₈alcóxi,
 5 halogeno-C₁-C₈alquila, halogeno-C₁-C₈alcóxi e halogênio, -OR¹², em que R¹²
 é C₁-C₈alquila ou fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois
 grupos independentemente selecionados de C₁-C₈alquila, C₁-C₈alcóxi, halo-
 geno-C₁-C₈alquila, halogeno-C₁-C₈alcóxi e halogênio, -NR¹³R¹⁴, em que R¹³
 e R¹⁴ independentemente um do outro são selecionados de hidrogênio, C₁-
 10 C₈alquila, e fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois gru-
 pos independentemente selecionados de C₁-C₈alquila, C₁-C₈alcóxi, haloge-
 no-C₁-C₈alquila, halogeno-C₁-C₈alcóxi e halogênio, e -C(O)-OR¹⁵, em que
 R¹⁵ é hidrogênio ou C₁-C₈alquila;
 R⁹, R¹⁰ e R¹¹ independentemente um do outros são selecionados do grupo
 15 consistindo em hidrogênio, C₁-C₈alquila, C₃-C₈cicloalquila, C₁-C₈alcóxi, halo-
 geno-C₁-C₈alquila, e halogênio;
 n é 1, 2 ou 3;
 e todos os sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

A menos que de outro modo indicado, as seguintes definições
 20 são apresentadas para ilustrar e definir o significado e escopo de vários ter-
 mos usados para descrever a invenção inclusa.

O termo "C₁-C₈-alquila", sozinho ou em combinação, significa um
 grupo alquila de cadeia linear ou de cadeia ramificada com 1 a 8 átomos de
 carbono, por exemplo, um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada com 1
 25 a 6 átomos de carbono, por exemplo, um grupo alquila de cadeia linear ou
 ramificada com 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos C₁-C₈ alquila
 de cadeia linear e ramificada são metila, etila, propila, isopropila, butila, iso-
 butila, terc-butila, as pentilas isoméricas, as hexilas isoméricas, as heptilas
 isoméricas e as octilas isoméricas, por exemplo, metila, etila e terc-butila.

30 O termo "C₂₋₈-alquenila", sozinho ou em combinação, significa
 um radical de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada compreendendo
 uma ligação olefínica e até 8, por exemplo, até 6, por exemplo, até 4 átomos

de carbono. Exemplos de grupos alquenila são etenila, 1-propenila, 2-propenila, isopropenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila e isobutenila.

O termo "cicloalquila" ou "C₃₋₇-cicloalquila" significa um grupo carbocíclico saturado contendo de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila ou cicloeptila, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila e ciclopentila.

O termo alcóxi refere-se ao grupo R'-O-, em que R' é C₁-C₈alquila e o termo C₁-C₈alquila tem o significado anteriormente mencionado. Exemplos de grupos C₁-C₈alcóxi são, por exemplo, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi e terc-butóxi, por exemplo, metóxi e etóxi, por exemplo, metóxi.

O termo "C₁₋₈-alcóxi-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos C₁-C₈alquila como acima definido em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio dos grupos C₁-C₈alquila é substituído por um grupo alcóxi, por exemplo, metóxi ou etóxi. Exemplos de grupos C₁-C₈alcóxi-C₁-C₈alquila incluem 2-metoxietila, 3-metoxipropila e 1-metóxi-1-metil-etila.

O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "halogeno-C₁-C₈alquila" refere-se a grupos C₁-C₈alquila como acima definido em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo C₁-C₈alquila é substituído por um átomo de halogênio, por exemplo, flúor ou cloro. Exemplos de grupos C₁-C₈alquila halogenados incluem trifluorometila, difluorometila, fluorometila e clorodifluorometila.

O termo "halogeno-C₁-C₈alcóxi" refere-se a grupos C₁-C₈alcóxi como acima definido em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo C₁-C₈alcóxi é substituído por um átomo de halogênio, por exemplo, flúor ou cloro. Exemplos de grupos C₁-C₈alquila halogenados incluem trifluorometóxi, difluorometóxi, fluorometóxi e clorodifluorometóxi.

O termo "C₁-C₈alcóxi-halogeno-C₁-C₈alquila" refere-se a grupos halogeno-C₁-C₈alquila como acima definido em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo halogeno-C₁-C₈alquila é substituído por um grupo alcóxi. Um exemplo de um grupo C₁-C₈alcóxi-halogeno-C₁-C₈alquila é 2,2,2-trifluor-1-metóxi-1-trifluorometil-etila.

O termo "heteroarila" refere-se a um anel de 5 ou 6 membros aromáticos que pode compreender um, dois ou três átomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. Exemplos de grupos heteroarila são, por exemplo, furila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tienila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, imidazolila, ou pirrolila, por exemplo, furila, tienila, tiazolila e piridila.

O termo "heterociclila" refere-se a um anel de 5 ou 6 membros saturado ou parcialmente insaturado compreendendo um, dois ou três átomos selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Exemplos de heterociclila incluem piperidinila, piperazinila, azepinila, pirrolidinila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, tiadiazolilidinila, diidrofurila, tetraidrofurila, diidropiranila, tetraidropiranila, tetraidrotiopiranila e tiamorfolinila, por exemplo, tetraidrotiopiranila.

O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se àqueles sais que retêm as propriedades e eficácias biológicas das bases livres ou ácidos livres, que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Os sais são formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico ou ácido fosfórico, por exemplo, ácido clorídrico, e ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácidos pirúvico, ácido oxílico, ácido maléico, ácido malônico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, N-acetilcisteína e similares. Além disso, estes sais podem ser preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou uma base orgânica ao ácido livre. Sais derivados de uma base inorgânica incluem, porém não estão limitados aos, sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio e similares. Sais derivados de bases orgânicas incluem, porém não estão limitadas, aos sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas e resinas permutadoras de íon básico, tais como resinas de isopropilamina, trime-

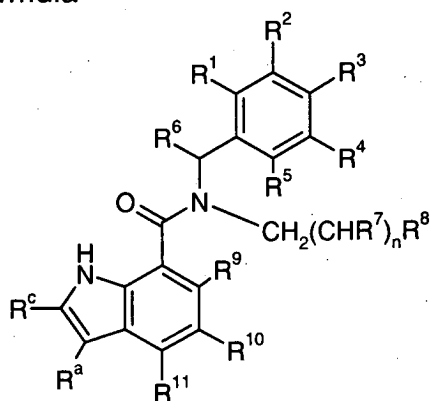
tilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, polimina e similares. O composto de fórmula I pode também estar presente na forma zwitteríons.

Os compostos de fórmula I podem também ser solvados, por exemplo, hidratados. A solvatação pode ser realizada no curso do processo de fabricação ou pode acontecer, por exemplo, como uma consequência de propriedades higroscópicas de um composto anidro inicialmente de fórmula I (hidratação). O termo sais farmacologicamente aceitáveis também inclui solvatos fisiologicamente aceitáveis.

"Isômeros" são compostos que têm fórmulas moleculares idênticas, porém diferem na natureza ou a seqüência de ligação de seus átomos ou na disposição de seus átomos no espaço. Isômeros que diferem na disposição de seus átomos no espaço são denominados "estereoisômeros". Estereoisômeros que são imagens refletidas de um outro são denominados "diastereoisômeros", e estereoisômeros que são imagens refletidas não sobreponíveis são denominados "enantiômeros", ou algumas vezes isômeros óticos. Um átomo de carbono ligado a quatro substituintes não idênticos é denominado um "centro quiral".

Em uma modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula I em que -X-Y- significa $-CR^a=CR^c-$ e R^a e R^c são independentemente um do outro selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e C_1-C_8 alquila. Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula I em que -X-Y- significa $-CR^a=CR^c-$ e R^a e R^c são hidrogênio.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I tendo a fórmula



(I-A)

em que

R^a e R^c são independentemente um do outro selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e C_1-C_8 alquila;

5 R^1 , R^2 , R^4 e R^5 são independentemente um do outro selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alcóxi, halogênio e halogeno- C_1-C_8 alquila;

R^3 é $Si(C_1-C_6alquila)_3$;

R^6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_1-C_8 alquila;

10 R^7 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_1-C_8 alquila, hidróxi e halogênio;

R^8 é selecionado do grupo consistindo em C_1-C_8 alquila, C_2-C_8 alquenila, halogeno- C_1-C_8 alquila, heterociclila, heteroarila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alcóxi, halogeno- C_1-C_8 alquila, halogeno- C_1-C_8 alcóxi e halogênio, fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alcóxi, halogeno- C_1-C_8 alquila, halogeno- C_1-C_8 alcóxi e halogênio, $-OR^{12}$, em que R^{12} é C_1-C_8 alquila ou fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alcóxi, halogeno- C_1-C_8 alquila, halogeno- C_1-C_8 alcóxi e halogênio, $-NR^{13}R^{14}$, em que R^{13} e R^{14} independentemente um do outro são selecionados de hidrogênio, C_1-C_8 alquila, e fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alcóxi, halogeno- C_1-C_8 alquila, halogeno- C_1-C_8 alcóxi e halogênio, e $-C(O)-OR^{15}$, em que R^{15} é hidrogênio ou C_1-C_8 alquila;

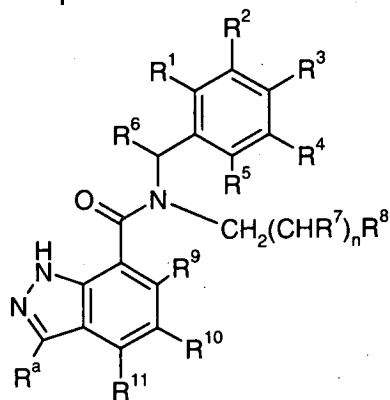
25 R^9 , R^{10} e R^{11} independentemente um do outros são selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C_1-C_8 alquila, C_3-C_8 cicloalquila, C_1-C_8 alcóxi, halogeno- C_1-C_8 alquila, e halogênio;

30 n é 1, 2 ou 3;

e todos os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Em outra modalidade, a invenção também fornece compostos de

fórmula I, em que -X-Y- é -CR^a=N- e R^a é hidrogênio ou C₁-C₈alquila; desse modo, significando compostos de fórmula I tendo a fórmula



em que

R^a é hidrogênio e C₁-C₈alquila;

5 R¹, R², R⁴ e R⁵ são independentemente um do outro selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C₁-C₈alquila, C₁-C₈alcóxi, halogênio e halogeno-C₁-C₈alquila;

R³ é Si(C₁-C₆alquila)₃;

10 R⁶ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁-C₈alquila;

R⁷ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁-C₈alquila, hidróxi e halogênio;

R⁸ é selecionado do grupo consistindo em C₁-C₈alquila, C₂-C₈alquenila, halogeno-C₁-C₈alquila, heterociclila, heteroarila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C₁-C₈alquila, C₁-C₈alcóxi, halogeno-C₁-C₈alquila, halogeno-C₁-C₈alcóxi e halogênio, fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C₁-C₈alquila, C₁-C₈alcóxi, halogeno-C₁-C₈alquila, halogeno-C₁-C₈alcóxi e halogênio, -OR¹², em que R¹²

20 é C₁-C₈alquila ou fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C₁-C₈alquila, C₁-C₈alcóxi, halogeno-C₁-C₈alquila, halogeno-C₁-C₈alcóxi e halogênio, -NR¹³R¹⁴, em que R¹³ e R¹⁴ independentemente um do outro são selecionados de hidrogênio, C₁-C₈alquila, e fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C₁-C₈alquila, C₁-C₈alcóxi, haloge-

25

no-C₁-C₈alquila, halogeno-C₁-C₈alcóxi e halogênio, e -C(O)-OR¹⁵, em que R¹⁵ é hidrogênio ou C₁-C₈alquila;

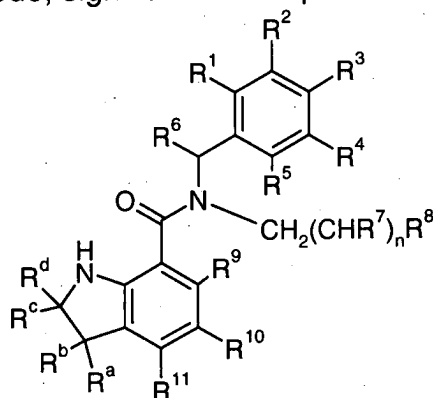
R⁹, R¹⁰ e R¹¹ independentemente um do outro são selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C₁-C₈alquila, C₃-C₈cicloalquila, C₁-C₈alcóxi, halogeno-C₁-C₈alquila, e halogênio;

n é 1, 2 ou 3;

e todos os sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula I-B em que R^a é hidrogênio.

Além disso, a invenção refere-se a compostos de fórmula I, em que -X-Y- significa -CR^aR^b-CR^cR^d- e R^a, R^b, R^c e R^d são independentemente um do outro selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e C₁-C₈alquila; desse modo, significando compostos de fórmula I tendo a fórmula



(I-C)

em que

R^a, R^b, R^c e R^d são independentemente um do outro selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e C₁-C₈alquila;

R¹, R², R⁴ e R⁵ são independentemente um do outro selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C₁-C₈alquila, C₁-C₈alcóxi, halogênio e halogeno-C₁-C₈alquila;

R³ é Si(C₁-C₆alquila)₃;

R⁶ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C₁-C₈alquila;

R⁷ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C₁-C₈alquila, hidróxi e halogênio;

R⁸ é selecionado do grupo consistindo em C₁-C₈alquila, C₂-

C_8 alquenila, halogeno- C_1 - C_8 alquila, heterociclila, heteroarila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C_1 - C_8 alquila, C_1 - C_8 alcóxi, halogeno- C_1 - C_8 alquila, halogeno- C_1 - C_8 alcóxi e halogênio, fenila que é não substituída ou substituída por um ou

 5 dois grupos independentemente selecionados de C_1 - C_8 alquila, C_1 - C_8 alcóxi, halogeno- C_1 - C_8 alquila, halogeno- C_1 - C_8 alcóxi e halogênio, $-OR^{12}$, em que R^{12} é C_1 - C_8 alquila ou fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C_1 - C_8 alquila, C_1 - C_8 alcóxi, halogeno- C_1 - C_8 alquila, halogeno- C_1 - C_8 alcóxi e halogênio, $-NR^{13}R^{14}$, em que R^{13}

 10 e R^{14} independentemente um do outro são selecionados de hidrogênio, C_1 - C_8 alquila, e fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C_1 - C_8 alquila, C_1 - C_8 alcóxi, halogeno- C_1 - C_8 alquila, halogeno- C_1 - C_8 alcóxi e halogênio, e $-C(O)-OR^{15}$, em que R^{15} é hidrogênio ou C_1 - C_8 alquila;

 15 R^9 , R^{10} e R^{11} independentemente um do outro são selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C_1 - C_8 alquila, cicloalquila, C_1 - C_8 alcóxi, halogeno- C_1 - C_8 alquila, e halogênio;

 n é 1, 2 ou 3;

 e todos os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

20 Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I-C, em que R^a , R^b , R^c e R^d são hidrogênio.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula I em que R^1 , R^2 , R^4 e R^5 são hidrogênio.

Ainda em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I em que R^1 é C_1 - C_8 alcóxi ou halogênio e R^2 , R^4 e R^5 são hidrogênio. Ainda em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I, em que R^2 é halogênio e R^1 , R^4 e R^5 são hidrogênio.

 25

Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I, em que R^3 é $Si(CH_3)_3$ ou $Si(CH_3)_2CH(CH_3)_2$. Ainda em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I, em que R^3 é

 30 $Si(CH_3)_3$.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos

em que R^6 é hidrogênio.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I, em que R^7 é hidrogênio.

5 Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I em que R^8 é selecionado do grupo consistindo em C_1 - C_8 alquila, C_2 - C_8 alquenila, e halogeno- C_1 - C_8 alquila.

Ainda em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I em que R^8 é heterociclila ou heteroarila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C_1 - C_8 alquila, C_1 - C_8 alcóxi, halogeno- C_1 - C_8 alquila, halogeno- C_1 - C_8 alcóxi e halogênio. Ainda em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I em que heterociclila é tetraidrotiopiranila e heteroarila é selecionada de furanila, piridila, tiazolila ou tienila.

15 Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I em que R^8 é $-OR^{12}$, e R^{12} é C_1 - C_8 alquila ou fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C_1 - C_8 alquila, C_1 - C_8 alcóxi, halogeno- C_1 - C_8 alquila, halogeno- C_1 - C_8 alcóxi e halogênio.

20 Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I, em que R^8 é $-NR^{13}R^{14}$, em que R^{13} e R^{14} independentemente um do outro são selecionados de hidrogênio, C_1 - C_8 alquila, e fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C_1 - C_8 alquila, C_1 - C_8 alcóxi, halogeno- C_1 - C_8 alquila, halogeno- C_1 - C_8 alcóxi e halogênio.

25 Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I em que R^8 é $-C(O)-OR^{15}$, em que R^{15} é hidrogênio ou C_1 - C_8 alquila.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I em que R^8 é fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C_1 - C_8 alquila, C_1 - C_8 alcóxi, halogeno- C_1 - C_8 alquila, halogeno- C_1 - C_8 alcóxi e halogênio. Ainda em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I-A, em que R^8 é fenila que é substituída por um ou dois grupos independente-

mente selecionados de halogeno-C₁-C₈alquila, halogeno-C₁-C₈alcóxi e halogênio. Ainda em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I-A em que R⁸ é selecionado de 3-trifluorometoxifenila, 3-trifluorometila, 3-cloro-4-fluorometila, 4-flúor-3-trifluorometilfenila, 3-difluorometoxifenila, ou 3,4-diclorofenila. Ainda em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I em que R⁸ é selecionado de 3-trifluorometoxifenila, 3-trifluorometila, 3-cloro-4-fluorometila, 4-flúor-3-trifluorometilfenila, 3-difluorometoxifenila, 3-trifluorometilfenila e 3,4-diclorofenila. Ainda em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I em que R⁸ é 3-trifluorometilfenila.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I, em que pelo menos um de R⁹, R¹⁰ e R¹¹ é selecionado do grupo consistindo em C₁-C₈alquila, halogeno-C₁-C₈alquila ou halogênio. Ainda em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I em que um de R⁹, R¹⁰ e R¹¹ é selecionado de halogeno-C₁-C₈alquila ou halogênio.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I, em que R¹⁰ é halogênio. Ainda em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I em que halogênio significa cloro.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I, em que dois de R⁹, R¹⁰ e R¹¹ são halogênio e o outro é hidrogênio. Em outra modalidade a presente invenção fornece compostos de fórmula I, em que R⁹ e R¹⁰ são halogênio e R¹¹ é hidrogênio. Ainda em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I, em que R⁹ é flúor, R¹⁰ é cloro e R¹¹ é hidrogênio.

O número inteiro n é 1 ou 2. Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I, em que n é 1.

Além disso, os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula I e os ésteres farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula I individualmente constituem também modalidades da presente invenção.

Compostos de fórmula I podem formar sais de adição de ácido

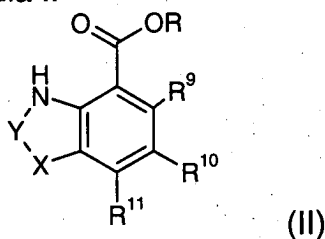
com ácidos, tais como ácidos farmacologicamente aceitáveis convencionais, por exemplo, cloridrato, hidrobrometo, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartarato, e metanosulfonato, por exemplo, os sais de cloridrato. Também solvatos e hidratos dos compostos de fórmula I e seus sais formam parte da presente invenção.

Compostos de fórmula I podem ter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem existir na forma de enantiômeros puros, misturas de enantiômeros tais como, por exemplo, racematos, diastereoisômeros opticamente puros, misturas de diastereoisômeros, racematos diastereoisoméricos ou misturas de racematos diastereoisoméricos. As formas opticamente ativas podem ser obtidas, por exemplo, por resolução dos racematos, por síntese assimétrica ou cromatografia assimétrica (cromatografia com um eluente ou absorvente quiral). A invenção abrange todas estas formas.

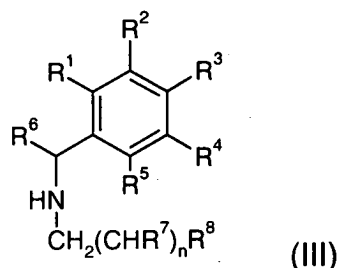
Será apreciado que os compostos da fórmula geral I nesta invenção possam ser derivatizados em grupos funcionais para fornecer derivados que são capazes de conversão novamente no composto origem *in vivo*. Derivados fisiologicamente aceitáveis e metabolicamente lábilis, que são capazes de produzir os compostos origem de fórmula geral de fórmula geral I *in vivo*, estão também no escopo desta invenção.

Um outro aspecto da presente invenção é o processo para a fabricação de compostos de fórmula I como acima definido, cujo processo compreende

a) reagir um ácido da fórmula II



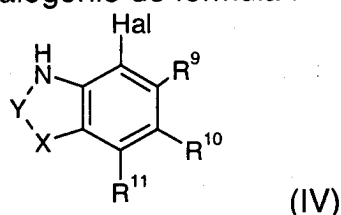
em que -X-Y-, R^9 , R^{10} e R^{11} são como anteriormente definidos aqui e R é hidrogênio ou C_1 - C_8 alquila, com uma amina de fórmula III



em que R^1 a R^8 e n são como anteriormente definidos aqui, na presença de um agente de acoplamento;

ou, alternativamente,

b) reagir um derivado de halogênio de fórmula IV



- 5 em que $-X-Y-$, R^9 , R^{10} e R^{11} são como anteriormente definidos aqui e Hal significa halogênio,
 com uma amina de fórmula III na presença de um catalisador adequado e monóxido de carbono,
 e se desejado, converter o composto obtido em um sal de adição de ácido
 10 farmacologicamente aceitável.

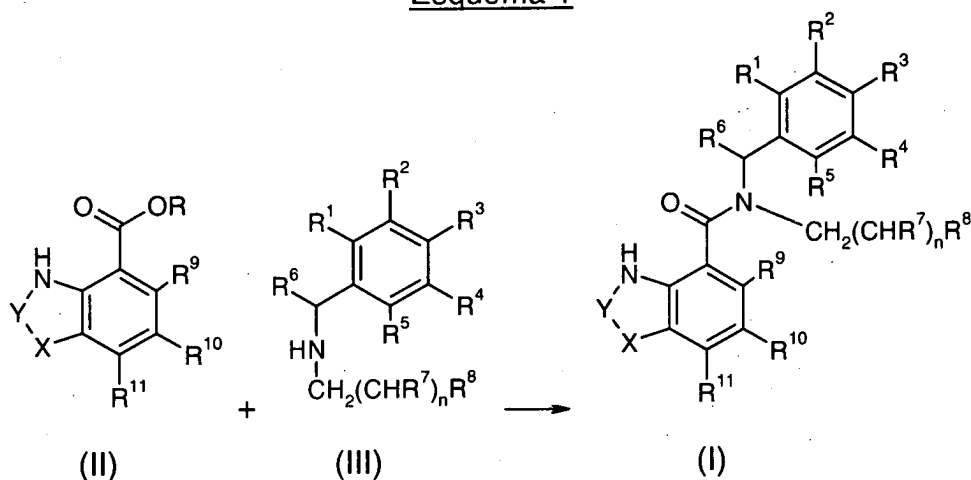
Exemplos de reagentes de acoplamento incluem 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)-carbodiimida (EDC) ou seu cloridrato (EDC·HCl), *N,N*-dicicloexil-carbodiimida (DCC) ou *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametilurônio-tetrafluoroborato (TBTU).

- 15 Em maiores detalhes, os compostos de fórmula I podem ser fabricados pelos métodos fornecidos abaixo, pelos métodos fornecidos nos exemplos ou por métodos análogos. Condições de reação apropriadas para as etapas de reação individuais são conhecidas por uma pessoa versada na técnica. Materiais de partida são comercialmente disponíveis ou podem ser
 20 preparados por métodos análogos aos métodos fornecidos abaixo, por métodos descritos em referências citadas no texto ou nos exemplos, ou por métodos conhecidos na técnica.

De acordo com o esquema de reação 1, os compostos de fórmula I podem ser preparados pelo acoplamento de um derivado de ácido II com

um derivado de amina secundária apropriado III.

Esquema 1



Se os ácido (R=H) de fórmula II forem usados neste processo, reagentes de acoplamento de peptídeo padrão podem ser aplicados para ativar o ácido antes da reação de acoplamento. Tipicamente, o derivado de ácido II (R=H) é misturado com um reagente de acoplamento tal como EDC ou EDC·HCl, DCC ou TBTU em um solvente inerte tal como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA) ou diclorometano (DCM) juntamente com o derivado de amina secundária apropriado III. Opcionalmente uma base (por exemplo, *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina, *N*-metil morfolina) e/ou 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) podem ser adicionadas. A mistura reacional é agitada durante 1 a 24 h em uma temperatura de cerca de -30°C a cerca 70°C (por exemplo, temperatura ambiente).

Alternativamente, ésteres de fórmula II (R=CH₃ ou C₂H₅) podem ser usados no processo de acoplamento. Em tal caso, o derivado de amina III é tratado com trimetilalumínio em um solvente inerte tal como DCM ou tolueno em temperatura ambiente antes da adição do derivado de éster II.

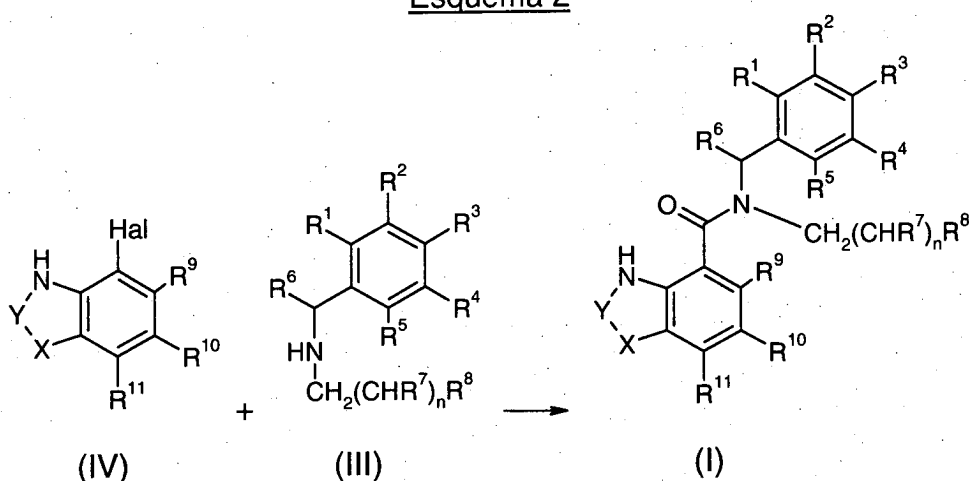
Derivados de ácido de fórmula II são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados seguindo uma síntese de indol, indolina ou indazol padrão como, por exemplo, descrito nos esquemas gerais 4 a 7.

Possíveis vias para sintetizar os derivados de amina secundária III são delineadas nos esquemas gerais 8 a 11 ou são fornecidas na seção de exemplo.

De acordo com o esquema 2, compostos da fórmula geral I po-

dem também ser preparados por acoplamento de um derivado de halogênio IV com um derivado de amina secundária apropriado III na presença de um catalisador adequado (por exemplo, Pd(dppf)Cl₂) e monóxido de carbono (por exemplo, 1 a 100 atmosferas) em um solvente inerte (por exemplo, uma
 5 mistura de metanol e tolueno) em uma temperatura de cerca de 50°C a cerca de 150°C. Possíveis vias para síntese dos derivados de halogênio necessárias IV são delineadas nos esquemas gerais 4, 5 e 9.

Esquema 2



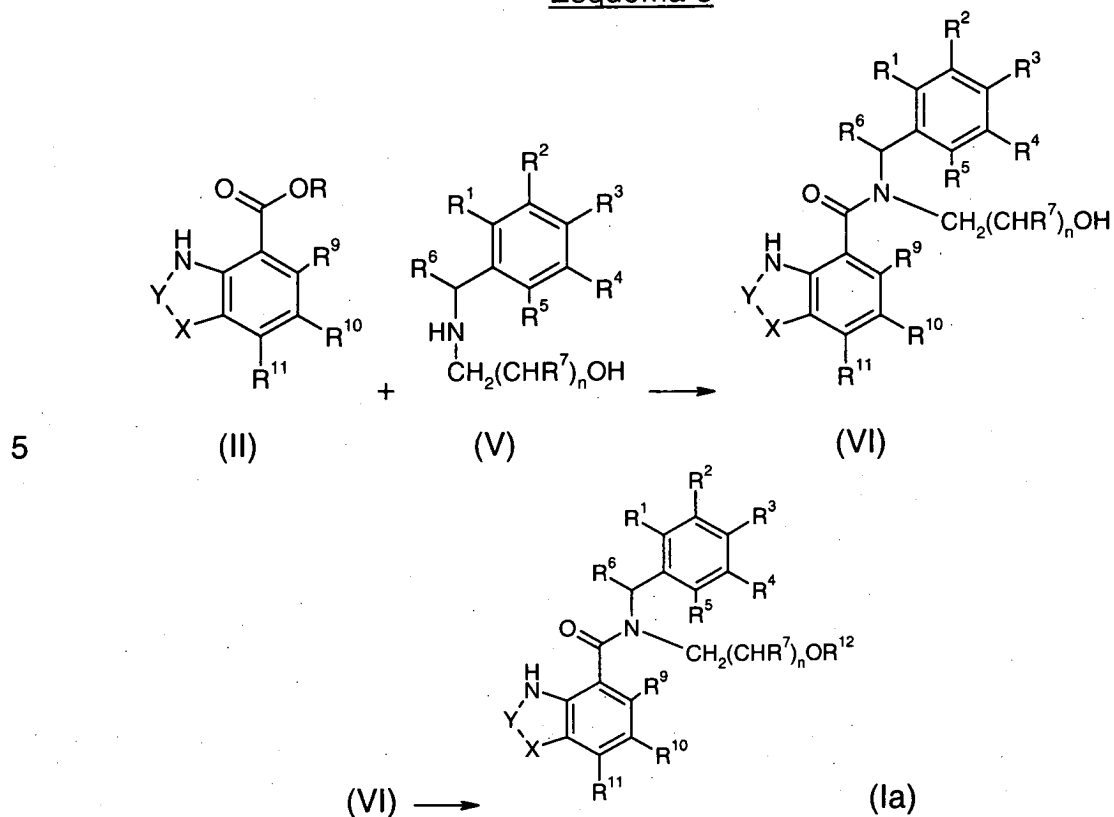
10 Uma possível síntese de compostos da fórmula geral I em que R⁸ representa um grupo OR¹² é descrita no esquema geral 3. Em uma primeira etapa, um derivado de ácido II é acoplado com um derivado de amina V aplicando-se condições de acoplamento de peptídeo padrão (como descrito pelo esquema 1). A eterificação do grupo hidróxi do intermediário VI para
 15 preparar os compostos finais pode ser realizada usando métodos padrão (por exemplo, condições Mitsunobu).

Se os substituintes apropriados R^a e R^c em compostos de fórmula I em que -X-Y- representa -CR^a=CR^c- não estiverem anteriormente presentes no derivado de ácido II ou derivado de halogênio IV que é usado na
 20 reação de acoplamento, eles podem também ser introduzidos por transformação de um grupo -CH=CR^c-, -CR^a=CH- ou -CH=CH- em -CR^a=CR^c- usando química padrão.

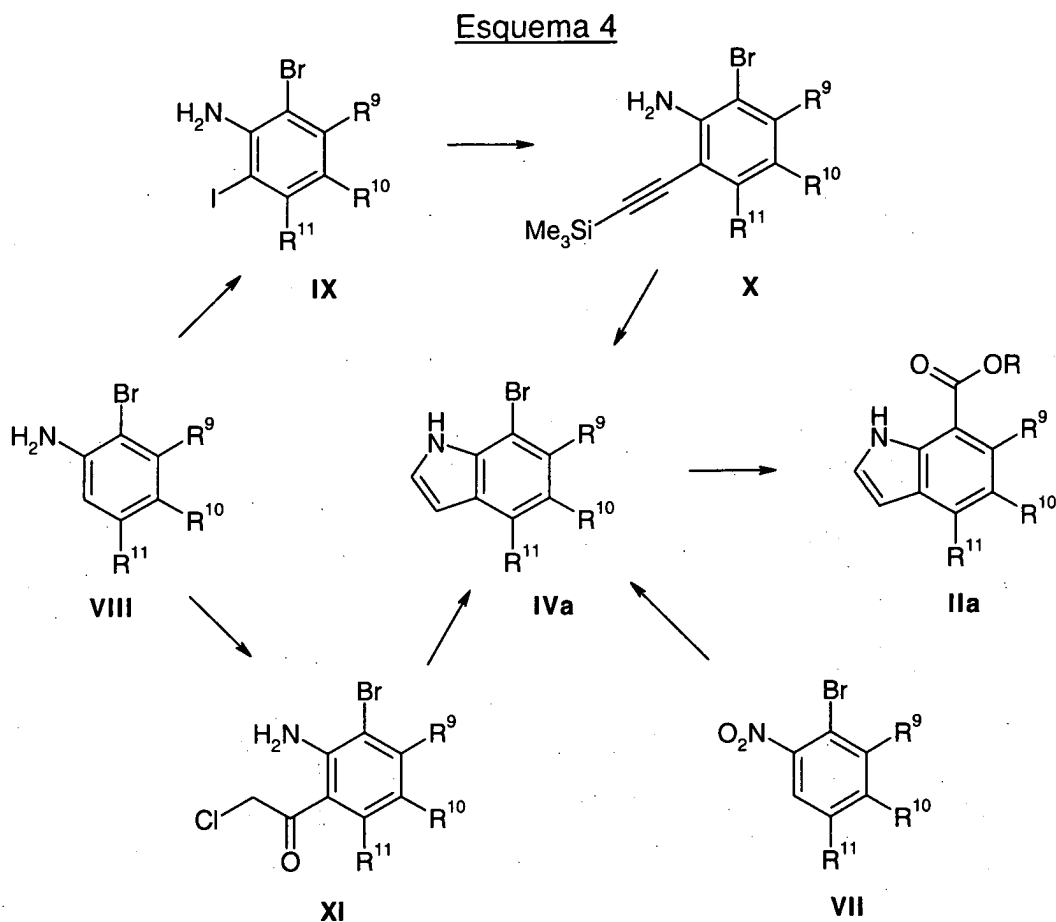
Os compostos de fórmula I, em que -X-Y- representa -CR^aR^b-CR^cR^d-, podem ser preparados usando-se derivado de ácido apropriado II ou
 25 derivado de halogênio IV na reação de acoplamento com a amina III ou por

transformação de um grupo $-CR^a=CR^c-$ em $-CR^aR^b-CR^cR^d-$ em qualquer estágio da síntese. Por exemplo, esta pode ser realizada por boridreto de sódio em ácido acético.

Esquema 3



Compostos de fórmula II e fórmula IV em que $-X-Y-$ é $-\text{CH}=\text{CH}-$ podem ser preparados como delineado nos esquemas 4 e 5.

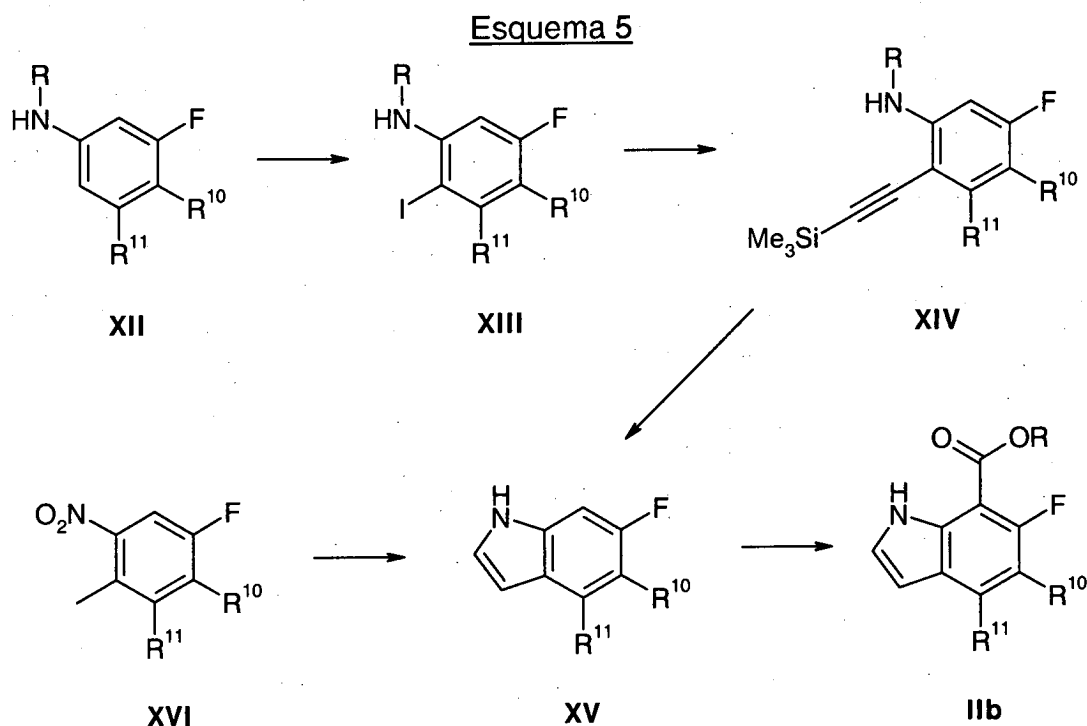


De acordo com o esquema 4, compostos da fórmula geral VII podem ser convertidos em indóis de fórmula IVa em uma etapa. Desse modo, compostos de fórmula VII são submetidos a um excesso de um agente Grignard de vinila (por exemplo, 3 equivalentes) em baixa temperatura (por exemplo, em ou abaixo de -40°C) em tetraidrofurano (THF) para preparar compostos de bromo-indol da estrutura geral IVa. Bromo-indóis IVa podem ser convertidos em derivados de ácido IIa por reação de permuta de halogênio-metal (por exemplo, usando reagentes de alquilítio) e captura do intermediário organometálico com um eletrófilo adequado tal como dióxido de carbono ou um cloroformiato de alquila. Bromo-indóis IVa podem também ser reagidos com monóxido de carbono (por exemplo, 1 a 100 atmosferas) e um álcool na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) para obter compostos de fórmula IIa.

Alternativamente, compostos de fórmula IVa e IIa podem ser preparados iniciando de anilinas com a estrutura geral VIII. A iodação de

compostos de fórmula VIII (por exemplo, com iodo ou *N*-iodossuccinimida) pode fornecer iodo-anilinas IX que podem ser convertidas nos compostos de fórmula X usando uma reação de acoplamento Sonogashira. Desse modo, compostos de fórmula IX são reagidos com etiniltrimetilsilano na presença de um catalisador de paládio (por exemplo, Pd(PPh₃)₂Cl₂), cobre(I)iodeto e uma base de amina tal como trietilamina. Os acetilenos protegidos por trimetilsilila X podem tanto ser primeiro desprotegidos (por exemplo, com fluoreto de tetrabutyl-amônio em THF) e em seguida ciclizados para compostos de fórmula IVa quanto diretamente ciclizados para compostos de fórmula Iva usando uma base tal como terc-butóxido de potássio em um solvente polar tal como *N*-metilpirrolidona (NMP).

Compostos de fórmula IIa e IVa podem também ser preparados a partir de derivados de cloroacetofenona XI. Desse modo, derivados de anilina VIII são tratados com cloroacetoneitrila na presença de uma mistura de tricloreto de boro e tricloreto de alumínio em um solvente inerte para obter compostos de fórmula XI que são em seguida ciclizados para indóis IVa pela ação de boroidreto de sódio em dioxano.



Uma via alternativa para a síntese de compostos de fórmula II e fórmula IV em que -X-Y- é -CH=CH- e R⁹ é flúor é delineada no esquema 5.

Flúor-anilinas XII podem ser convertidas em compostos de iodo XIII (R=H) usando um reagente de iodação tal como *N*-iodossuccinimida. Alternativamente, um grupo de proteção adequado R tal como um grupo alcóxicarbonila pode ser introduzido no nitrogênio de anilina antes da etapa de iodação. O

5 grupo de proteção R pode ser introduzido por tratamento de um composto de fórmula XII em que R=H com um cloroformiato de alquila apropriado (por exemplo, cloroformiato de metila ou etila) em um solvente inerte na presença de uma base (por exemplo, bicarbonato de sódio). A reação Sonogashira de

10 compostos de fórmula XIII com etiniltrimetilsilano resulta na formação de acetilenos XIV. Compostos de fórmula XIV em que o grupo de proteção R é um grupo alcóxicarbonila podem ser ciclizados para derivados de indol XV por tratamento com uma base (por exemplo, NaOEt em etanol) ou um reagente de fluoreto tal com fluoreto de tetrabutílamônio em um solvente tal como THF. Para compostos de fórmula XIV em que R é hidrogênio, a ciclização

15 para indóis de fórmula XV pode ser realizada usando uma base tal como *tert*-butóxido de potássio em NMP. Alternativamente, o grupo de proteção de trimetilsilila da porção acetileno pode ser clivado antes da ciclização (por exemplo, com fluoreto de tetrabutílamônio em THF).

Indóis de fórmula XV podem também ser sintetizados iniciando

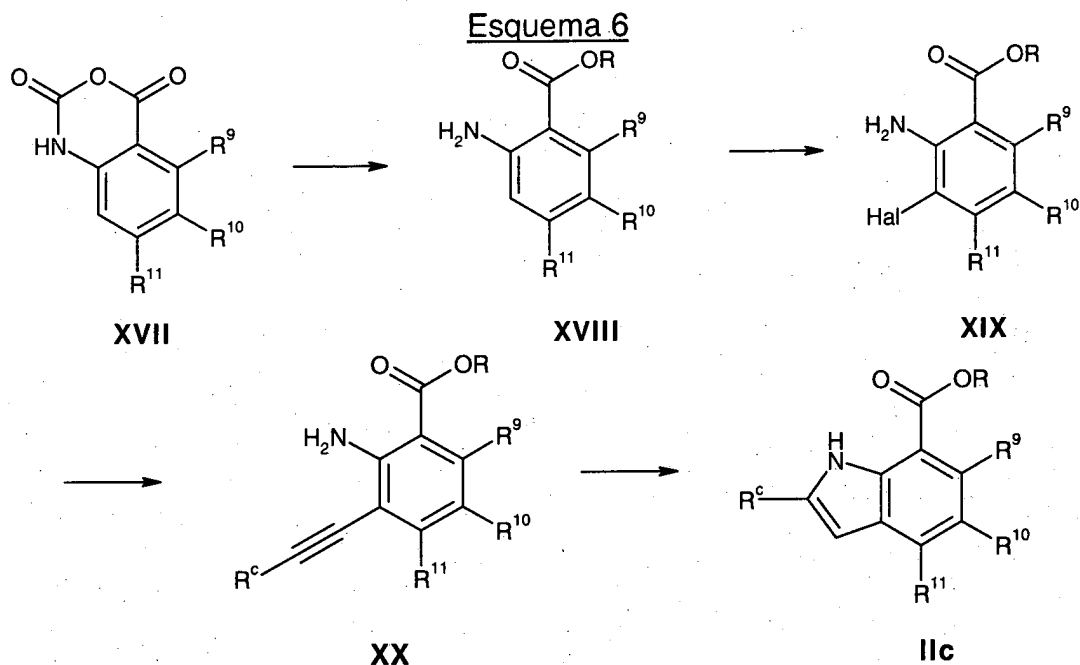
20 de compostos de fórmula XVI. Desse modo, derivados XVI são tratados primeiro com dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida na presença de uma base (por exemplo, pirrolidina) e em uma segunda etapa com hidrogênio na presença de um catalisador adequado (por exemplo, paládio sob carbono vegetal) em um solvente prótico tal como metanol.

25 Além disso, indóis de fórmula XV podem ser preparados de derivados de anilina XII (R=H) por reação por cloroacetonitrila na presença de uma mistura de tricloreto de boro e tricloreto de alumínio e subsequente ciclização usando boroidreto de sódio em dioxano em analogia à conversão de derivados de anilina VIII em compostos de fórmula IVa como descrito no

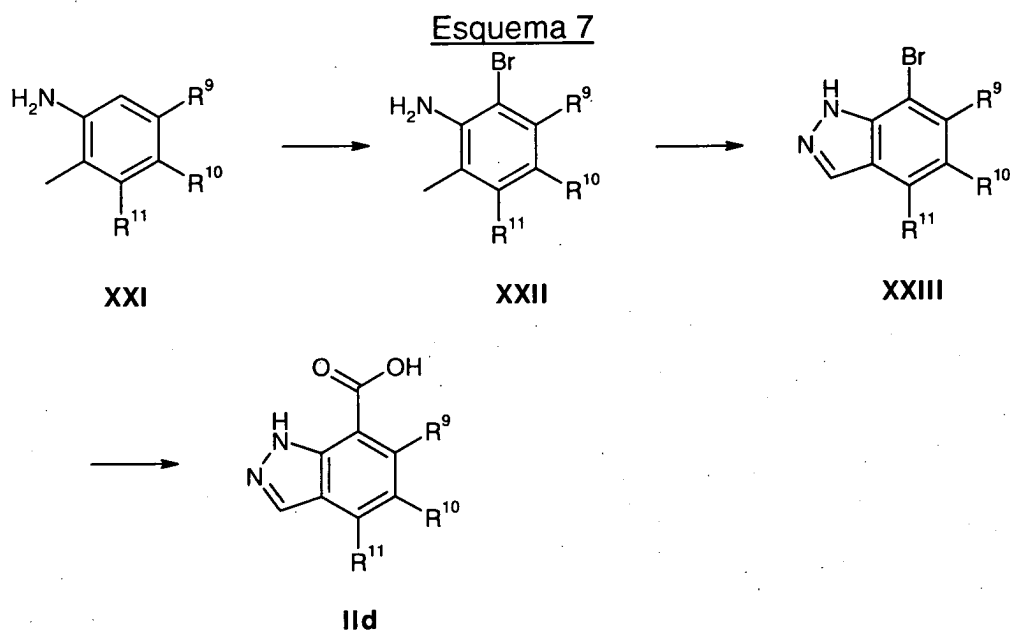
30 esquema 4.

Tratamento de indóis de fórmula XV com um excesso de *n*-butilítio e *tert*-butóxido de potássio em baixa temperatura (por exemplo, a-

baixo de -70°C) resulta na formação de um intermediário organometálico que pode ser reagido com eletrófilos tais como dióxido de carbono ou um cloroformiato de alquila para formar derivados de ácido IIb.



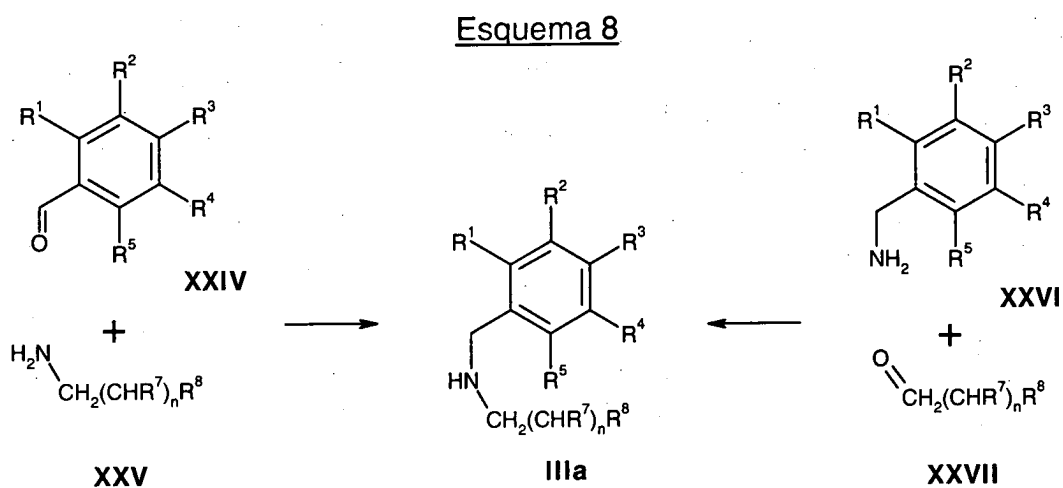
- 5 De acordo com o esquema 6 derivados de indol de fórmula II em que -X-Y- é $-\text{CH}=\text{CR}^c$ - podem ser preparados iniciando de derivados de anidrido isatóico da fórmula geral XVII. Por exemplo, compostos de fórmula XVII podem ser primeiro convertidos em ésteres de ácido antranílico XVIII (por exemplo, com metóxido de sódio ou com metanol na presença de
- 10 DMAP) e em seguida nos derivados halogenados XIX por tratamento com um agente de halogenação tal como iodo ou *N*-iodossuccinimida. Compostos XIX podem ser reagidos com os acetilenos substituídos apropriados (condições Sonogashira) para fornecer compostos de fórmula XX que são subseqüentemente ciclizados para derivados de indol IIc. A etapa de cicliza-
- 15 ção pode ser realizada usando uma base tal como terc-butóxido de potássio em um solvente tal como NMP ou usando-se paládio(II)cloreto em um solvente tal como acetonitrila. Compostos de fórmula IIc com R = alquila podem ser convertidos nos ácidos correspondentes (R=H) por tratamento com hidróxido aquoso (por exemplo, hidróxido de lítio ou sódio) em um solvente
- 20 polar (por exemplo, metanol e/ou THF).



- Derivados de ácido de fórmula II em que -X-Y- é $-\text{CR}^{12}=\text{N}-$ podem ser sintetizados como descrito no esquema 7. Anilinas XXI podem ser bromadas para obter compostos de fórmula XXII que podem ser ciclizados para derivados de indazol XXIII por tratamento com nitrito de sódio em ácidos acético.
- 5

Aminas secundárias da fórmula geral III podem ser sintetizadas por métodos padrão. Elas podem ser sintetizadas como delineado nos Esquemas 8 a 11.

10



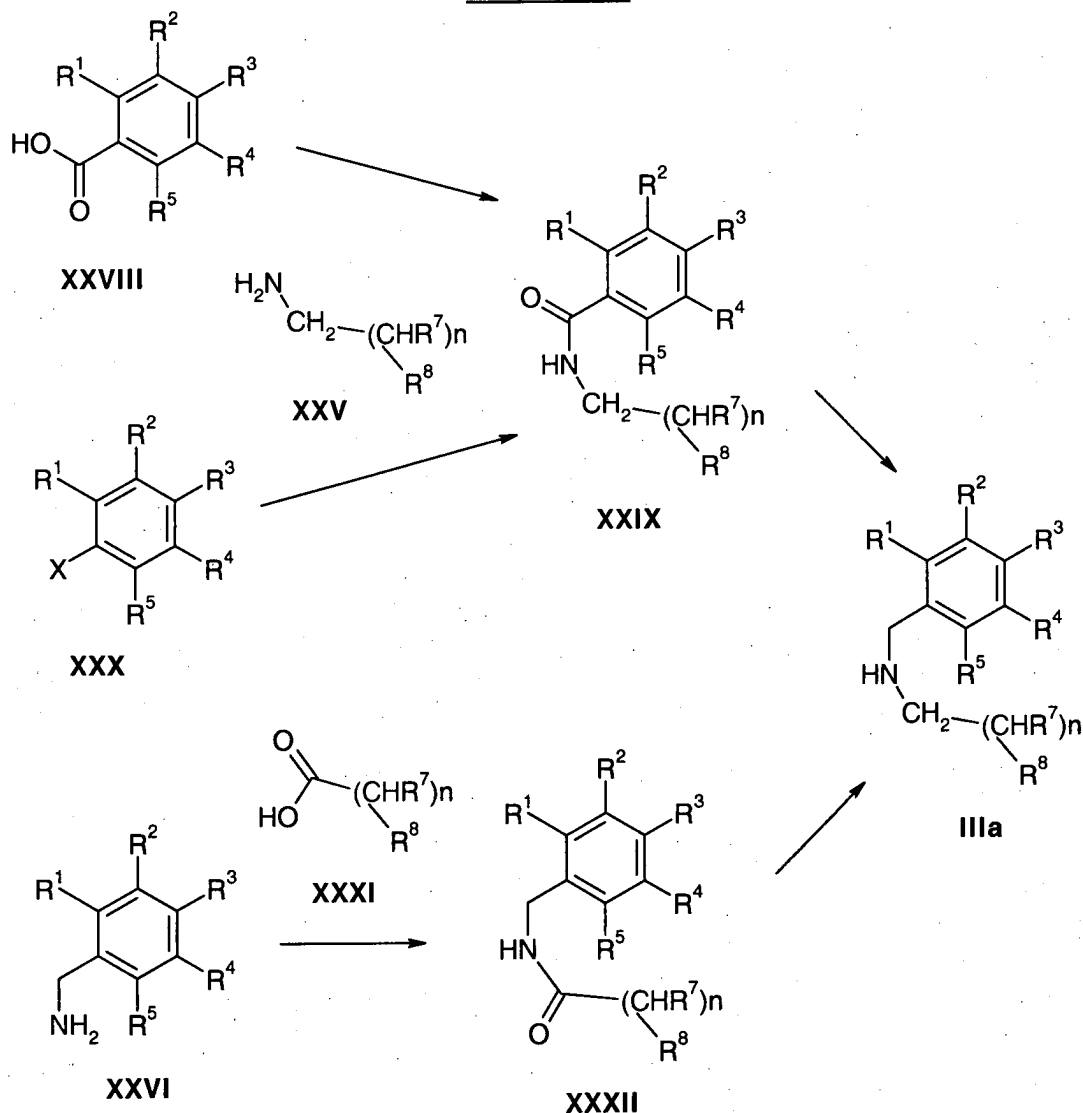
O Esquema 8 ilustra uma possível síntese de compostos IIIa ($\text{R}^6=\text{H}$) por amidação redutiva de derivados de benzaldeído XXIV com aminas XXV ou por amidação redutiva de aldeídos XXVII com derivados de amina benzílica XXVI. Os aldeídos e aminas de partida necessários são co-

mercialmente disponíveis ou são sintetizados usando métodos padrão, por exemplo, como descrito na seção de Exemplos.

Aminas secundárias IIIa podem alternativamente ser sintetizadas a partir de derivados de amina XXIX ou XXXII como delineado no Esquema

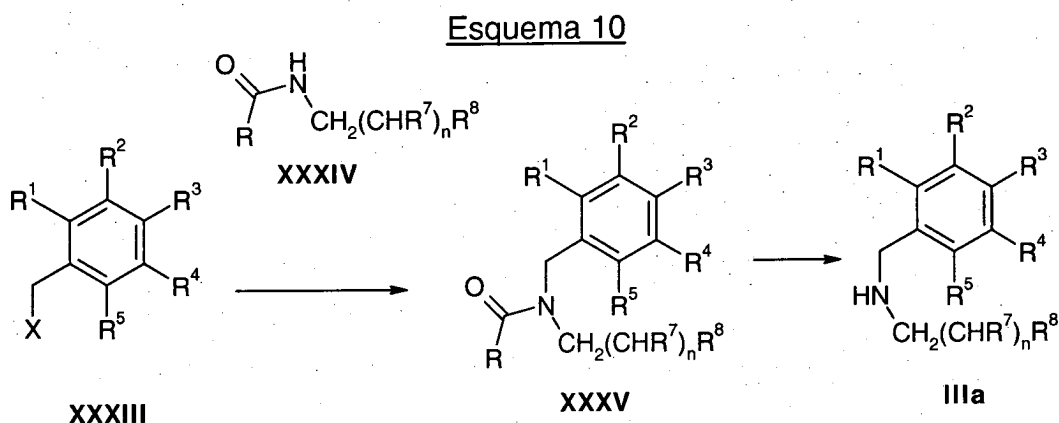
5 9.

Esquema 9

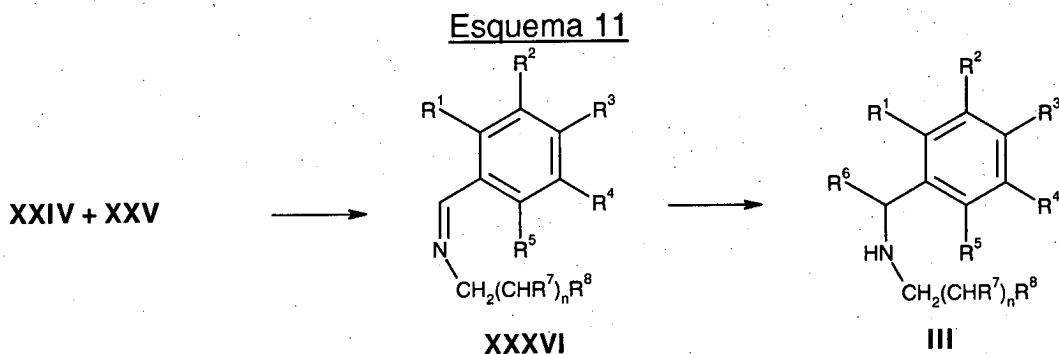


Enquanto os derivados de amida de fórmula XXIX são disponíveis pelo acoplamento de derivados de ácido benzóico XXVIII com aminas XXV, amidas de fórmula XXXII podem ser sintetizadas acoplando-se aminas benzílicas XXVI com ácidos XXXI. Estes acoplamentos de amida podem ser realizados usando condições e reagentes de acoplamento padrão (como descrito por esquema 1). Os ácidos e aminas de partida necessários são

comercialmente disponíveis ou são sintetizados usando condições padrão, por exemplo, como descrito na seção de Exemplos. Alternativamente, derivados de amida de fórmula XXIX podem ser obtidos a partir de compostos de fórmula XXX em que X é um átomo de halogênio ou um triflato. Desse modo, compostos de fórmula XXX são tratados com monóxido de carbono na presença de um derivado de amina XXV e um catalisador adequado (por exemplo, Pd(OAc)₂ e dppf).



Aminas de fórmula IIIa podem também ser preparadas por alquilação de derivados de amida XXXIV com haletos benzílicos XXXIII (X=Cl, Br, I) e clivagem subsequente da ligação de amida dos intermediários XXXV como descrito no esquema 10. Por exemplo, derivados de trifluoroacetamida XXXIV (R=CF₃) podem ser reagidos com uma base tal como hidreto de sódio e em seguida um haleto benzílico XXXIII em um solvente inerte tal como DMF para obter compostos de fórmula XXXV (R=CF₃). Uma possível maneira para clivar o grupo trifluoroacetila dos compostos de fórmula XXXV (R=CF₃) é a reação com boroidreto de sódio em etanol.



Aminas secundárias III podem também ser sintetizadas a partir de iminas XXXVI pela reação com um reagente de alquilítio R⁶Li (por exem-

plo, metilítio) na presença de um ácido Lewis tal como estearato de etila de trifluoreto de boro. As iminas XXXVI são acessíveis a partir de aldeídos XXIV e aminas XXV por métodos padrão.

Os seguintes exemplos ilustram a invenção.

5 Em geral, a nomenclatura usada neste Pedido é baseada em AUTONOM[®] v.4.0, um sistema computadorizado do Beilstein Institute para a geração de nomenclatura sistemática IUPAC.

Exemplo 1: Preparação de [2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amida de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico

10 A uma solução de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico (64 mg, 0,3 mmol), (4-*terc*-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amina (92 mg, 0,25 mmol) e N-metil morfolina (76 mg, 0,75 mmol) em DMF (3 ml) foi adicionado HBTU (142 mg, 0,375 mmol). Após agitar a mistura reacional durante a noite em temperatura ambiente, ela foi diluída com água e extraída
15 duas vezes com éter dietílico. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com solução de NaOH aquosa de 1N, duas vezes com solução de HCl aquosa de 1N e uma vez com solução de NaCl aquosa saturada, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas em vácuo. O óleo restante foi purificado por HLPC preparativa para fornecer [2-(3-
20 trifluorometóxi-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amida de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico (36 mg, 26%) como um sólido branco. MS (ISP) 563,4 (M+H)⁺.

Preparação de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico:

25 4-Cloro-3-flúor-fenilamina (10 g, 68,7 mmol) foi dissolvida em diclorometano (38 ml) e tratada com bicarbonato de sódio (6,82 g, 72,1 mmols) em água (100 ml). Em temperatura ambiente cloroformiato de metila (8 ml, 103,0 mmols) foi adicionado gota a gota durante um período de 25 minutos (a temperatura eleva-se de 22 para 28°C). Após 1,5 horas agitando em temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com diclorometano
30 (100 ml). Após separação, a fase orgânica foi lavada com solução de NaCl saturada aquosa (45 ml), secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e diluída com hexano (140 ml). O diclorometano foi em seguida removido sob *vácuo* e

a suspensão resultante filtrada induzindo ao éster metílico de ácido (4-cloro-3-flúor-fenil)-carbâmico (13 g, 92%) como um pó branco. MS (EI) 203,1 (M)⁺.

Éster metílico de ácido (4-Cloro-3-flúor-fenil)-carbâmico (5,34 g, 26,2 mmols) foi dissolvido em acetonitrila (50 ml) e tratado com N-iodossuccinimida (6,49 g, 28,9 mmols) e ácido trifluorometanossulfônico (0,23 ml, 2,6 mmols) sob nitrogênio e agitado em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi em seguida despejada em solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa (50 ml), extraída duas vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram em seguida lavadas com solução de NaCl saturada aquosa, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em vácuo, induzindo ao éster metílico de ácido (4-cloro-5-flúor-2-iodo-fenil)-carbâmico (8,2 g, 95%) como um pó azul escuro. MS (EI) 328,9 (M)⁺.

Pd(PF₃)₂Cl₂ (153 mg, 0,22 mmol) e cobre(I)iodeto (42 mg, 0,22 mmol) foram dissolvidos em trietilamina (40 ml) e refluxado sob argônio durante 20 minutos. A mistura reacional foi em seguida resfriada para 0°C e éster metílico de ácido (4-cloro-5-flúor-2-iodo-fenil)-carbâmico (7,2 g, 21 mmols) foi adicionado. Após 10 minutos agitando em temperatura ambiente, etiniltrimetilsilano (3,45 ml, 24,9 mmols) foi adicionado gota a gota (exotérmica, a temperatura eleva-se de 18 a 33°C) e a mistura reacional foi agitada durante uma hora em temperatura ambiente. A mistura reacional foi em seguida despejada em solução de HCl aquosa de 1N (180 ml) e gelo e extraída duas vezes com acetato de etila (180 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e solução de NaCl saturada aquosa, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em vácuo para produzir o éster metílico de ácido (4-cloro-5-flúor-2-trimetilsilaniletinil-fenil)-carbâmico bruto.

O éster metílico de ácido (4-cloro-5-flúor-2-trimetilsilaniletinil-fenil)-carbâmico bruto (ca 21 mmols) foi dissolvido em THF (200 ml) e tratado com fluoreto de tetrabutilamônio (43,3 ml, 1M em THF, 43,3 mmols) em temperatura ambiente. Após 5 minutos agitando em temperatura ambiente, a mistura reacional foi refluxada durante uma hora sob argônio. A mistura reacional foi em seguida resfriada para temperatura ambiente e concentrada em

vácuo. O óleo resultante foi tratado com água (55 ml), agitada durante 10 minutos e finalmente extraída duas vezes com acetato de etila (100 ml). As fases orgânicas combinadas foram seqüencialmente lavadas com solução de HCl aquosa de 1M (50 ml), solução de bicarbonato de sódio saturada aquosa (50 ml), solução de NaCl saturada aquosa (50 ml) e finalmente secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi agitado com hexano (200 ml) sob refluxo, resfriado para 5°C e filtrado induzindo a 5-cloro-6-flúor-1H-indol (3,15 g, 85 %) como um sólido marrom claro. MS (EI) 169,1 (M)⁺.

10 THF (35 ml) foi resfriado para -75°C sob argônio e uma solução de 1,6M de n-butillítio em hexano (19,05 ml, 30,5 mmols) foi adicionado. Em seguida uma solução de 5-cloro-6-flúor-1H-indol (2,35 g, 13,7 mmols) em THF (9 ml) foi adicionada durante 15 minutos gota a gota mantendo a temperatura entre -70 e -75°C. Após 5 minutos adicionais agitando nesta temperatura uma solução de terc-butilato de potássio (3,7g) em THF (15 ml) foi adicionada durante 10 minutos mantendo a temperatura entre -70 e -75°C. A solução marrom foi agitada 2 horas na mesma temperatura e em seguida tratada com um grande excesso de dióxido de carbono sólido. A temperatura foi em seguida elevada para 10°C durante um período de 75 minutos, e a reação foi tratada com água (30 ml). Após separação da fase orgânica, a fase orgânica foi extraída duas vezes com dietiléter (20 ml), tratada com solução de HCl aquosa concentrada até o pH 1. A suspensão foi em seguida filtrada, o sólido lavado com água e secado em vácuo elevado. O resíduo foi agitado com hexano/dietiléter (9/1, 10 ml) durante 15 minutos e filtrado, lavado com a mesma mistura de solvente (5 ml) e o sólido coletado secado em vácuo elevado, induzindo a ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico (2,2 g, 75%) como um sólido marrom claro. MS (ISP): 212,2 (M-H)⁻.

Preparação de 4-trimetilsilanil-benzaldeído:

30 1-Bromo-4-(trimetilsilil)benzeno (1,15 g, 5 mmols) foi dissolvido em THF (30 ml) e resfriado para -78°C. Sob argônio uma solução de 1,6 M de n-butillítio em hexano (3,13 ml, 5 mmols) foi adicionada gota a gota mantendo a temperatura abaixo de -70°C. A solução incolor clara foi agitada a -

78°C durante 15 minutos e DMF (1,16 ml, 15 mmols) foi rapidamente adicionado. A temperatura de reação elevada para -68°C. A reação foi agitada durante 15 minutos adicionais a -78°C, extinguida com solução de HCl aquosa de 1N e extraída duas vezes com éter dietílico. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com água e uma vez com solução de NaCl saturada aquosa, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e o solvente foi evaporado para produzir 4-trimetilsilanil-benzaldeído (920 mg, 100 %) como um óleo incolor. O produto foi puro bastante para ser usado na etapa seguinte. MS (ISP): 179,2 (M+H)⁺, ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,02 (s, 1H) 7,84 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 0,31 (s, 9H).

Preparação de [2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amina:

(3-Trifluorometóxi-fenil)-acetonitrila (10,4 g, 52 mmols) foi dissolvido em THF (83 ml) e resfriado para 0°C sob nitrogênio. Solução de complexo de borano-THF de 1M em THF (274 ml, 274 mmols) foi em seguida adicionada gota a gota durante 55 minutos mantendo a temperatura entre 0-2°C. Após adição a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos adicionais, e em seguida refluxada durante 17 horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada para 0°C e tratada entre 2 e 5°C com metanol (62 ml) durante um período de 30 minutos. Após 1 hora refluxando a mistura reacional foi concentrada em vácuo, o resíduo resultante dissolvido em cloreto de metileno e a mistura foi extraída duas vezes com solução de HCl aquosa de 1N. As fases aquosas combinadas foram em seguida tratadas com solução de NaOH aquosa concentrada para ajustar o pH para 12, e em seguida extraídas duas vezes com cloreto de metileno. As fases orgânicas combinadas foram em seguida lavadas com água, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em vácuo induzindo a um óleo incolor (8,6g). Este foi dissolvido em dietiléter (200 ml), tratado com solução de HCl de 2,6N em dietiléter (20 ml), agitado em temperatura ambiente durante 1 hora adicional, filtrado, lavado com dietiléter e secado sob vácuo, induzindo um cloridrato de 2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etilamina (2,34 g, 65%) como um sólido branco. MS (ISP) 206,1 (M+H)⁺.

4-Trimetilsilanil-benzaldeído (178 mg, 1 mmol), cloridrato de 2-

(3-trifluorometóxi-fenil)-etilamina (241 mg, 1.1 mmol) e trietila amina (151 mg, 1.5 mmol) foram dissolvidos em metanol (5 ml) e a solução foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos. Boroidreto de sódio (37 mg, 1 mmol) foi adicionado sob nitrogênio e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada e metanol foi evaporado em vácuo. A reação foi extraída duas vezes com éter dietílico e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com água e uma vez com solução de NaCl saturada aquosa, secadas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas em vácuo para produzir [2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amina (370 mg, 100%) como um óleo incolor. MS (ISP) 368,2 (100) (M+H)⁺.

Exemplo 2: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amida de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico

[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amida de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico foi preparado em analogia ao exemplo 1 de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico e [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amina. MS (ISP) 547,2/549,3/551,3 (96/100/37) (M+H)⁺.

Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amina:

4-Trimetilsilanil-benzaldeído (800 mg, 4,5 mmols) e 2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamina (1023 mg, 5,4 mmols) foram dissolvidos em metanol (5 ml) e a solução foi agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos. Boroidreto de sódio (166 mg, 4,5 mmols) foi adicionado sob nitrogênio e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Água foi adicionada e metanol foi evaporado a vácuo. A reação foi extraída duas vezes com éter dietílico e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com água e uma vez com solução de NaCl saturada aquosa, secadas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas em vácuo para produzir [2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amina (1640 mg, 100%) como um óleo incolor. MS (ISP): 352,2/354,2 (100/74) (M+H)⁺. ¹H RMN (CD-Cl₃, 300 MHz): □ 7,48 (d, 2H), 7,25-7,35 (m, 4H), 7,02 (dd, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,75-3,00 (m, 4H), 0,26 (s, 9H).

Exemplo 3: Preparação de [2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amida de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico

[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amida de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico foi preparado em analogia ao exemplo 1 de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico e [2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amina. MS (ISP) 547,3/549,4 (100/33) (M+H)⁺.

Preparação de [2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amina:

[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amina foi preparada em analogia ao exemplo 1 de 4-trimetilsilanil-benzaldeído e 2-(3-trifluorometil-fenil)-etilamina. MS (ISP): 352,3 (M+H)⁺, ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): □ 7,48 (m, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,27 (d, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,80-3,00 (m, 4H), 0,26 (s, 9H).

Exemplo 4: Preparação de [2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amida de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico

[2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amida de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico foi preparado em analogia ao exemplo 1 de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico e [2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amina. MS (ISP) 513,3/515,3 (100/69) (M+H)⁺.

Preparação de [2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amina:

[2-(4-cloro-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amina foi preparado em analogia ao exemplo 1 de 4-trimetilsilanil-benzaldeído e 2-(4-cloro-fenil)-etilamina. MS (ISP): 318,1/320,3 (100/39) (M+H)⁺, ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): □ 7,47 (d, 2H), 7,23-7,28 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,75-3,00 (m, 4H), 0,26 (s, 9H).

Exemplo 5: Preparação de [2-(4-flúor-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amida de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico

[2-(4-flúor-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amida de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico foi preparado em analogia ao exemplo 1 de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico e [2-(4-flúor-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amina. MS (ISP) 497,4/499,3 (100/48) (M+H)⁺.

Preparação de [2-(4-flúor-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amina:

[2-(4-flúor-fenil)-etil]-(4-trimetilsilanil-benzil)-amina foi preparada em analogia ao exemplo 1 de 4-trimetilsilanil-benzaldeído e 2-(4-flúor-fenil)-etilamina. MS (ISP): 302,2 (100) (M+H)⁺, ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): □ 7,47 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,15 (dd, 2H), 6,97 (dt, 2H) 3,79 (s, 2H), 2,75-3,00 (m, 4H), 0,26 (s, 9H).

Exemplo 6: Preparação de [4-(isopropil-dimetil-silanil)-benzil]-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico

[4-(isopropil-dimetil-silanil)-benzil]-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico foi preparado em analogia ao exemplo 1 de ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico e [4-(isopropil-dimetil-silanil)-benzil]-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina. MS (ISP) 575,3/576,4/577,3 (100/46/40) (M+H)⁺.

Preparação de 4-(isopropil-dimetil-silanil)-benzaldeído:

1,4-Dibromo-benzeno (1,18 g, 5 mmols) foi dissolvido em THF (15 ml) e resfriado para -78°C. Sob argônio uma solução de 1,6 M de n-butillítio em hexano (3,13 ml, 5 mmols) foi adicionado lentamente sob agitação mantendo a temperatura abaixo de -70°C. Após adição completa a reação foi agitada a -78°C durante 30 minutos e dimetil-isopropil-sililcloro (683 mg, 5 mmol) foi adicionado cuidadosamente mantendo a temperatura novamente abaixo de -70°C. A reação foi agitada a -78°C durante 30 minutos e uma solução de 1,6 M de n-butillítio em hexano (3,13 ml, 5 mmols) foi adicionado nesta temperatura mantendo a temperatura abaixo de -70°C. Após agitar durante 30 minutos a -78°C DMF (1,1 g, 15 mmols) foi adicionado em uma porção e a reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente. Água foi adicionada e o solvente foi evaporado. A reação foi extraída duas vezes com dietiléter. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e o solvente foi evaporado, para produzir 4-(isopropil-dimetil-silanil)-benzaldeído (900 mg, 87%) como um óleo incolor. O produto foi puro suficiente para ser usado diretamente na etapa seguinte. MS (ISP): 207,1 (M+H)⁺, ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): □ 10,0 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,67 (d, J=8,1 Hz, 2H), 0,93-0,99 (m, 7H), 0,28 (s, 6H).

Preparação de [4-(isopropil-dimetil-silanil)-benzil]-[2-(3-trifluorometil-fenil)-

etil]-amina:

[4-(Isopropil-dimetil-silanil)-benzil]-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-
amina foi preparada em analogia ao exemplo 1 de 4-(isopropil-dimetil-silanil)-
benzaldeído e 2-(3-trifluorometil-fenil)-etilamina. MS (ISP): 380,2 (100)
5 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): □ 7,52-7,42 (m, 6H), 7,26 (d, J=7,8 Hz,
2H), 3,81 (s, 2H), 2,88-2,96 (m, 4H), 0,95 (m, 7H), 0,23 (s, 6H).

Os compostos de fórmula I são inibidores de Proteína de Trans-
ferência de Éster de colesterol (CETP).

Aterosclerose e sua doença cardíaca coronária associada é a
10 causa induzida de morte no mundo industrializado. O risco para desenvolvi-
mento de doença cardíaca coronária tem sido mostrado ser fortemente cor-
relacionado com certos níveis de lipídeo de plasma. Os lipídeos são trans-
portados no sangue por lipoproteínas. A estrutura geral de lipoproteínas é
um núcleo de lipídeos neutros (éster de colesterol e triglicerídeo) e um enve-
15 lope de lipídeos polares (fosfolipídeos e colesterol não esterificado). Existem
três diferentes classes de lipoproteínas de plasma com teores de lipídeo de
núcleo diferentes: a lipoproteína de baixa densidade (LDL) que é éster de
colesterila (CE) rica; lipoproteína de alta densidade (HDL) que é também
éster de colesterila (CE) rica; e a lipoproteína de densidade muito baixa
20 (VLDL) que é triglicerídeo (TG) rico. As diferentes lipoproteínas podem ser
separadas com base em seu tamanho ou densidade de flotação.

Níveis de triglicerídeos e Colesterol LDL elevados (LDL-C) e são
positivamente correlacionados, enquanto níveis elevados de Colesterol HDL
(HDL-C) são negativamente correlacionados com o risco para desenvolvi-
25 mento de doenças cardiovasculares.

Metabolismo de lipoproteína de plasma pode ser descrito como
um fluxo de colesterol entre o fígado e outros tecidos. A série de reação de
LDL corresponde à secreção de VLDL do fígado para liberar colesterol por
LDL para os tecidos. Qualquer alteração no catabolismo de LDL pode induzir
30 à captação de excesso de colesterol na parede do vaso formando células
espumosas e aterosclerose. A série de reação oposta é a mobilização de
colesterol livre de tecidos periféricos por HDL para liberar o colesterol ao

fígado para ser eventualmente excretado com a biliar. Em humanos uma parte significativa de éster de colesterol (CE) é transferida de HDL para a série de reação de LDL, VLDL. Esta transferência é mediada por uma glicoproteína de plasma de 70,000 daltons, a Proteína de Transferência de Éster de colesterol (CETP).

Mutações no gene de CETP associadas com deficiência de CETP são caracterizadas por níveis elevados de Colesterol HDL (>60 mg/dL) e risco cardiovascular reduzido. Tais descobertas são consistentes com estudos de inibição farmacologicamente mediada de CETP no coelho, que implica fortemente em favor de inibição de CETP como um método terapêutico válido [Le Goff e outros, *Pharmacology & Therapeutics* 101:17-38 (2004); Okamoto e outros, *Nature* 406:203-207 2000)].

Não existem terapias de elevação HDL de satisfatórias. Niacina pode aumentar significativamente HDL, porém tem sérios problemas de tolerância o que reduz a submissão. Fibratos e os inibidores de HMG CoA reductase elevam o colesterol HDL apenas modestamente (-10-12%). Como resultado, existe uma necessidade médica não satisfeita de um agente bem tolerado que pode significativamente elevar os níveis de HDL de plasma. O resultado líquido de atividade de CETP é uma redução de HDL-C e um aumento em LDL-C. Este efeito sobre o perfil de lipoproteína é acreditado ser pró-aterogênico, especialmente em indivíduos cujo perfil de lipídeo constitui um risco aumentado para doença cardíaca coronária. Portanto, inibindo-se a atividade de CETP existe o potencial para inverter esta relação para um risco menor e finalmente proteger contra doenças cardíacas coronárias e mortalidade associada.

Desse modo, inibidores de CETP são úteis como medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, hipertensão, e complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxe-

mia.

Além disso, inibidores de CETP podem ser usados em combinação com outro composto, o referido composto sendo um inibidor de HMG-CoA reductase, uma proteína de transferência de triglicérido microssômica (MTP)/inibidor de secreção de ApoB, um ativador de PPAR, um inibidor de recaptação de ácido, um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de síntese de colesterol, um fibrato, niacina, uma resina permutadora de íon, um antioxidante, um inibidor de ACAT ou um seqüestrante de ácido bile.

Como acima descrito, os compostos de fórmula I da presente invenção podem ser usados como medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que são mediadas por CETP. Exemplos de tais doenças são aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, hipertensão, e complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxemia. O uso como medicamento para o tratamento e/ou prevenção de dislipidemia é preferido.

A invenção, portanto, também refere-se às composições farmacêuticas compreendendo um composto como acima definido e um veículo e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

Também, a invenção refere-se a compostos como acima definido para uso como substâncias terapeuticamente ativas, particularmente como substâncias terapêuticas ativas para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que são mediadas por CETP. Exemplos de tais doenças são aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, hipertensão, e complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxemia.

Em outra modalidade, a invenção refere-se a um método para o

tratamento e/ou profilaxia de doenças que são mediadas por CETP. Exemplos de tais doenças são aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, hipertensão, e complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxemia. Um método para o tratamento e/ou profilaxia de dislipidemia é preferido.

A invenção também refere-se ao uso de compostos de fórmula I como acima definido para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que são mediadas por CETP. Exemplos de tais doenças são aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, hipertensão, e complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxemia. O uso de compostos de fórmula I como acima definido para o tratamento e/ou profilaxia de dislipidemia é preferido.

Além disso, a invenção refere-se ao uso de compostos de fórmula I como acima definido para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que são mediadas por CETP. Exemplos de tais doenças são aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, hipertensão, e complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxemia. O uso de compostos de fórmula I como acima definido para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de dislipidemia é preferido.

Além disso, inibidores de CETP são úteis em combinação com outro composto, o referido composto sendo um inibidor de HMG-CoA redutase, proteína de transferência de triglicerídeo microssômica (MTP)/inibidor

de secreção de ApoB, um ativador de PPAR, um inibidor de recaptação de ácido bile, um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de síntese de colesterol, um fibrato, niacina, uma resina permutadora de íon, um antioxidante, um inibidor de ACAT ou um seqüestrante de ácido bile.

5 A invenção, portanto, também refere-se às composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula I como acima definido em combinação com um inibidor de HMG-CoA reductase, proteína de transferência de triglicerídeo microssômica (MTP)/inibidor de secreção de ApoB, um ativador de PPAR, um inibidor de recaptação de ácido bile, um inibidor
10 de absorção de colesterol, um inibidor de síntese de colesterol, um fibrato, niacina, uma resina permutadora de íon, um antioxidante, um inibidor de ACAT ou um seqüestrante de ácido bile, bem como um adjuvante e/ou veículo farmacêuticamente aceitável.

A invenção também refere-se ao uso de compostos de fórmula I
15 como acima definido em combinação com um inibidor de HMG-CoA reductase, uma proteína de transferência de triglicerídeo microssômica (MTP)/inibidor de secreção de ApoB, um ativador de PPAR, um inibidor de recaptação de ácido bile, um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de síntese de colesterol, um fibrato, niacina, uma resina permutadora de íon,
20 um antioxidante, um inibidor de ACAT ou um seqüestrante de ácido bile para o tratamento e/ou profilaxia de doenças tais como aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente
25 vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, hipertensão, e complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxemia, bem como ao uso de uma tal combinação para a preparação de medicamentos correspondentes.

Os compostos de fórmula I e seus sais farmacêuticamente aceitáveis possuem propriedades farmacológicas valiosas. Especialmente, descobriu-se que os compostos da presente invenção são inibidores da proteína
30 de transferência de éster de colesterol (CETP).

Os seguintes testes foram realizados a fim de determinar a atividade dos compostos de fórmula I.

A atividade de inibidores de CETP foi determinada usando um sistema de tampão de ensaio. Éster de colesterila radirotulada transferida de CETP parcialmente purificado de partículas doadoras de HDL para partículas receptoras de LDL rotuladas por biotina. A reação foi interrompida por adição de contas de ensaio de proximidade de cintilação (SPA) acopladas à estreptavidina. Estas contas capturaram as partículas receptoras biotiniladas e a radioatividade transferida foi avaliada. O sistema de ensaio foi adquirido e realizado de acordo com as recomendações do fabricante (Amersham Biosciences). Atividade inibidora de compostos foi determinada como porcentagem de atividade de controle positiva contendo CETP juntamente com partículas receptoras e doadoras. Diluição serial de compostos foi realizada a fim de determinar os valores de IC_{50} .

A atividade dos compostos foi subseqüentemente avaliada na presença de plasma usando o mesmo ensaio como acima descrito, exceto que a fonte de CETP foi soro privado de lipoproteína humana (LPDS). A atividade inibidora de compostos foi determinada como porcentagem de atividade de controle positivo contendo todos os componentes de ensaio exceto o composto. Diluição serial de compostos foi realizada a fim de determinar os valores de IC_{50} .

Sob as últimas condições de ensaio, os compostos da presente invenção exibem valores de IC_{50} dentro da faixa de cerca de 1 nM a cerca 10 μ M, por exemplo, de cerca de 1 nM a cerca 1 μ M, por exemplo, de cerca de 1 nM a cerca 200 nM. A seguinte tabela mostra valores avaliados para alguns compostos selecionados da presente invenção.

	IC_{50} (nM)
Exemplo 1	21
Exemplo 3	16
Exemplo 6	44

A atividade *in vivo* dos compostos de fórmula I foi determinada em *hamster* usando o seguinte protocolo:

Hamsters golden Syrian machos (6 semanas de idade, 100-130 g) sob dieta de comida padrão receberam compostos pela manhã por gavagem oral usando veículo apropriado, sangue foi tirado 2 horas depois por sangramento retroorbital sob anestesia de isofluran e 7 horas depois em animais sacrificados. O plasma foi separado do sangue usando centrifugação de baixa velocidade e atividade de CETP foi avaliada em plasma usando o ensaio de atividade de CETP radioativo como acima descrito, exceto que o plasma diluído substituiu LPDS. A inibição de CETP *in vivo* foi expressa como atividade de CETP que permanece no plasma de animais tratados quando comparado à atividade de CETP de plasma de animais tratados por placebo.

A eficácia de compostos na modulação de níveis de lipídeo de plasma pode ser determinada em *hamsters* após 7 dias de administração diária de compostos. *Hamsters* machos são aclimatizados durante 3-4 dias para receber alimento como uma pasta feita de 10 g de comida e 10 g de água por dia. Compostos são em seguida misturados com esta pasta e uma porção contendo a quantidade apropriada de compostos é fornecida a cada manhã durante 7 dias. Alternativamente os compostos podem ser fornecidos por gavagem oral usando o veículo apropriado. Sangue é tirado antes do tratamento de composto por sangramento retroorbital e no término do tratamento dos animais sacrificados. Plasma é separado do sangue por centrifugação de baixa velocidade e os órgãos selecionados são tirados (por exemplo, fígado, gordura, cérebro, etc.). Efeitos de compostos sobre os níveis de lipídeo de plasma são determinados avaliando-se o colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicérido usando ensaios enzimáticos colorimétricos (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemanha). HDL-C, LDL-C e VLDL-C são, por exemplo, quantificados usando cromatografia de exclusão de tamanho em coluna superpose-6 usando sistema SMART[®] (Farmacia). A distribuição de lipoproteína é calculada assumindo uma distribuição Gaussiana para cada pico, usando um procedimento de ajuste de curva de quadrados mínimos, não linear para calcular a área sob a curva. As amostras de plasma são também usadas para quantificar a atividade de CETP como aci-

ma descrito. A concentração de composto é também determinada em plasma e tecidos selecionados como fígado, gordura, coração, músculo e cérebro.

5 A eficácia de compostos em modulação de níveis de lipídeo de plasma pode ser também determinada em *hamsters* alimentados por colesterol/gordura. O protocolo é idêntico como acima descrito exceto que os animais forma alimentados com dieta de comida enriquecida com 10 % (peso/peso) de gordura saturada e 0,05 % (peso/peso) de colesterol. Animais receberam esta dieta de gordura elevada 2 semanas antes iniciando administração de composto e continuaram esta dieta durante todo o estudo. As 2
10 semanas de pré-tratamento induzem um aumento nos níveis de triglicerídeo e colesterol de plasma permitindo uma melhor avaliação de diminuição de triglicerídeo e LDL-C.

A eficácia de compostos em sua capacidade de elevar agudamente o HDL-C é avaliada em macacos cinomolgos. Os animais forma alimentados com dieta de manutenção de primata padrão. Os compostos são formulados com veículos apropriados e administrados a animais por gavagem oral. Sangue é tirado antes e em diversos pontos de tempo após administração de composto (geralmente 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 7
20 horas e 24 horas). Plasma é separado do sangue por centrifugação de baixa velocidade e atividade de CETP e lipídeos de plasma são quantificados. A potência e eficácia de composto podem ser avaliadas avaliando-se o aumento de HDL-C após esta administração de dose única. Em tal modelo farmacodinâmico a extensão juntamente com os cinéticos do efeito farmacológico
25 podem ser avaliados.

Os compostos de fórmula I e seus ésteres e sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas por administração entérica, parenteral ou tópica. Eles podem ser administrados, por exemplo, peroralmente, por
30 exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e mole, soluções, emulsões ou suspensões, retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, parenteralmente, por exemplo, na

forma de soluções de injeção ou soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de unguentos, cremes ou óleos.

A produção das preparações farmacêuticas pode ser realizada de uma maneira que será familiar para qualquer pessoa versada na técnica trazendo os compostos descritos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente
5 aceitáveis, em uma forma administração galênica juntamente com materiais veículos sólidos ou líquidos terapeuticamente compatíveis, adequados, não tóxicos inertes e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

Materiais veículos adequados não são apenas materiais veículos inorgânicos, porém são também materiais veículos orgânicos. Desse modo,
10 por exemplo, lactose, com amido de milho ou derivados destes, talco, ácido esteárico ou seus sais podem ser usados como materiais veículos para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura. Materiais veículos adequados para cápsulas de gelatina mole são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos
15 (dependendo da natureza do ingrediente ativo nenhum veículo é, entretanto, requerido no caso de cápsulas de gelatina mole). Materiais veículos adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido e similares. Materiais veículos adequados para soluções de injeção são, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol, e
20 óleos vegetais. Materiais veículos adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos ou líquidos. Materiais veículos adequados para preparações tópicas são glicerídeos, glicerídeos semi-sintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, álcoois graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.
25

Estabilizantes, conservantes, agentes emulsificantes e umectantes, agentes de melhora da consistência, agentes de melhora do sabor, sais para variar a pressão osmótica, substâncias tampão, agentes de mascaramento, colorantes e solubilizantes e antioxidantes usuais considerados como
30 adjuvantes farmacêuticos.

A dosagem dos compostos de fórmula I pode variar dentro de

amplios limites dependendo da doença a ser controlada, da idade e da condição individual do paciente e do modo de administração, e será, evidente, ajustada para os requerimentos individuais em cada caso particular. Para

5 especialmente de cerca 1 mg a cerca 100 mg, é considerada. Dependendo da dosagem é conveniente administrar a dosagem diária em diversas unidades de dosagem.

As preparações farmacêuticas convenientemente contêm cerca de 0,1-500 mg, por exemplo, 0,5-100 mg, de um composto de fórmula I.

10 Os seguintes exemplos servem para ilustrar a presente invenção em maiores detalhes. Eles não, entretanto, destinam-se limitar seu escopo de modo algum.

Exemplo A: Comprimidos revestidos por película

Ingredientes	Por comprimido	
Núcleo:		
Composto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hidrosa	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido de sódio	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso de núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Revestimento de película:		
Celulose de Hidroxipropil metila	3,5 mg	7,0 mg
Polietileno glicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

15 O ingrediente ativo é peneirado e misturado com celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com glicolato de amido de sódio e estearato de magnésio e prensado para produzir núcleos de 120 ou 350 mg respecti-

vamente. Os núcleos são laqueados com uma solução/suspensão aquosa do revestimento de película acima mencionado.

Exemplo B: Cápsulas

Ingredientes	Por cápsula
Composto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Amido de milho	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Os componentes são peneirados e misturados em cápsulas de tamanho 2.

Exemplo C: Soluções de Injeção

Composto de fórmula (I)	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Carbonato de sódio	para obter um pH final de 7
Água para soluções de injeção	adicionar 1,0 ml

Exemplo D: Cápsulas de gelatina mole

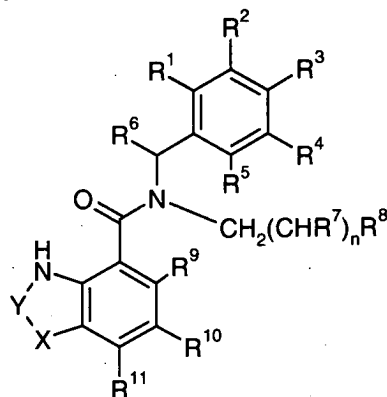
Teores de cápsulas	
Composto de fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarela	8,0 mg
Óleo de soja hidrogenado	8,0 mg
Óleos de plantas parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Óleo de soja	110,0 mg
Peso dos teores de cápsula	165,0 mg
Cápsula de gelatina	
Gelatina	75,0 mg
Glicerol 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (matéria seca)
Dióxido de Titânio	0,4 mg
Dióxido de ferro amarelo	1,1 mg

O ingrediente ativo é dissolvido em uma fusão quente dos outros

ingredientes e a mistura é carregada em cápsulas de gelatina mole de tamanho apropriado. As cápsulas de gelatina mole carregadas são tratadas de acordo com os procedimentos usuais.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I



em que

-X-Y- é $-CR^a=CR^c-$ ou $-CR^a=N-$ ou $-CR^aR^b-CR^cR^d-$,

- 5 em que R^a , R^b , R^c e R^d são independentemente um do outro selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e C_1-C_8 alquila;
- R^1 , R^2 , R^4 e R^5 são independentemente um do outro selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alcóxi, halogênio e halogeno- C_1-C_8 alquila;
- 10 R^3 é $Si(C_1-C_6alquila)_3$;
- R^6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_1-C_8 alquila;
- R^7 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_1-C_8 alquila, hidróxi e halogênio;
- 15 R^8 é selecionado do grupo consistindo em C_1-C_8 alquila, C_2-C_8 alquenila, halogeno- C_1-C_8 alquila, heterociclila, heteroarila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alcóxi, halogeno- C_1-C_8 alquila, halogeno- C_1-C_8 alcóxi e halogênio, fenila que é não substituída ou substituída por um ou
- 20 dois grupos independentemente selecionados de C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alcóxi, halogeno- C_1-C_8 alquila, halogeno- C_1-C_8 alcóxi e halogênio, $-OR^{12}$, em que R^{12} é C_1-C_8 alquila ou fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C_1-C_8 alquila, C_1-C_8 alcóxi, halogeno- C_1-C_8 alquila, halogeno- C_1-C_8 alcóxi e halogênio, $-NR^{13}R^{14}$, em que R^{13}
- 25 e R^{14} independentemente um do outro são selecionados de hidrogênio, C_1-

C₈ alquila, e fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados de C₁-C₈alquila, C₁-C₈alcóxi, halogeno-C₁-C₈alquila, halogeno-C₁-C₈alcóxi e halogênio, e -C(O)-OR¹⁵, em que R¹⁵ é hidrogênio ou C₁-C₈alquila;

- 5 R⁹, R¹⁰ e R¹¹ independentemente um do outros são selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C₁-C₈ alquila, cicloalquila, C₁-C₈ alcóxi, halogeno-C₁-C₈alquila, e halogênio;

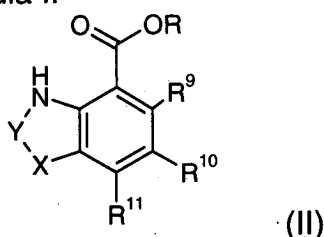
n é 1, 2 ou 3;

e todos os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

- 10 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R³ é Si(CH₃)₃ ou Si(CH₃)₂CH(CH₃)₂.

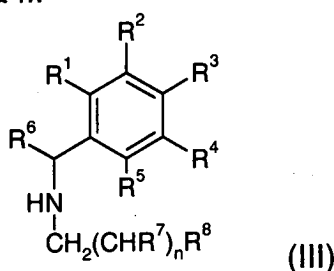
3. Processo para a fabricação de compostos de fórmula I, como definido na reivindicação 1, cujo processo compreende

a) reagir um ácido da fórmula II



- 15 em que -X-Y-, R⁹, R¹⁰ e R¹¹ são como definidos na reivindicação 1, e R é hidrogênio ou C₁-C₈alquila,

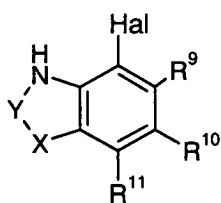
com uma amina de fórmula III



em que R¹ a R⁸ e n são como definidos na reivindicação 1, na presença de um agente de acoplamento;

- 20 ou, alternativamente,

b) reagir um derivado de halogênio de fórmula IV



(IV)

em que -X-Y-, R⁹, R¹⁰ e R¹¹ são como definidos na reivindicação 1 e Hal significa halogênio,

com uma amina de fórmula III na presença de um catalisador adequado e monóxido de carbono,

5 e se desejado,

converter o composto obtido em um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

4. Composições farmacêuticas compreendendo um composto na reivindicação 1 ou 2, bem como um adjuvante e/ou veículo farmacêuticamente aceitável.

5. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 4, para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que são mediadas por CETP.

6. Compostos de acordo com a reivindicação 1 ou 2, para uso como substâncias terapeuticamente ativas.

7. Compostos de acordo com a reivindicação 1 ou 2, para uso como substâncias terapeuticamente ativas para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que são mediadas por CETP.

8. Método para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que são mediadas por CETP, cujo método compreende administrar um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, a um ser humano ou animal.

9. Uso de compostos como definido na reivindicação 1 ou 2, para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que são mediadas por CETP.

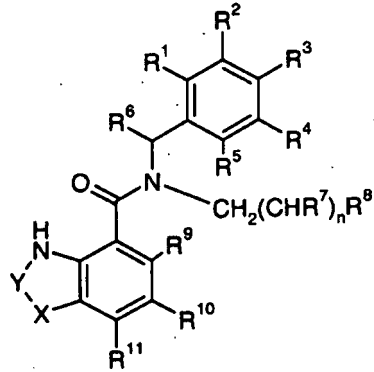
10. Compostos, processos e métodos bem como o uso de tais compostos substancialmente como descritos aqui anteriormente.

RESUMO

Patente de Invenção: "TRIALQUILSILILBENZILAMINOCARBOXIINDÓIS, INDAZÓIS E USO DOS MESMOS EM TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS MEDIADOS POR CETP".

5

Compostos de fórmula I



sua fabricação, composições contendo os mesmos e seus usos como medicamentos no tratamento e/ou profilaxia de doenças mediadas por proteína de transferência do éster cdesteril (CETP).