

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

(21) **PI0707561-8 A2**

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



(51) *Int.Cl.:*

C07D 213/40  
C07D 213/82  
C07D 233/28  
C07D 233/58  
C07D 233/60  
C07D 401/12  
C07D 405/12  
C07D 409/12  
C07D 417/12  
A61K 31/4402

(54) Título: **DERIVADOS DE BENZAMIDA E DE HETEROARENO**

(30) Prioridade Unionista: 07/02/2006 EP 06 101372.8

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

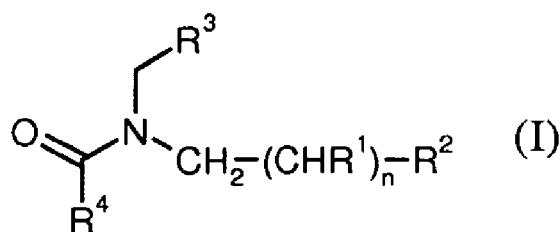
(72) Inventor(es): Christoph Faeh, Cyrille Maugeais, Holger Kuehne, Patrizio Matei, Philippe Pflieger, Thomas Luebbbers

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007050812 de 29/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/090749 de 16/08/2007

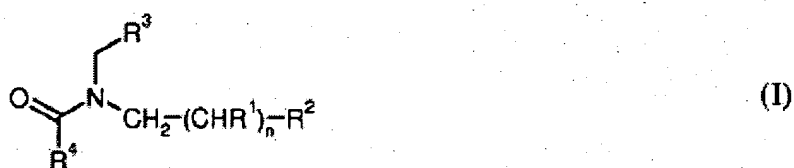
(57) Resumo: DERIVADOS DE BENZAMIDA E DE HETEROARENO. A presente invenção refere-se a compostos da fórmula I, processos para a preparação dos mesmos, o uso dos mesmos como produtos farmacêuticos e para 5 composições farmacêuticas compreendendo os mesmos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE BENZAMIDA E DE HETEROARENO".

A presente invenção refere-se a novos derivados de benzamida e de heteroareno, processos para a preparação dos mesmos, o uso dos mesmos como produtos farmacêuticos e a composições farmacêuticas compreendendo os mesmos.

Mais especificamente, a presente invenção proporciona em um primeiro aspecto um composto da fórmula I



na qual

10

R<sup>1</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, hidróxi ou halogênio;

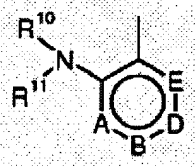
15

R<sup>2</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, heterociclila, arila não substituída ou arila substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, -OR<sup>6</sup>, na qual R<sup>6</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila ou fenila, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, na qual R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> independentemente são hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila ou fenila, ou -C(O)-OR<sup>9</sup>, na qual R<sup>9</sup> é hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

R<sup>3</sup> é heteroarila não substituída ou heteroarila substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila e halogênio-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila;

20

R<sup>4</sup> é um grupo (a)



na qual

A é CR<sup>17</sup> ou N, na qual R<sup>17</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila;

25

B é CR<sup>18</sup> ou N, na qual R<sup>18</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alquenila;

D é CR<sup>19</sup> ou N, na qual R<sup>19</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alqui-

la, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila ou fenila;

E é CR<sup>20</sup> ou N, na qual R<sup>20</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila;

R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, COR na qual R é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenos; ou, quando A for CR<sup>17</sup>,

R<sup>11</sup> e R<sup>17</sup> em conjunto são -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -N=CH-; e n é 1, 2 ou 3;

10 e todos os sais da mesma farmaceuticamente aceitáveis.

Os exemplos de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila incluem radicais de hidrocarboneto alifático monovalentes de cadeia linear ou ramificada, de um até seis átomos de carbono, como por exemplo, metila, etila, iso-propil, butila, isobutila, terc-butila, as pentilas isoméricas e as hexilas isoméricas.

15 Os exemplos de halogênio incluem flúor, cloro, bromo e iodo.

Os exemplos de halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6a</sub>alquila incluem grupos alquila como definidos acima nos quais pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila é substituído por um átomo de halogênio, como por exemplo, flúor ou cloro, por exemplo, trifluormetila, difluormetila, fluormetila, 1,2,2,2-tetraflúor-1-trifluormetila-etila, pentaflúoretila e clorodifluormetila.

Os exemplos de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila incluem grupos carboxílicos saturados que contem a partir de 3 até 8 átomos de carbono, tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila e ciclooctila.

Os exemplos para alquenila, isolada ou em combinação, incluem radicais de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada compreendendo uma ligação olefínica e até 6, como por exemplo, até 4 átomos de carbono, por exemplo, etenila, 1-propenila, 2-propenila, isopropenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila e isobutenila.

Os exemplos de arila incluem fenila e naftila.

30 Os grupos heterocíclicos podem ser saturados ou não saturados e podem conter um ou mais átomos heterocíclicos adicionais, como por exemplo, nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

Fenila ou heteroarila podem ser anuladas com uma parte saturada ou não saturada para a formação de um grupo bicíclico.

Os exemplos para um grupo heterocíclico não saturado incluem um grupo tal como piridinila, piridazinila, pirimidinila, tiazolila, oxazolila, isotiazolila, isoxazolila, tiofenila, furanila, pirazolila, indolila, benzo[b]tiofenila, 4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofenila, benzofuranila, 4,5,6,7-tetraidro-benzotiazolila, e.g. aminopiridinila, aminopiridazinila, aminopirimidinila, aminotiofenila, aminopirazolila, aminotiazolila, aminoisotiazolila, aminoisoxazolila, como, por exemplo, 2-aminopiridin-3-ila, 3-aminopiridin-2-ila, 4-aminopiridin-3-ila, 3-aminopiridin-4-ila, 3-aminopiridazin-2-ila, 4-aminopiridazin-3-ila, 5-aminopiridazin-4-ila, 3-aminopiridazin-4-ila, 4-aminopirimidin-5-ila, 5-aminopirimidin-4-ila, 5-aminotiazol-4-ila, 5-aminoisotiazol-4-ila e 3-aminoisoxazol-4-ila, 2-aminotiofen-3-ila, 3-aminotiofen-2-ila, 3-aminotiofen-4-ila, 5-aminopirazol-4-ila e pode ser não substituída ou substituída por de um até três substituintes selecionados a partir de halogênio, alquila, halogênio alquila, cicloalquila que pode de novo ser não substituída ou substituída por um ou mais dos substituintes acima mencionados.

A expressão "sais farmacologicamente aceitáveis" se refere a aqueles sais que retêm a efetividade e as propriedades das bases livres ou dos ácidos livres, que não são biologicamente ou de outra forma indesejáveis. Os sais são formados com ácidos inorgânicos tais como o ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e similares, de preferência ácido clorídrico e ácidos orgânicos tais como o ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenosulfônico, e similares. Além disso esses sais podem ser preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou de uma base orgânica com relação ao ácido livre. Os sais derivados a partir de uma base inorgânica incluem, porém não estão limitados a, sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio e similares. Os sais derivados a partir de bases orgânicas incluem, porém não estão limitadas a sais de aminas primárias, secundárias, e terciárias, aminas substituídas incluindo as aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cícli-

cas e resinas básicas de troca de íons tais como as resinas isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, polimina e similares. o composto da fórmula I também podem estar presente na forma de zwitterions. Os sais farmacologicamente aceitáveis de preferência específica dos compostos da fórmula I são os sais de cloridrato.

Os compostos da fórmula I também podem ser solvatados, isto é, hidratados. A solvatação pode ser efetuada no curso do processo de fabricação ou pode acontecer, por exemplo, como uma consequência das propriedades higroscópicas de um composto inicialmente anidro da fórmula I (hidratação). A expressão sais farmacologicamente aceitáveis também inclui solvatos fisiologicamente aceitáveis.

Os "isômeros" são compostos que têm fórmulas moleculares idênticas porém que são diferentes na natureza ou na ligação da seqüência dos seus átomos, ou no arranjo dos seus átomos no espaço. Os isômeros que são diferentes no arranjo dos seus átomos no espaço são denominados de "estereoisômero". Os estereoisômeros são não são imagens de espelho uns dos outros que denominados 'diastereoisômeros' e estereoisômeros que são imagens de espelho não superimpostas são denominados "enantiômeros" ou algumas vezes de isômeros óticos. Um átomo de carbono ligado a quatro substituintes não idênticos é denominado de "centro quiral".

Em uma modalidade a presente invenção proporciona compostos da fórmula I nos quais  $R^1$  é hidrogênio

Em uma modalidade a presente invenção proporciona compostos da fórmula I nos quais  $R^2$  é arila não substituída ou arila substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio,  $C_1-C_6$  alquila, halogênio- $C_1-C_6$  alquila e  $-OR^6$ , na qual  $R^6$  é  $C_1-C_6$  alquila, halogênio- $C_1-C_6$  alquila ou fenila. Em outra modalidade a presente invenção proporciona compostos da fórmula I nos quais  $R^2$  é arila substituída por um ou dois substituintes selecionados a partir de halogênio,  $C_1-C_6$  alquila e halogênio- $C_1-C_6$  alquila. Em ainda outra modalidade, a presente invenção proporciona compostos da fórmula I na qual  $R^2$  é fenila substituída por um ou dois substituin-

tes selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>s alquila, na qual o substituinte está na posição 3 ou na posição 4 ou os substituintes estão na posição 3 e na posição 4.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona compostos da fórmula I na qual R<sup>3</sup> é heteroarila selecionada a partir de piridinila, tiazolila, tiofenila, indolila, benzo[b]tiofenila, 4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofenila, benzofuranila e 4,5,6,7-tetraidro-benzotiazolila, cuja heteroarila é não substituída ou substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila e halogênio-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona compostos da fórmula I na qual R<sup>4</sup> é um grupo (a) no qual -A-B-D-E- é -CR<sup>17</sup>-CR<sup>18</sup>-CR<sup>19</sup>-CR<sup>20</sup>- na qual R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> e R<sup>20</sup> independentemente são hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, e R<sup>19</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6a</sub>alcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6a</sub>alquenila ou fenila; e R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, COR no qual R é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcóxi ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6a</sub>cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquileno; ou R<sup>11</sup> e R<sup>17</sup> juntos são -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -N=CH-. Em outra modalidade, a presente invenção proporciona compostos da fórmula I na qual R<sup>4</sup> é um grupo (a) na qual -A-B-D-E- é -CR<sup>17</sup>-CR<sup>18</sup>-CR<sup>19</sup>-CR<sup>20</sup>- na qual R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> e R<sup>20</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, e R<sup>19</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila ou fenila; R<sup>10</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, COR no qual R é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, ou fenila; e R<sup>11</sup> e R<sup>17</sup> juntos são -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -N=CH-. Em ainda outra modalidade a presente invenção proporciona compostos da fórmula I na qual R<sup>4</sup> é um grupo (a) no qual -A-B-D-E- é -CR<sup>17</sup>-CR<sup>18</sup>-CR<sup>19</sup>-CR<sup>20</sup>- na qual R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> e R<sup>20</sup> independentemente são hidrogênio ou halogênio; R<sup>10</sup> é hidrogênio; e R<sup>11</sup> e R<sup>17</sup> juntos são -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -N=CH-.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um com-

posto da fórmula I na qual  $R^4$  é um grupo (a) no qual pelo menos um de AQ, B, D e E é N.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona a composto da formula I na qual  $R^4$  é um grupo (a) no qual A é N, B é  $CR^{18}$  ou N, no qual  $R^{18}$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi ou  $C_2-C_6$  alquênica; D é  $CR^{19}$  ou N, no qual  $R^{19}$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi,  $C_2-C_6$  alquênica ou fenila; E é  $CR^{20}$  ou N, no qual  $R^{20}$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi ou  $C_2-C_6$  alquênica;  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são independentemente hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila, COR no qual R é  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi ou  $C_3-C_6$  cicloalquila,  $S(O)_2-C_1-C_6$  alquila,  $C_3-C_6$  cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são  $C_1-C_6$  alquilenos. Em outra modalidade, a presente invenção proporciona a composto da formula I na qual  $R^4$  é um grupo (a) no qual A é N, B é  $CR^{18}$ , no qual  $R^{18}$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi ou  $C_2-C_6$  alquênica; D é  $CR^{19}$ , no qual  $R^{19}$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi,  $C_2-C_6$  alquênica ou fenila; E é  $CR^{20}$ , no qual  $R^{20}$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi ou  $C_2-C_6$  alquênica;  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são independentemente hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila, COR no qual R é  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi ou  $C_3-C_6$  cicloalquila,  $S(O)_2-C_1-C_6$  alquila,  $C_3-C_6$  cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são  $C_1-C_6$  alquilenos. Em ainda outra modalidade, a presente invenção proporciona um composto da formula I na qual  $R^4$  é um grupo (a) no qual A is N, B is  $CR^{18}$ , no qual  $R^{18}$  é hidrogênio; D é  $CR^{19}$ , no qual  $R^{19}$  é hidrogênio ou halogênio; E é  $CR^{20}$ , no qual  $R^{20}$  é hidrogênio ou halogênio;  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são independentemente hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila, COR no qual R é  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi ou  $C_3-C_6$  cicloalquila,  $S(O)_2-C_1-C_6$  alquila,  $C_3-C_6$  cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são  $C_1-C_6$  alquilenos.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um composto da fórmula I no qual  $R^4$  é um grupo (a) no qual B é N, A é  $CR^{17}$  ou N, no qual  $R^{17}$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi ou  $C_2-C_6$  alquênica; D é  $CR^{19}$  ou N, no qual  $R^{19}$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi,  $C_2-C_6$  alquênica ou fenila; E é  $CR^{20}$  ou N, no qual  $R^{20}$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi ou  $C_2-C_6$  alquênica;  $R^{10}$  e  $R^{11}$

são independentemente hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, COR no qual R é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquileno, ou, quando A for CR<sup>17</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>17</sup> juntos são -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -N=CH-. Em outra modalidade a presente invenção proporciona um composto da fórmula I no qual R<sup>4</sup> é um grupo (a) no qual B é N, A é CR<sup>17</sup>, no qual R<sup>17</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila; D é CR<sup>19</sup>, no qual R<sup>19</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila ou fenila; E é CR<sup>20</sup>, no qual R<sup>20</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila; R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, COR no qual R é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquileno, ou, quando A for CR<sup>17</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>17</sup> juntos são -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -N=CH-. Em ainda outra modalidade a presente invenção proporciona a composto da fórmula I no qual R<sup>4</sup> é um grupo (a) no qual B é N, A é CR<sup>17</sup>, no qual R<sup>17</sup> é hidrogênio; D é CR<sup>19</sup>, no qual R<sup>19</sup> é hidrogênio ou halogênio; E é CR<sup>20</sup>, no qual R<sup>20</sup> é hidrogênio ou halogênio; R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, COR no qual R é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquileno, ou, quando A for CR<sup>17</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>17</sup> juntos são -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -N=CH-.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona compostos da fórmula I nos quais n é 1.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona compostos da fórmula I nos quais

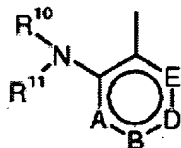
Em uma modalidade, a presente invenção proporciona compostos da formula I nos quais

R<sup>1</sup> é hidrogênio;

R<sup>2</sup> é arila não substituída ou arila substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

R<sup>3</sup> é heteroarila não substituída ou heteroarila substituída por um

ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;



R<sup>4</sup> é um grupo (a)

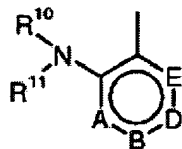
no qual

- 5                   A é CR<sup>17</sup> ou N, no qual R<sup>17</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila;
- B é CR<sup>18</sup> ou N, no qual R<sup>18</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila;
- D é CR<sup>19</sup> ou N, no qual R<sup>19</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila,
- 10                   la, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila ou fenila;
- E é CR<sup>20</sup> ou N, no qual R<sup>20</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila;
- R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, COR no qual R é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila,
- 15                   S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenos; ou, quando A for CR<sup>17</sup>,
- R<sup>11</sup> e R<sup>17</sup> juntos são -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -N=CH-; e
- n é 1, 2 ou 3;

e todos os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

- 20                   Em uma modalidade, a presente invenção proporciona compostos da fórmula I nos quais
- R<sup>1</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, hidróxi ou halogênio;
- R<sup>2</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, heterociclila, arila não substituída ou arila substituída por um ou
- 25                   mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, -OR<sup>6</sup>, no qual R<sup>6</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila ou fenila, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, no qual R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> independentemente são hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila ou fenila, ou -C(O)-OR<sup>9</sup>, no qual R<sup>9</sup> é hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;
- R<sup>3</sup> é heteroarila não substituída ou heteroarila substituída por um
- 30                   ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e ha-

logênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, no qual a heteroarila é selecionada a partir de piridini-la, tiazolila, tiofenila, indolila, benzo[b]tiofenila, 4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofenila, benzofuranila e 4,5,6,7-tetraidro-benzotiazolila;



R<sup>4</sup> é um grupo (a)

5 no qual

A é CR<sup>17</sup> ou N, no qual R<sup>17</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alqui-la, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila;

B é CR<sup>18</sup> ou N, no qual R<sup>18</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alqui-la, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila;

10 D é CR<sup>19</sup> ou N, no qual R<sup>19</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alqui-la, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila ou fenila;

E é CR<sup>20</sup> ou N, no qual R<sup>20</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alqui-la, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila;

R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, COR no qual R é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenos; ou, quando A for CR<sup>17</sup>,

R<sup>11</sup> e R<sup>17</sup> juntos são -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -N=CH-; e n é 1, 2 ou 3;

20 e todos os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona compos-tos da fórmula I nos quais

R<sup>1</sup> é hidrogênio;

R<sup>2</sup> é arila não substituída ou arila substituída por um ou mais substituents selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

R<sup>3</sup> é heteroarila não substituída ou heteroarila substituída por um ou mais substituents selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e ha-logênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, no qual a heteroarila é selecionada a partir de piridini-la, tiazolila, tiofenila, indolila, benzo[b]tiofenila, 4,5,6,7-tetraidro-

30

benzo[b]tiofenila, benzofuranila e 4,5,6,7-tetraidro-benzotiazolila;

$R^4$  é um grupo (a) no qual -A-B-D-E- é  $-CR^{17}-CR^{18}-CR^{19}-CR^{20}-$  no qual  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  e  $R^{20}$  independentemente são hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi ou  $C_2-C_6$  alquenila, e  $R^{19}$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi,  $C_2-C_6$  alquenila ou fenila; e  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são independentemente hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila, COR no qual R é  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi ou  $C_3-C_6$  cicloalquila,  $S(O)_2-C_1-C_6$  alquila,  $C_3-C_6$  cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são  $C_1-C_6$  alquilenos; ou  $R^{11}$  e  $R^{17}$  juntos são  $-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH_2-$  ou  $-N=CH-$ ; e

10  $n$  é 1, 2 ou 3;

e todos os sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona compostos da fórmula I nos quais

$R^1$  é hidrogênio;

15  $R^2$  é arila não substituída ou arila substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio,  $C_1-C_6$  alquila e halogênio- $C_1-C_6$  alquila;

$R^3$  é heteroarila não substituída ou heteroarila substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio,  $C_1-C_6$  alquila e halogênio- $C_1-C_6$  alquila, no qual a heteroarila é selecionada a partir de piridínila, tiazolila, tiofenila, indolila, benzo[b]tiofenila, 4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofenila, benzofuranila e 4,5,6,7-tetraidro-benzotiazolila;

$R^4$  é um grupo (a) no qual A é N, B é  $CR^{18}$  ou N, no qual  $R^{18}$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi ou  $C_2-C_6$  alquenila; D é  $CR^{19}$  ou N, no qual  $R^{19}$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi,  $C_2-C_6$  alquenila ou fenila; E é  $CR^{20}$  ou N, no qual  $R^{20}$  é hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi ou  $C_2-C_6$  alquenila;  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são independentemente hidrogênio, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila, COR no qual R é  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  alcóxi ou  $C_3-C_6$  cicloalquila,  $S(O)_2-C_1-C_6$  alquila,  $C_3-C_6$  cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são  $C_1-C_6$  alquilenos; e

30  $n$  é 1, 2 ou 3;

e todos os sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona compostos da formula I nos quais

R<sup>1</sup> é hidrogênio;

R<sup>2</sup> é arila não substituída ou arila substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

R<sup>3</sup> é heteroarila não substituída ou heteroarila substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C alquila e halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, no qual a heteroarila é selecionada a partir de piridinila, tiazolila, tiofenila, indolila, benzo[b]tiofenila, 4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofenila, benzofuranila e 4,5,6,7-tetraidro-benzotiazolila;

R<sup>4</sup> é um grupo (a) no qual B é N, A é CR<sup>17</sup> ou N, no qual R<sup>17</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila; D é CR<sup>19</sup> ou N, no qual R<sup>19</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila ou fenila; E é CR<sup>20</sup> ou N, no qual R<sup>20</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila; R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, COR no qual R é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenos, ou, quando A for CR<sup>17</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>17</sup> juntos são -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -N=CH-; e

n é 1, 2 ou 3;

e todos os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Além do precedente, a presente invenção também proporciona um processo para a produção de um composto da fórmula I



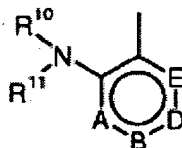
no qual

R<sup>1</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, hidróxi ou halogênio;

R<sup>2</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alquenila, heterociclila, arila não substituída ou arila substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e halo-

gênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, -OR<sup>6</sup>, no qual R<sup>6</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila ou fenila, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, no qual R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> independentemente são hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila ou fenila, ou -C(O)-OR<sup>9</sup>, no qual R<sup>9</sup> é hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

R<sup>3</sup> é heteroarila não substituída ou heteroarila substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila e halogênio-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila;



R<sup>4</sup> é um grupo (a)

no qual

A é CR<sup>17</sup> ou N, no qual R<sup>17</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila;

B é CR<sup>18</sup> ou N, no qual R<sup>18</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila;

D é CR<sup>19</sup> ou N, no qual R<sup>19</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila ou fenila;

E é CR<sup>20</sup> ou N, no qual R<sup>20</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila;

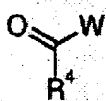
R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, COR no qual R é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenos; ou, quando A for CR<sup>17</sup>,

R<sup>11</sup> e R<sup>17</sup> juntos são -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -N=CH-; e

n é 1, 2 ou 3;

e todos os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos;

cujo processo compreende a reação de um derivado ácido, um composto da fórmula II



(II)

na qual R<sup>4</sup> tem os significados acima e W é hidróxi OLi, ONa, OK ou halogênio, por exemplo, Cl, com um derivado de amina secundária, um composto da fórmula III



na qual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $n$  têm os significados acima.

Se forem usados no processo ácidos carboxílicos ( $W = \text{OH}$ ) ou são de carboxilato ( $W = \text{OLi}$ ,  $\text{ONa}$ ,  $\text{OK}$ ) neste processo, podem ser aplicados os reagentes padronizados para o acoplamento de peptídeo para ativar o ácido antes da reação de acoplamento. Tipicamente, o derivado II do ácido ( $R = \text{OH}$ ,  $\text{OLi}$ ,  $\text{ONa}$ ,  $\text{OK}$ ) é misturado com um reagente de acoplamento tal como EDC ou  $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ , DCC, HBTU ou TBTU em um solvente inerte tal como o *N,N*-dimetilformamida, dimetilacetamida (DMA) ou diclorometano (DCM) junto com o derivado III de amina secundária. Opcionalmente pode ser adicionada uma base (como por exemplo, *N,N*-diisopropiletila amina, trietilamina, *N*-metila morfolino) e/ou 1-hidróxibenzotriazol (HOBT). A mistura de reação é agitada durante 1 a 24 horas em uma temperatura de cerca de  $-30^\circ\text{C}$  até cerca de  $70^\circ\text{C}$  (por exemplo, temperatura ambiente).

Alternativamente os cloretos ácidos ( $W = \text{Cl}$ ) podem ser reagidos com os derivados de amina secundária III para serem obtidos os compostos da fórmula (I) com a utilização de protocolos-padrão.

Os derivados ácidos da fórmula II estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados como descrito na seção de exemplos.

As aminas secundárias da fórmula geral III podem ser sintetizadas através de métodos-padrão. Elas podem ser sintetizadas como esboçado abaixo.

Compostos da fórmula III



na qual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $n$  tem os mesmos significados acima; podem ser preparados através de aminação de redução de um derivado de benzaldeído, um composto da fórmula IV



na qual  $R^3$  é como definido acima

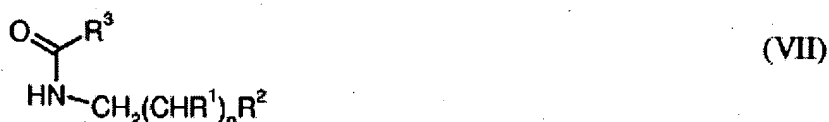
com uma amina da fórmula V



na qual  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  e  $n$  são como definidos acima.

As aminas e aldeídos de partida necessários estão comercialmente disponíveis ou são sintetizados com a utilização de métodos-padrão como os descritos, por exemplo, na seção de exemplos.

As aminas secundárias III podem ser sintetizadas de forma alternativa através da redução dos derivados de amina, os compostos da fórmula VIII



na qual  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  e  $n$  são como definidos acima, com a utilização de métodos e reagentes conhecidos na técnica.

Os derivados de amida, os compostos da fórmula VII são disponíveis através do acoplamento de derivados ácidos, os compostos da fórmula VI



na qual  $\text{R}^3$  é como definido acima

com um composto da fórmula V.

Os ácidos de partida necessários estão comercialmente disponíveis ou podem ser sintetizados com a utilização de métodos-padrão tal como, por exemplo, os descritos na seção de exemplos.

As formas de sal são feitas através de procedimentos-padrão conhecidos dos versados na técnica.

Em geral, a nomenclatura usada neste Pedido de Patente é baseada no AUTONOM<sup>®</sup> v.4.0, um sistema de computador do Beilstein Institute para a geração da nomenclatura sistemática do IUPAC.

São usadas as abreviaturas que se seguem: RT: temperatura ambiente; HBTU: hexaflúorofosfato de N,N,N',N'-tetrametila-O-(benzotriazol-1-ila)urônio; THF: tetraidrofurano; DMF: N,N-dimetilformamida.

Exemplo 1: Preparação da benzofuran-2-ilmetila-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amida do ácido 5-cloro-1H-indol-7- carboxílico

A uma solução de 72 mg (0,37 mmol) de ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 118 mg (0,37 mmol) de benzofuran-2-ilmetila-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina em DMF (5 ml) foram adicionados 131 mg (0,41 mmol) de TBTU e 126 µl (0,74 mmol) de *N,N*-diisopropiletila amina e a mistura foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. Em seguida, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com água, salmoura, solução sat. de NaHCO<sub>3</sub>, HCl a 1N e de novo com salmoura. A camada orgânica foi em seguida secada (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada. O resíduo restante foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel; acetato de etila/ciclohexano 9:1) para dar o composto do título como um óleo amarelo (145 mg, 79%). EM (ISP) 497,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 2: Preparação da benzo[b]tiofen-2-ilmetila-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amida do ácido 5-cloro-1H-indol-7- carboxílico

Em analogia ao Exemplo 1, 129 mg (77%) do composto do título foram obtidos como um sólido incolor iniciando a partir de 64 mg (0,33 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 109 mg (0,33 mmol) de benzo[b]tiofen-2-ilmetila-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2,83 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,71 (t, J=7,2 Hz, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,80 (br s, 1H), 7,07 (br s, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 7,61 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 6,6 e 2,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 6,6 e 1,9 Hz, 1H), 8,75 (br s, 1H).

Exemplo 3: Preparação da [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6,7-dimetilabenzofuran-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-1H-indol-7-carboxílico

Em analogia ao Exemplo 1, 50 mg (51%) do composto do título foram obtidos como uma espuma incolor se iniciando a partir de 36 mg (0,19 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 65 mg (0,19 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6,7-dimetila-benzofuran-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 523,2 (M-H)<sup>-</sup>.

Exemplo 4: Preparação da (5,7-dicloro-benzofuran-2-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amida do ácido 5-cloro-1H-indol-7-carboxílico.

Em analogia ao Exemplo 1, 33 mg (40%) do composto do título foram obtidos como uma espuma incolor, se iniciando a partir de 29 mg (0,15 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 57 mg (0,15 mmol) de (5,7-dicloro-benzofuran-2-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 567,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 5: Preparação da [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-metila-benzofuran-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico.

Em analogia ao Exemplo 1, 1,147 mg (83%) do composto do título foram obtidos como uma espuma incolor se iniciando a partir de 68 mg (0,35 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 116 mg (0,35 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-metila-benzofuran-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 511,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 6: Preparação da [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-metila-benzofuran-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

Em analogia ao Exemplo 1, 1,22 mg (15%) do composto do título foram obtidos como uma espuma incolor se iniciando a partir de 54 mg (0,28 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 92 mg (0,35 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-metila-benzofuran-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 511,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 7: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-metila-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

Em analogia ao Exemplo 1, 1,53 mg (46%) do composto do título foram obtidos como uma espuma branca se iniciando a partir de 42 mg (0,22 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 76 mg (0,22 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-metila-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 2,47 (s, 3H), 2,89 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,51 (dd, J = 2,1 e 3,2 Hz, 1H), 6,88 (muito br s, 1H), 7,11-7,29 (m, 6H), 7,54 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,79 (br s, 1H).

Exemplo 8: Preparação da [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-etila-benzofuran-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico.

Em analogia ao Exemplo 1, 77 mg (63%) do composto do título

foram obtidos como uma espuma incolor se iniciando a partir de 45 mg (0,23 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 81 mg (0,23 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-etila-benzofuran-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 525,3 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Exemplo 9: Preparação da [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5,6-dimetila-benzofuran-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico.

Em analogia ao Exemplo 1, 73 mg (65%) do composto do título foram obtidos como uma espuma incolor se iniciando a partir de 42 mg (0,21 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 74 mg (0,21 mmol) da [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5,6-dimetila-benzofuran-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 525,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Exemplo 10: Preparação da [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-etila-benzofuran-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico.

Em analogia ao Exemplo 1, 23 mg (26%) do composto do título foram obtidos como um óleo amarelo claro se iniciando a partir de 33 mg (0,17 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 59 mg (0,17 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-etila-benzofuran-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 525,2 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Exemplo 11: Preparação da [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-propilbenzofuran-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico.

Em analogia ao Exemplo 1, 63 mg (63%) do composto do título foram obtidos como uma espuma incolor se iniciando a partir de 36 mg (0,19 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 67 mg (0,19 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-propil-benzofuran-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 539,3 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Exemplo 12: Preparação da (6-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amida do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico.

Em analogia ao Exemplo 1, 57 mg (74%) do composto do título foram obtidos como um sólido incolor se iniciando a partir de 27 mg (0,14 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 52 mg (0,14 mmol) de (6-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 547,2 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Exemplo 13: Preparação da [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-trifluormetila-benzofuran-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-1H-indol-7-carboxílico.

Em analogia ao Exemplo 1, 39 mg (63%) do composto do título foram obtidos como um sólido incolor, se iniciando a partir de 32 mg (0,16 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 63 mg (0,16 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-trifluormetila-benzofuran-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 565,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 14: Preparação de (5-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amida do ácido 5-cloro-1H-indol-7-carboxílico.

Em analogia ao Exemplo 1, 27 mg (61%) do composto do título foram obtidos como um sólido incolor, se iniciando a partir de 16 mg (0,08 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 37 mg (0,08 mmol) de (5-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 547,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 15: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-metila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-1H-indol-7-carboxílico.

Em analogia ao Exemplo 1, 35 mg (47%) do composto do título foram obtidos como um óleo incolor viscoso se iniciando a partir de 28 mg (0,14 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 50 mg (0,14 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-metila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 530,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 16: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-trifluormetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-1H-indol-7-carboxílico.

Em analogia ao Exemplo 1, 35 mg (49%) do composto do título foram obtidos como um óleo marrom viscoso se iniciando a partir de 24 mg (0,12 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 50 mg (0,12 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-trifluormetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 584,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 17: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-metila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-1H-indol-7-

carboxílico.

Em analogia ao Exemplo 1, 28 mg (37%) do composto do título foram obtidos como um sólido de cor branca indefinida se iniciando a partir de 29 mg (0,14 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 50 mg (0,14 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-metila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 530.9 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 18: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-etila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

Em analogia ao Exemplo 1, 26 mg (35%) do composto do título foram obtidos como um óleo viscoso incolor se iniciando a partir de 27 mg (0,14 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico, e 50 mg (0,14 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-etila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 545,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 19: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

Em analogia ao Exemplo 1, 19 mg (26%) do composto do título foram obtidos como um óleo viscoso incolor se iniciando a partir de 27 mg (0,14 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico, e 50 mg (0,14 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 545.1 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 20: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-etila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

Em analogia ao Exemplo 1, 87 mg (59%) do composto do título foram obtidos como uma goma cor de rosa se iniciando a partir de 53 mg (0,27 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 100 mg (0,27 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-etila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 545,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 21: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-

carboxílico

Em analogia ao Exemplo 1, 39 mg (23%) do composto do título foram obtidos como uma goma incolor se iniciando a partir de 53 mg (0,27 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 100 mg (0,27 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 545.1 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 22: Preparação de 5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-N-(5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-2-etilamino-benzamida

Em analogia ao Exemplo 1, 31 mg (38%) do composto do título foram obtidos como óleo amarelo claro se iniciando a partir de 29 mg (0,15 mmol) do ácido 5-cloro-2-etilamino benzóico e 54 mg (0,15 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 549,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 23: Preparação de 5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-N-(5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-2-metilamino-nicotinamida.

Em analogia ao Exemplo 1, 42 mg (53%) do composto do título foram obtidos como um óleo amarelo claro se iniciando a partir de 27 mg (0,15 mmol) do ácido 5-cloro-2-metilamino- nicotínico (sintetizado de acordo com a WO 95/30676) e 54 mg (0,15 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 535,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 24: Preparação de 5-cloro-2-ciclopropilamino-N-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-N-(6-etila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-benzamida

Em analogia ao Exemplo 1, 68 mg (53%) do composto do título foram obtidos como uma goma incolor, se iniciando a partir de 48 mg (0,23 mmol) do ácido 5-cloro-2-ciclopropilamino-benzóico e 83 mg (0,23 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-etila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 561.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 25: Preparação de (6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(4-flúor-fenila)-etila]-amida do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico.

Em analogia ao Exemplo 1, 67 mg (61%) do composto do título foram obtidos como um sólido de cor rosa se iniciando a partir de 47 mg (0,24 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 70 mg (0,22 mmol) de (6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(4-flúor-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 495.1 (M+H)<sup>+</sup>.

5

Exemplo 26: Preparação de 5-cloro-N-(6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-N-[2-(4-flúor-fenila)-etila]-2-metilamino-nicotinamida

Em analogia ao Exemplo 1, 73 mg (68%) do composto do título foram obtidos como uma goma incolor se iniciando a partir de 45 mg (0,24 mmol) do ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico e 70 mg (0,22 mmol) de (6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(4-flúor-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 486.2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Exemplo 27: Preparação de (6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amida do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico.

15

Em analogia ao Exemplo 1, 73 mg (68%) do composto do título foram obtidos como uma goma incolor se iniciando a partir de 47 mg (0,24 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 80 mg (0,22 mmol) de (6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 545.1 (M+H)<sup>+</sup>.

20

Exemplo 28: Preparação de 5-cloro-N-(6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-nicotinamida

Em analogia ao Exemplo 1, 84 mg (72%) do composto do título foram obtidos como uma goma incolor se iniciando a partir de 45 mg (0,24 mmol) do ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico e 80 mg (0,22 mmol) de (6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 536.1 (M+H)<sup>+</sup>.

25

Exemplo 29: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico.

30

Em analogia ao Exemplo 1, 6 mg (18%) do composto do título

foram obtidos como um óleo amarelo se iniciando a partir de 13 mg (0,07 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 23 mg (0,06 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 546.0 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Exemplo 30: Preparação de (5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(4-flúor-fenila)-etila]-amida do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico

Em analogia ao Exemplo 1, 81 mg (65%) do composto do título foram obtidos como um óleo viscoso de cor rosa se iniciando a partir de 54 mg (0,28 mmol) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 80 mg (0,25 mmol) de (5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(4-flúor-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 495.4 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Exemplo 31: Preparação de 5-cloro-N-(5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-N-[2-(4-flúor-fenila)-etila]-2-metilamino-nicotinamida

Em analogia ao Exemplo 1, 110 mg (90%) do composto do título foram obtidos como um óleo viscoso amarelo se iniciando a partir de 47 mg (0,25 mmol) do ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico e 80 mg (0,25 mmol) de (5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(4-flúor-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 486.4 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Exemplo 32: Preparação de (5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amida do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico.

Em analogia ao Exemplo 1, 66 mg (56%) do composto do título foram obtidos como uma goma incolor se iniciando a partir de 47 mg (0,24 mmol) de ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico e 80 mg (0,22 mmol) de (5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 545.4 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Exemplo 33: Preparação de 5-cloro-N-(5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-nicotinamida

30 Em analogia ao Exemplo 1, 67 mg (57%) do composto do título foram obtidos como uma goma amarela se iniciando a partir de 41 mg (0,22 mmol) do ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico e 80 mg (0,22 mmol) de (5,5-

dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 536,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 34: Preparação de (5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(4-flúor-fenila)-etila]-amida do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-

5 carboxílico

Em analogia ao Exemplo 1, 78 mg (48%) do composto do título foram obtidos como uma goma de cor laranja, se iniciando a partir de 67 mg (0,32 mmol) do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico e 100 mg (0,32 mmol) de (5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(4-flúor-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 513,4 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Exemplo 35: Preparação de (5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amida do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico

Em analogia ao Exemplo 1, 87 mg (57%) do composto do título foram obtidos como uma goma de cor amarela se iniciando a partir de 58 mg (0,27 mmol) do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico e 100 mg (0,27 mmol) de (5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 563,4 (M+H)<sup>+</sup>.

15

Exemplo 36: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amida do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico.

20

Em analogia ao Exemplo 1, 72 mg (47%) do composto do título foram obtidos como uma goma de cor laranja se iniciando a partir de 58 mg (0,27 mmol) do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico e 100 mg (0,27 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina. EM (ISP) 563,4 (M+H)<sup>+</sup>.

25

Exemplo 37: Preparação de N-(6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-2-metilamino-nicotinamida

Em analogia ao Exemplo 1, o composto do título foi obtido a partir do ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico e (6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina. Goma de cor amarelo claro, EM (ISP) 505,3 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Exemplo 38: Preparação de N-(6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-2-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-5-metilamino-isonicotinamida

Em analogia ao Exemplo 1, o composto do título foi obtido a partir do ácido 2-cloro-5-metilamino-isonicotínico e (6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina. Goma amarelo claro, EM (ISP) 505.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 39: Preparação de N-(5-terc-butila-piridin-2-ilmetila)-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-2-metilamino-nicotinamida

Em analogia ao Exemplo 1, o composto do título foi obtido a partir do ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico e (5-terc-butila-piridin-2-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina. Óleo amarelo, EM (ISP) 505.0 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 40: Preparação de N-(5-terc-butila-piridin-2-ilmetila)-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-2-metilamino-benzamida

Em analogia ao Exemplo 1, o composto do título foi obtido a partir do ácido 5-cloro-2-(metilamino)benzóico á (sintetizado de acordo com o *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 661) e (5-terc-butila-piridin-2-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina. Óleo amarelo claro, EM (ISP) 506.0 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 41: Preparação de N-(6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-5-cloro-N-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-2-metilamino-benzamida

Em analogia ao Exemplo 1, o composto do título foi obtido a partir do ácido 5-cloro-2-(metilamino)benzóico e (6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina. Óleo amarelo claro, EM (ISP) 504.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 42: Preparação de (6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amida do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico

Em analogia ao Exemplo 1, o composto do título foi obtido a partir do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico e (6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina. Sólido branco indefinido, EM (ISP) 532.1 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 43: Preparação de N-(6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-nicotinamida

Em analogia ao Exemplo 1, o composto do título foi obtido a par-

tir do ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico e (6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina. Goma amarelo claro, EM (ISP) 505.5 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Exemplo 44: Preparação de N-(6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-benzamida

Em analogia ao Exemplo 1, o composto do título foi obtido a partir do ácido 5-cloro-2-(metilamino)benzóico e (6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina. Goma amarelo claro, EM (ISP) 504.3 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Exemplo 45: Preparação(6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amida do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico

Em analogia ao Exemplo 1, o composto do título foi obtido a partir do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico e (6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina. Goma amarelo claro, EM  
15 (ISP) 532.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 46: Preparação de N-(5-terc-butila-piridin-2-ilmetila)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-nicotinamida

Em analogia ao Exemplo 1, o composto do título foi obtido a partir do ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico e (5-terc-butila-piridin-2-ilmetila)-  
20 [2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina. Goma amarelo claro, EM (ISP) 505.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 47: Preparação de N-(5-terc-butila-piridin-2-ilmetila)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-benzamida

Em analogia ao Exemplo 1, o composto do título foi obtido a partir do ácido 5-cloro-2-(metilamino)benzóico e (5-terc-butila-piridin-2-ilmetila)-  
25 [2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina. Sólido amarelo claro, EM (ISP) 504.4 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Exemplo 48: Preparação de (5-terc-butila-piridin-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amida do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico.

Em analogia ao Exemplo 1, o composto do título foi obtido a partir do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico e (5-terc-butila-piridin-2-

ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina. Espuma marrom claro, EM (ISP) 532.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 49: Preparação de N-(6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenila)-etila]-2-metilamino-benzamida

5 Em analogia ao Exemplo 1, o composto do título foi obtido a partir do ácido 5-cloro-2-(metilamino)benzóico e (6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-[2-(4-cloro-fenila)-etila]-amina. Goma amarelo claro, EM (ISP) 470.5 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 50: Preparação da (6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-[2-(4-cloro-fenila)-etila]-amida do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico.

10 Em analogia ao Exemplo 1, o composto do título foi obtido a partir do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico e (6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-[2-(4-cloro-fenila)-etila]-amina. Espuma branca, EM (ISP) 498,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 51: Preparação da (5-terc-butila-tiofen-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amida do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico.

15 Em analogia ao Exemplo 1, 46 mg (51%) do composto do título foram obtidos como um óleo viscoso amarelo claro se iniciando a partir de 36 mg (0,17 mmol) do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico e 58 mg (0,17 mmol) de (5-terc-butila-tiofen-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 537.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 52: Preparação de N-(5-terc-butila-tiofen-2-ilmetila)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-benzamida

20 Em analogia ao Exemplo 1, 57 mg (67%) do composto do título foram obtidos como um óleo viscoso amarelo claro se iniciando a partir de 31 mg (0,17 mmol) do ácido 5-cloro-2-(metilamino)benzóico e 57 mg (0,17 mmol) de (5-terc-butila-tiofen-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 509.5 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 53: Preparação de N-(5-terc-butila-tiofen-2-ilmetila)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-nicotinamida

30 Em analogia ao Exemplo 1, 65 mg (85%) do composto do título foram obtidos como um óleo viscoso amarelo claro se iniciando a partir de 28 mg (0,15 mmol) do ácido 5-cloro-2-metilamino-nicotínico e 51 mg (0,15

mmol) de (5-terc-butila-tiofen-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 510.5 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 54: Preparação de N-(4-terc-butila-tiazol-2-ilmetila)-5-cloro-2-metilamino-N-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-benzamida

5 Em analogia ao Exemplo 1, 58 mg (35%) do composto do título foram obtidos como um óleo viscoso amarelo claro se iniciando a partir de 42 mg (0,22 mmol) do ácido 5-cloro-2-(metilamino)-benzoico e 80 mg (0,22 mmol) de (4-terc-butila-tiazol-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 510.5 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Exemplo 55: Preparação de N-(4-terc-butila-tiazol-2-ilmetila)-5-cloro-N-[2-(4-cloro-fenila)-etila]-2-metilamino-benzamida

Em analogia ao Exemplo 1, 45 mg (27%) do composto do título foram obtidos como um óleo viscoso amarelo claro se iniciando a partir de 45 mg (0,24 mmol) do ácido 5-cloro-2-(metilamino)-benzóico e 80 mg (0,24 mmol) de (4-terc-butila-tiazol-2-ilmetila)-[2-(4-cloro-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 476.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo 56: Preparação da (4-terc-butila-tiazol-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amida do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico

20 Em analogia ao Exemplo 1, 54 mg (31%) do composto do título foram obtidos como um óleo viscoso amarelo claro se iniciando a partir de 48 mg (0,22 mmol) do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico e 80 mg (0,22 mmol) de (4-terc-butila-tiazol-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina. EM (ISP) 538,2 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Os compostos da fórmula II estão comumente disponíveis ou podem ser preparados através da aplicação de técnicas conhecidas.

Os compostos da fórmula III estão comumente disponíveis ou podem ser preparados através da aplicação de técnicas conhecidas.

Exemplo S1: Preparação de benzofuran-2-ilmetila-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina.

30 Uma solução de 150 mg (1,03 mmol) de benzofuran-2-carbaldeído e 195 mg (1,03 mmol) de 2-(3,4-dicloro-fenila)-etilamina em metanol (4 ml) foi aquecida até refluxo durante 3 horas. Em seguida, a mistura

de reação foi deixada resfriar para temperatura ambiente e 58 mg (1,54 mmol) de boroidreto de sódio foram adicionados. A mistura foi aquecida até refluxo de um dia para o outro. Depois de resfriada para a temperatura ambiente, uma solução de hidróxido de sódio a 0,1 N foi adicionada e a mistura  
5 foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica-gel; diclorometano e diclorometano /metanol 95:5), O composto do título foi isolado como um óleo amarelo (249 mg, 76%). EM (ISP) 320,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Exemplo S2: Preparação de ácido 5-cloro-1H-indol-7-carboxílico

a) 8,26 g (40 mmols) de 2-bromo-4-cloro-anilina foram adicionadas gota a gota a 0°C em 44 ml (44 mmols) de uma solução de tricloreto de boro em diclorometano a 1M sobre nitrogênio. Após adição completa, 25 ml de 1,2-dicloroetano foram adicionados. Após agitação por 30 min à temperatura ambiente, 3 ml (48 mmols) de cloroacetonitrila, 5,9 g (44 mmoles) de  
15 tricloreto de alumínio e 55 ml de 1,2-dicloroetano foram adicionados. A 75°C, diclorometano foi removido por destilação e a mistura reacional foi aquecida em refluxo durante a noite. Após resfriar até temperatura ambiente, 80 ml de solução aquosa de HCl a 2N foram adicionados gota a gota e a mistura reacional foi aquecida até 80°C por 1 hora. A mistura reacional então foi resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O sólido foi lavado com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e solução saturada de NaCl, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e o solvente foi evaporado para produzir uma mistura de material iniciador e de 1-2(2-amino-  
20 3-bromo-5-cloro-fenil)-2-cloro-etanona.

b) A mistura em bruto obtida na etapa a) foi dissolvida em dioxano aquoso a 90% e 750 mg (20 mmols) de boroidreto de sódio foram adicionados em porções. A mistura de reação foi aquecida até refluxo de um dia para o outro. O solvente foi evaporado, e o resíduo dissolvido em diclorometano. A camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução aquosa de  
30 HCl a 1N, uma vez com solução saturada aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  e uma vez com solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de

sódio, filtrada e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (100 g sílica-gel, heptano/diclorometano 4:1) para dar 3,37 g (37 %) de 7-bromo-5-cloro-1*H*-indol como cristais amarelos. EM (EI) 229,0 (80), 230,9 (100), 233,0 (25) (M)<sup>+</sup>.

5 c) 1,15 g (5 mmols) de 7-bromo-5-cloro-1*H*-indol foi dissolvido em 30 ml de THF. Em -75°C sob argônio, 9,4 ml (15 mmols) de uma solução de *n*-butilítio a 1,6 M em hexano foram adicionados gota a gota. Depois de completar a adição a mistura de reação foi agitada a 5°C durante 30 minutos, resfriada para -75°C e 10 g de gelo seco foram adicionados. A mistura  
10 de reação foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 15 minutos. Ela foi vertida sobre 100 ml de água e extraída duas vezes com acetato de etila. A camada aquosa foi acidificado com solução aquosa de HCl a 1N e extraída duas vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e o solvente foi  
15 evaporado. O resíduo foi tratado com hexano e agitado durante 10 minutos. O precipitado foi filtrado, lavado com hexano e secado para dar 700 mg (72%) do ácido 5-cloro-1*H*-indol-7-carboxílico como um sólido branco. EM (ISP) 194.0 (M-H)<sup>-</sup>.

Exemplo S3: Preparação de benzo[b]tiofen-2-ilmetila-[2-(3,4-dicloro-fenila)-  
20 etila]-amina

a) A uma solução de 300 mg (1,68 mmol) do ácido benzo[b]tiefeno-2-carboxílico em DMF (8 ml) foram adicionados 320 mg (1,68 mmol) de 2-(3,4-dicloro-fenila)-etilamina e 595 mg (1,85 mmol) de TBTU. Depois de 10 minutos 1,47 ml (8,42 mmols) de *N,N*-diisopropiletila amino  
25 foram adicionados e a mistura de reação foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. Em seguida água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, solução sat. de NaHCO<sub>3</sub>, HCl a 1N e de novo com salmoura. A camada orgânica foi em seguida secada (MgSO<sub>4</sub>) e con-  
30 centrada. O resíduo restante foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel; acetato de etila/ciclohexano 9:1) para dar 515 mg (87%) da 2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amida do ácido benzo[b]tiefeno-2-carboxílico como um

sólido branco. EM (ISP) 350.2 (M+H)<sup>+</sup>.

b) Uma solução de 364 mg (1.04 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amida do ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico em 10 ml de THF foi adicionada gota a gota a 5,2 ml de uma solução de 1 mol do complexo BH<sub>3</sub>-THF em THF a 0°C. A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente e em seguida aquecida até o refluxo de um dia para o outro. Em seguida 2 ml de HCl a 6 N foram adicionados com muito cuidado em temperatura ambiente e a mistura foi aquecida de novo até o refluxo durante 2 horas. Depois de resfriada para a temperatura ambiente, o pH foi ajustado para 8 a 9 através da adição de solução de hidróxido de sódio a 1 N e a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas. A purificação final do resíduo (sílica-gel; diclorometano/metanol 95:5) rendeu 113 mg (32%) de benzo[b]tiofeno-2-  
5 ilmetila-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina como um sólido esbranquiçado. EM (ISP) 336,2 (M+H)<sup>+</sup>.  
10  
15

Exemplo S4: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6,7-dimetila-benzofuran-2-ilmetila)-amino

Em analogia ao Exemplo S1) 91 mg (92%) do composto do título  
20 foram obtidos como um óleo amarelo claro, se iniciando a partir de 49 mg (0,28 mmol) de 6,7-dimetila-benzofuran-2-carbaldeído (sintetizado de acordo com o *J. Org. Chem.* 2000, 43, 2929 a 2937) e 54 mg (0,28 mmol) de 2-(3,4-dicloro-fenila)-etilamina. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz δ 2,37 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,76 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,90 (t, J=6,9 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 6,46 (s, 1H),  
25 7,01 (m, 2H), 7,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,3 Hz, 1H).

Exemplo S5: Preparação de (5,7-dicloro-benzofuran-2-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina

Em analogia ao Exemplo S1) 87 mg (93%) do composto do título  
30 foram obtidos como um óleo de cor laranja, se iniciando a partir de 51 mg (0,24 mmol) do 5,7-dicloro-benzofuran-2-carbaldeído ((sintetizado de acordo com o *J. Org. Chem.* 1996, 31, 449 a 460) e 45 mg (0,24 mmol) de 2-(3,4-

dicloro-fenila)-etilamino.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz  $\delta$  2,70 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,14-7,36 (m, 4H).

Exemplo S6: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-metila-benzofuran-2-ilmetila)-amina

5 a) A uma solução de 100 mg (0,73 mmol) de 2-hidróxi-5-metila-benzaldeído em DMF (1 ml) foram adicionados 109  $\mu\text{l}$  (0,92 mmol) de 2-bromo-1,1-dimetóxi-etano e 112 mg (0,81 mmol) de carbonato de potássio. A mistura de reação foi aquecida até o refluxo durante 90 minutos. Em seguida água foi adicionada em temperatura ambiente e a mistura foi extraída com  
10 éter. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrados para dar o 2-(2,2-dimetóxi-etóxi)-5-metila-benzaldeído como um óleo amarelo (154 mg, 93%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz  $\delta$  2,32 (s, 3H), 3,48 (s, 6H), 4,09 (d,  $J=5,3$  Hz, 2H), 4,75 (t,  $J=5,3$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J=8,4$  e 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d,  $J=2,3$  Hz,  
15 1H), 10,48 (s, 1H).

b) 154 mg (0,69 mmol) de 2-(2,2-dimetóxi-etóxi)-5-metila-benzaldeído foram dissolvidos em ácido trifluor acético e a mistura de reação foi aquecida até refluxo durante 15 minutos. Depois de resfriada para a temperatura ambiente, foi adicionado éter e a mistura foi lavada com água e  
20 uma solução aquosa de  $\text{KHCO}_3$  a 10%. A camada orgânica foi em seguida secada ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel; acetato de etila/ciclohexano 4:1) para dar 76 mg (48%) de 5-metila-benzofuran-2-carbaldeído como um óleo marrom.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz  $\delta$  2,47 (s, 3H), 7,34 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,50 (m, 3H), 9,85 (s,  
25 1H).

c) Em analogia ao Exemplo S1) 111 mg (0,69 mmol) de 5-metila-benzofuran-2-carbaldeído e 144 mg (0,76 mmol) de 2-(3,4-dicloro-fenila)-etilamina foram reagidos para dar 206 mg (89%) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-metila-benzofuran-2-ilmetila)-amina como um óleo marrom claro.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  
30 300 MHz  $\delta$  2,42 (s, 3H), 2,77 (t,  $J=6,7$  Hz, 2H), 2,89 (t,  $J=6,7$  Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,32 (m, 4H).

Exemplo S7: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-metila-

benzofuran-2-ilmetila)-amino

a) 109  $\mu\text{l}$  (0,93 mmol) de tetracloreto de estanho e 882  $\mu\text{l}$  (3,70 mmols) de tri-n-butilamino foram adicionados a uma solução de 1,0 g (9,25 mmols) de 3-metila-fenol em tolueno (12 ml) e a mistura foi agitada durante 5 30 minutos em temperatura ambiente. Em seguida 611 g de paraformaldeído foram adicionados e a mistura resultante foi aquecida até 100°C durante 16 horas. Depois de resfriada para a temperatura ambiente, foi adicionada água (40 ml) e o pH foi ajustado para 2 através da adição de HCl a 1N. Esta mistura foi extraída com éter. Os extratos orgânicos combinados foram lavados 10 com salmoura, secados ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica-gel; éter/ciclohexano 1:15) para dar 131 mg (10%) de 2-hidróxi-4-metila-benzaldeído como cristais incolores.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz  $\delta$  2,38 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,82 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,04 (s, 1H),

15 b) Em analogia ao Exemplo S6 (etapas de a até c) 131 mg (0,96 mmol) de 2-hidróxi-4-metila-benzaldeído foram convertidos em 204 mg (0,49 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-metila-benzofuran-2-ilmetila)-amina. O produto foi obtido como um óleo marrom,  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz  $\delta$  2,46 (s, 3H), 2,77 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 20 7,32 (m, 5H).

Exemplo S8: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-metila-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amino

Em analogia ao Exemplo S1) 76 mg (25%) do composto do título foram obtidos como um óleo amarelo, se iniciando a partir de 150 mg (0,85 25 mmol) de 5-metila-benzo[b]tiofeno-2-carbaldeído (*J. Chem. Soc.(C)* 1970, 1013 a 1016) e 178 mg (0,94 mmol) de 2-(3,4-dicloro-fenila)-etilamino.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz  $\delta$  2,44 (s, 3H), 2,75 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,90 (t, J=6,9 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,10 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,32 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,1 Hz, 1H),

30 Exemplo S9: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-etila-benzofuran-2-ilmetila)-amina

Em analogia ao Exemplo S6 (etapas de a até c) 316 mg (2.11

mmols) de 5-etila-2-hidróxi-benzaldeído convertidos em 240 mg do composto do título. O composto foi obtido como um líquido amarelo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz  $\delta$  1,27 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 2,72 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,02 (dd,  $J = 8,2$  e 1,9 Hz, 1H), 7,09 (dd,  $J = 8,4$  e 1,7 Hz, 1H), 7,29 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,34 (m, 3H),

Exemplo S10: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5,6-dimetilbenzofuran-2-ilmetila)-amina

Em analogia ao Exemplo S6 (etapas de a até c) 318 mg (2,12 mmol) de 2-hidróxi-4,5-dimetila-benzaldeído foram convertidos em 305 mg do composto do título. O composto foi obtido como um sólido de cor laranja.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz  $\delta$  2,31 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,01 (dd,  $J = 8,2$  e 2,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,27 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H).

Exemplo S11: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-etilbenzofuran-2-ilmetila)-amina

Em analogia ao Exemplo S7 (etapas de a até b) 500 mg (4,09 mmol) de 3-etila-fenol foram convertidos em 135 mg do composto do título. O composto foi obtido como um líquido amarelo claro.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz  $\delta$  1,28 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 2,70-2,80 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,01 (dd,  $J = 8,2$  e 2,1 Hz, 1H), 7,06 (dd,  $J = 8,0$  e 1,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,28 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H).

Exemplo S12: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-propilbenzofuran-2-ilmetila)-amina

Em analogia ao Exemplo S7 (etapas de a até b) 500 mg (3,67 mmols) de 4-propil-fenol foram convertidos em 146 mg do composto do título. O composto foi obtido como um óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz  $\delta$  0,95 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,66 (sext,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,66 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,02 (dd,  $J = 8,2$  e 2,1 Hz, 1H), 7,06 (dd,  $J = 8,4$  e 1,7 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,33 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H).

Exemplo S13: Preparação de (6-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina

a) A uma solução de 600 mg (3,23 mmols) de 4-cloro-2-nitrobenzaldeído em DMF (7 ml) foram adicionados 559 mg (4,04 mmols) de carbonato de potássio e 294  $\mu$ l (3,23 mmols) de tioglicolato de metila á 0°C. A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos a 0°C e em seguida durante 24 h em temperatura ambiente. Em seguida a mistura foi vertida dentro de água gelada e o precipitado foi recolhido por filtragem e dissolvido em acetato de etila. A solução foi secada (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada para dar 630 mg (86%) de metila éster do ácido 6-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico como um sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz  $\delta$  3,95 (s, 3H), 7,88 (dd, J=8,6 e 1,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H).

b) A uma solução de 630 mg (2,78 mmols) do metila éster do ácido 6-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico em THF (5 ml) foram adicionados 6,95 ml de uma solução LiOH a 1N e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. O pH foi em seguida ajustado para 2 a 3 através da adição de HCl a 1N e a mistura foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados (MgSO<sub>4</sub>) e concentrados para dar 579 mg (98%) do ácido 6-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico como um sólido branco. EM (ISP) 211,0 (M-H).

c) Em analogia ao Exemplo S3 (etapas de a até b) 139 mg (0,65 mmol) do ácido 6-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico foram convertidos em 52 mg (0,14 mmol) de (6-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina. O produto foi obtido como um líquido incolor. EM (ISP) 370,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo S14: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-trifluormetila-benzofuran-2-ilmetila)-amina

a) A uma solução de 600 mg (2,91 mmols) do ácido 2-hidróxi-4-trifluormetila-benzóico em THF (3 ml) foram adicionados gota a gota 5,82 ml de uma solução 1 molar do complexo BH<sub>3</sub>-THF em THF a 0°C. Depois a mistura de reação foi agitada durante 18 h em temperatura ambiente, água foi adicionada para a destruição do excesso do agente de redução. Em seguida 15 ml de uma solução de NaOH a 2N foram adicionados e a mistura foi agitada durante 30 minutos. Em seguida foi adicionado éter (10 ml) e a

fase aquosa foi separada. Os solventes voláteis da fase orgânica foram removidos e resíduo restante foi combinado com a fase aquosa. O pH da fase aquosa foi em seguida ajustado de forma cuidadosa para 6 a 7 através da adição de ácido acético diluído a 0°C e a mistura foi extraída com éter. Os extratos orgânicos combinados foram em seguida secados (MgSO<sub>4</sub>) e concentrados para dar 649 mg (93%) 2-hidroximetila-5-trifluormetila-fenol em bruto (pureza ~80%) como um óleo amarelo claro. EM (ISP) 191,2 (M-H).

b) A uma solução de 649 mg do 2-hidroximetila-5-trifluormetila-fenol (obtido na etapa a) foram adicionados 2 g de dióxido de manganês e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Depois de filtração o material filtrado foi concentrado e purificado através de cromatografia de coluna (sílica-gel; ciclohexano /acetato de etila 4:1). O 2-Hidróxi-4-trifluormetila-benzaldeído foi isolado como um sólido amarelo claro (292 mg, 57%). EM (ISP) 189,2 (M-H).

c) Em analogia ao Exemplo S6 (etapas de a até c) 220 mg (1,16 mmol) de 2-hidróxi-4-trifluormetila-benzaldeído foram convertidos em 275 mg de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-trifluormetila-benzofuran-2-ilmetila)-amina. O composto foi obtido com o um óleo marrom escuro. EM (ISP) 388,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo S15: Preparação de (5-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina

Em analogia ao Exemplo (S13) 600 mg (3,23 mmols) de 5-cloro-2-nitro-benzaldeído foram convertidos em 76 mg do composto do título. O composto foi obtido como um sólido esbranquiçado. EM (ISP) 370,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo S16: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-metila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina

a) A uma solução de 446 µl (5,80 mmols) de DMF em 5 ml de tricloroetileno foram adicionados 449 µl (4,90 mmols) de oxicloreto de fósforo a 4°C. A mistura foi em seguida deixada se aquecer para a temperatura ambiente e uma solução de 500 mg (4,46 mmols) de 3-metila-ciclohexanona em 5 ml de tricloroetileno foi adicionada gota a gota. Depois de aquecimento para 60°C durante 4 horas, a mistura de reação foi resfriada para a tempera-

tura ambiente e 10 ml de uma solução de acetato de sódio fria foram adicionados. A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram em seguida lavadas com salmoura, secadas ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentradas para dar 769 mg de carbaldeído de 2-cloro-4-metila-ciclohex-1-eno em bruto (que continha 10% de carbaldeído de 2-cloro-6-metila-ciclohex-1-eno) como um óleo amarelo claro.

b) 769 mg de carbaldeído de 2-cloro-4-metila-ciclohex-1-eno em bruto obtido na etapa a) foram dissolvidos em DMF (10 ml). Em seguida 837 mg (6,06 mmols) de carbonato de potássio e 440  $\mu\text{l}$  (4,85 mmols) de tioglicolato de metila foram adicionados e a mistura foi aquecida para  $100^\circ\text{C}$  durante 16 h. Depois de resfriada para a temperatura ambiente, o solvente foi removido em vácuo. Água foi adicionada ao resíduo restante e a mistura foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram em seguida lavados com uma solução a 50% de cloreto de sódio, secados sobre ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrados para dar 704 mg do metila éster do ácido 6-metila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (que continha 10% de metila éster do ácido 4-metila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico) as óleo marrom escuro. EM (ISP) 211,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

c) A uma solução de 704 mg do metila éster do ácido 6-metila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (obtido na etapa b) em uma mistura de THF (5ml) e metanol (2 ml) foram adicionados 8,37 ml de LiOH a 1N e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Em seguida o pH foi ajustado para 2 através da adição de HCl a 2N e a suspensão foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrados. O resíduo restante foi em seguida purificado por cristalização a partir de diclorometano quente para dar 574 mg (87%) do ácido 6-metila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico como um sólido marrom. EM (ISP) 195,1 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup>.

d) Em analogia ao Exemplo S2 (etapas de a até b) 228 mg (1,16 mmol) de ácido 6-metila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico foram

convertidos em 298 mg (0,76 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-metila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina. O produto foi obtido como um óleo incolor. EM (ISP) 354,0 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Exemplo S17: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-trifluormetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina

Em analogia ao Exemplo S16) 500 mg (3,01 mmols) de 3-(trifluormetila)-ciclohexanona foram convertidos em 246 mg do composto do título. O composto foi obtido como um óleo amarelo claro. EM (ISP) 408,1 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Exemplo S18: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-metila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina

Em analogia ao Exemplo S16) 500 mg (4,46 mmols) de 4-metila-ciclohexanona foram convertidos em 232 mg do composto do título. O composto foi obtido como um óleo incolor. EM (ISP) 354,0 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Exemplo S19: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5-etila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina

Em analogia ao Exemplo S16) 500 mg (3,96 mmols) de 4-etila-ciclohexanona foram convertidos em 264 mg do composto do título. O composto foi obtido como um óleo de cor laranja. EM (ISP) 367,9 (M+H)<sup>+</sup>.

20 Exemplo S20: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina

Em analogia ao Exemplo S16) 500 mg (3,96 mmols) de 4,4-dimetila-ciclohexanona foram convertidos em 227 mg do composto do título. O composto foi obtido como um óleo amarelo claro. EM (ISP) 367,9 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Exemplo S21: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6-etila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina

Em analogia ao Exemplo S16) 500 mg (3,96 mmols) de 3-etila-ciclohexanona foram convertidos em 189 mg do composto do título. O composto foi obtido como um óleo amarelo claro. EM (ISP) 367,9 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Exemplo S22: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina

Em analogia ao Exemplo S16) 500 mg (3,96 mmols) de 3,3-

dimetila-ciclohexanona foram convertidos em 144 mg do composto do título. O composto foi obtido como um óleo amarelo claro. EM (ISP) 367,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo S23: Preparação do ácido 5-cloro-2-etilamino-benzóico

a) A uma solução de 1 g (5,06 mmols) de 6-cloro-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona em DMF (20 ml) foram adicionados cuidadosamente 265 mg de hidreto de sódio (55% em óleo mineral) a 0°C. Esta mistura foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente e em seguida 1,18 ml (7,59 mmols) de iodeto de etila foram adicionados. A agitação foi continuada durante 16 h em temperatura ambiente, em seguida água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados (MgSO<sub>4</sub>) e concentrados. O resíduo que restou foi purificado por cristalização a partir de heptano para serem obtidos 682 mg (60%) de 6-cloro-1-etila-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona como um sólido esbranquiçado. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz δ 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 9,1 e 2,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

b) 150 mg (0,67 mmol) de 6-cloro-1-etila-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona foram postos em suspensão em 1.33 ml de KOH a 2N e a mistura foi aquecida para 95°C durante 2 h. Depois de resfriada para a temperatura ambiente o pH foi ajustado para 5 a 6 através da adição cuidadosa de HCl a 1N. O precipitado foi em seguida removido por filtração, lavado com água e secado para dar 93 mg (71%) do ácido 5-cloro-2-etilamino-benzóico como um sólido amarelo. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz δ 1,13 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 9,1 e 2,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

Exemplo S24: Preparação do ácido 5-cloro-2-ciclopropilamino-benzóico

500 mg (2,91 mmols) do ácido 2-amino-5-clorobenzóico foram dissolvidos em metanol (25 ml) e em seguida peneirados em peneira molecular de 3Å, 1,67 ml de ácido acético e 2,34 ml (11,66 mmol) de (1-etóxi-ciclopropóxi)-trimetila-silano foram adicionados. A mistura foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente, em seguida 916 mg (14,57 mmols) de ciano boroidreto de sódio foram adicionados e a mistura de reação foi aque-

cida até o refluxo durante 16 h.

Depois de resfriada para a temperatura ambiente os sólidos foram removidos por filtragem e os materiais voláteis foram removida em vácuo. O resíduo restante foi dissolvido em acetato de etila e essa solução foi lavada com HCl a 1N e salmoura, secada ( $MgSO_4$ ) e concentrada para dar 312 mg do ácido 5-cloro-2-ciclopropilamino-benzóico em bruto como um sólido amarelo, o qual foi usado durante outras de reações sem purificação adicional.  $^1H$  RMN ( $DMSO-d_6$ , 300 MHz  $\delta$  0,46 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 13,06 (br s, 1H).

Exemplo S25: Preparação de (6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(4-flúor-fenila)-etila]-amina

O composto do título foi preparado em analogia a [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina (Exemplo S22) e foi obtido como um a óleo amarelo. EM (ISP) 332,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo S26: Preparação de (6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(3-trifluorometila-fenila)-etila]-amina

O composto do título foi preparado em analogia à [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina (Exemplo S22) e foi obtido como um óleo amarelo. EM (ISP) 368,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo S27: Preparação de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ilmetila)-amina

a) 1,71 g (10,7 mmols) de bromo foram adicionados em uma porção a uma solução de 1,35 g (10,7 mmols) de 4,4-dimetila-ciclohexanona em metanol (10 ml) a -10°C. A mistura de reação foi em seguida agitada durante 10 minutos a -10°C, durante 30 minutos a 0°C e finalmente durante 8 h em temperatura ambiente. A reação foi em seguida extinta pela adição de água (5 ml) e agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. Água adicional foi adicionada (20 ml) levando a formação de um precipitado que foi recolhido por filtragem. O 2-bromo-4,4-dimetila-ciclohexanona em bruto (1,72 g, 78%) que foi obtido como um sólido de cor laranja foi usado na etapa de reação que se seguiu sem outra purificação.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 300

MHz  $\delta$  1,09 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 2,09 (t, J = 13,1 Hz, 1H), 2,34 (ddd, J = 13,3 e 6,1 e 2,8 Hz, 1H), 2,59 (m, 2H), 4,77 (dd, J = 12,9 e 5,9 Hz, 1H).

b) A uma solução de 1,69 g (8,24 mmols) da 2-bromo-4,4-dimetila-ciclohexanona em bruto (obtida na etapa a) em etanol (10 ml) foram adicionados 1,56 g (8,24 mmols) de tiooxamato de etila a 0°C e a mistura de reação foi em seguida aquecida até o refluxo durante 2,5 h. Depois de resfriada para a temperatura ambiente a mistura foi filtrada, o filtrado foi concentrado e foi adicionada uma solução saturada de carbonato de sódio ao resíduo restante. Essa mistura foi extraída com diclorometano e os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados (MgSO<sub>4</sub>) e concentrada. O material em bruto foi em seguida purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel; 100% heptano até heptano/acetato de etila 5:1) para dar 237 mg (12%) do éter de etila do ácido 6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-carboxílico como um óleo amarelo, EM (ISP) 240,2 (M+H)<sup>+</sup>.

c) 1,37 ml de uma solução de hidróxido de lítio a 1N foram adicionados a uma solução de 235 mg (0,98 mmol) do éster de metila do ácido 6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-carboxílico em THF (1 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 h. Em seguida todos os materiais voláteis foram removidos sob pressão reduzida para dar 230 mg (92%) do sal de lítio do ácido 6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-carboxílico como um sólido amarelo.

d) Em analogia ao Exemplo S2 (etapas de a até b) 230 mg (0,98 mmol) do sal de lítio do ácido 6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-carboxílico foram convertidos em 23 mg (0,06 mmol) de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(6,6-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-ilmetila)-amina. O produto foi obtido como um óleo amarelo, EM (ISP) 368,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo S28: Preparação de (5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(4-flúor-fenila)-etila]-amina

O composto do título composto foi preparado em analogia ao [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina (Exemplo S20) e foi obtido como um óleo amarelo. EM (ISP)

318,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo S29: Preparação de (5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina

O composto do título composto foi preparado em analogia ao [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-(5,5-dimetila-4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofen-2-ilmetila)-amina (Exemplo S20) e foi obtido como um óleo amarelo. EM (ISP) 368,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo S30: Preparação do ácido 5-cloro-6-flúor-1H-indol-7-carboxílico

10 a) 10 g (68,7 mmols) de 4-cloro-3-flúor-fenilamina foram dissolvidos em 38 ml de diclorometano e tratados com uma solução de 6,82 g (72,1 mmols) de bicarbonato de sódio em água (110 ml). Em temperatura ambiente 8 ml (103 mmols) de cloroformato de metila foram adicionados gota a gota durante um período de tempo de 25 minutos (a temperatura se eleva a partir de 22 para 28°C). Depois de agitação durante 1,5 h em temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com diclorometano (100 ml), Depois da separação das fases, a camada orgânica foi lavada com salmoura (45 ml), secada com sulfato de magnésio, filtrada e diluída com hexano (140 ml). O diclorometano foi em seguida removido em vácuo e a suspensão resultante foi filtrada levando a 13 g do éster de metila do ácido (4-cloro-3-flúor-fenila)-carbâmico como um pó branco (92 %). EM (EI) 203,1 (M)<sup>+</sup>.

25 b) 5,34 g (26,2 mmols) do éster de metila do ácido (4-cloro-3-flúor-fenila)-carbâmico foram dissolvidos em acetonitrila (50 ml) e tratados com 6,49 g (28,85 mmols) de N-iodosucinimida e 0,23 ml (2,62 mmols) de ácido triflúor metano sulfônico sob nitrogênio e agitados em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura de reação mistura foi em seguida vertida dentro de 50 ml solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída duas vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram em seguida lavados com salmoura, secados com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados a vácuo, levando a 8,2 g do éster de metila do ácido (4-cloro-5-flúor-2-iodo-fenila)-carbâmico (95 %) como um pó azul escuro. EM (EI) 328,9 (M)<sup>+</sup>.

c) 153 mg (0,22 mmol) de  $\text{Pd}(\text{PF}_3)_2\text{Cl}_2$  e 42 mg (0,22 mmol) de Cul foram dissolvidos em 40 ml de trietilamina sob argônio e a mistura foi aquecida até o refluxo durante 20 minutos. A mistura de reação foi em seguida resfriada para 0°C e 7,2 g (21 mmols) do éster de metila do ácido (4-cloro-5-flúor-2-iodo-fenila)-carbâmico foram adicionados. Depois de 10 minutos de agitação em temperatura ambiente, 3,45 ml (24,9 mmols) de etinila trimetilsilano foram adicionados gota a gota (exotérmico, a temperatura se elevou a partir de 18 até 33°C) e a mistura de reação foi agitada durante uma hora em temperatura ambiente. A mistura foi em seguida vertida dentro de 180 ml de HCl a 1N aquoso e gelo e foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram em seguida lavados com água e salmoura, secados com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados a *vácuo*. O material em bruto restante (cerca de 21 mmols) foi dissolvido em THF (200 ml) e tratado com 43,3 ml (43,3 mmols) de fluoreto de tetrabutila amônio (1M em THF) em temperatura ambiente. Depois de 5 minutos de agitação em temperatura ambiente, a mistura de reação foi refluxada durante uma hora sob argônio. A mistura de reação foi em seguida resfriada para a temperatura ambiente e concentrada a *vácuo*. O óleo resultante foi tratado com água (55 ml), agitado durante 10 minutos e finalmente extraído com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas em seqüência com HCl a 1M (50 ml), bicarbonato de sódio saturado (50 ml), salmoura (50 ml) e finalmente secadas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas a *vácuo*. O resíduo restante foi suspenso em hexano (200 ml) e a mistura foi aquecida até o refluxo, e em seguida resfriada para 5°C e o sólido foi recolhido por filtração levando a 3,15 g de 5-cloro-6-flúor-1*H*-indol como um sólido marrom claro (85 %). EM (EI) 169,1 (M)<sup>+</sup>.

d) 35 ml de THF foram resfriados para -75°C e 19,05 ml (30,5 mmols) de uma solução de *n*-butilítio em hexano a 1,6 M foram adicionados sob argônio. Em seguida, uma solução de 2,35 g (13,7 mmols) de 5-cloro-6-flúor-1*H*-indol em THF (9 ml) foi adicionada gota a gota (temperatura mantida entre -70 e -75°C) durante 15 min. Depois de 5 minutos adicionais de agitação nessa temperatura uma solução de 3,7 g de *terc*-butilato de potássio

em THF (15 ml) foi adicionada durante um período de tempo de 10 minutos (temperatura mantida entre -70 e -75°C). A solução marrom resultante foi em seguida agitada durante 2 horas e tratada com um grande excesso de CO<sub>2</sub> sólido. A temperatura foi em seguida elevada para 10°C durante um período de tempo de 75 minutos e água (30 ml) foi adicionada à mistura de reação. Depois da separação da camada orgânica, a camada aquosa foi extraída com éter e tratada com HCl concentrado para ajustar o pH para 1. A suspensão resultante foi em seguida filtrada e o sólido foi lavado com água e secado em vácuo elevado. O resíduo restante foi suspenso em 10 ml de hexano/éter 9:1 e agitado durante 15 minutos, removido por filtragem, lavado com 5 ml da mesma mistura de solventes e foi secado a alto vácuo, levando a 2,2 g de ácido 5-cloro-6-flúor-1*H*-indol-7-carboxílico como um sólido marrom claro (75 %). EM: 212,2 (M-H)<sup>-</sup>.

Exemplo S31: Preparação do ácido 2-cloro-5-metilamino-isonicotínico

15 a) n-butilítio (1,6 M em hexano, 6,78 ml, 10,8 mmols) foi adicionado a -78°C a uma solução do éster de terc-butila do ácido (6-cloro-4-iodo-piridin-3-ila)-metila-carbâmico (sintetizado de acordo com a WO 2005/002577; 2,00 g, 5,43 mmols) em THF (40 ml). Depois de 15 minutos a solução foi purgada com gás de dióxido de carbono durante 15 minutos, em  
20 seguida deixada chegar à temperatura ambiente. A mistura de reação foi dividida em partes iguais entre hexano e água e a camada orgânica foi extraída com uma solução aquosa de amônia a 1%. A camada aquosa combinada foi lavada com hexano/acetato de etila 1:1, e o pH foi ajustado para 4 através da adição de solução aquosa de ácido clorídrico a 1M. O precipitado  
25 foi recolhido por filtragem e lavado com água, para dar o ácido 5-(terc-butoxicarbonila-metila-amino)-2-cloro-isonicotínico (1,28 g, 83%). Sólido amarelo, EM (ISP): 287,1 (M+H)<sup>+</sup>.

b) o ácido 5-(terc-butoxicarbonila-metila-amino)-2-cloro-isonicotínico (1,04 g, 3,63 mmols) foi convertido no ácido 2-cloro-5-metilamino-isonicotínico (625 mg, 92%) através de aquecimento para 240°C em um aparelho Kugelrohr durante 10 min. Sólido amarelo, EM (ISP): 187,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo S32: Preparação de (6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina

Em analogia ao Exemplo S1, O composto do título foi obtido a partir de 6-terc-butila-piridina-3-carbaldeído (sintetizado de acordo com o *J. Med. Chem.* 2005, 48, 71 - 90) e 2-(3,4-dicloro-fenila)-etilamina. Óleo amarelo claro, EM (ISP): 337,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo S33: Preparação de (6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina

Em analogia ao Exemplo S1, O composto do título foi obtido a partir de 6-terc-butila-piridina-3-carbaldeído e 2-(3-trifluormetila-fenila)-etilamina. Óleo amarelo claro, EM (ISP): 337,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo S34: Preparação de (6-terc-butila-piridin-3-ilmetila)-[2-(4-cloro-fenila)-etila]-amina

Em analogia ao Exemplo S1, O composto do título foi obtido a partir de 6-terc-butila-piridina-3-carbaldeído e 2-(4-cloro-fenila)-etilamina. Óleo amarelo claro, EM (ISP): 303,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo S35: Preparação de (5-terc-butila-piridin-2-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina

a) Hidróxido de potássio (solução aquosa a 2 M, 0,98 ml, 1,96 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente a uma solução do éster de metila do ácido 5-terc-butila-piridina-2-carboxílico (sintetizado de acordo com o *J. Org. Chem.* 1998, 63, 7840 - 7850; 189 mg, 0,98 mmol) em THF (2,6 mL), e em seguida, depois de agitação durante 2 h, a mistura de reação foi evaporada. O resíduo foi tomado em DMF (12 ml), em seguida depois da adição de 2-(3,4-dicloro-fenila)-etilamina (204 mg, 1,07 mmol), 4-metilmorfolina (297 mg, 2,93 mmols), e HBTU (556 mg, 1,47 mmol), a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h, em seguida foi dividida em partes iguais entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO<sub>4</sub>), e concentrada. A cromatografia (gradiente de SiO<sub>2</sub>, heptano-acetato de etila) produziu [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amida do ácido 5-terc-butila-piridina-2-carboxílico (200 mg, 58%). Sólido branco, EM (ISP): 351,4 (M+H)<sup>+</sup>.

b) Hidreto de diisobutila alumínio (solução em THF a 1 M, 0,40 ml, 0,40 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de [2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amida do ácido 5-terc-butila-piridina-2-carboxílico (195 mg, 0,555 mmol) em THF (2 ml) a 0°C, em seguida depois de 15 minutos, a de  
5 reação foi parada pela adição cuidadosa de água. A mistura de reação foi dividida em partes iguais entre acetato de etila e solução aquosa de tartarato de sódio potássio de sódio a 1 M, a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO<sub>4</sub>), e concentrada. A cromatografia (SiO<sub>2</sub>, heptano/acetato de etila 1:1, em seguida diclorometano/metanol 9:1) deu a (5-terc-butila-piridin-2-ilmetila)-[2-(3,4-dicloro-fenila)-etila]-amina (128 mg, 68%). Óleo a-  
10 marelo, EM (ISP): 337,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo S36: Preparação de (5-terc-butil-piridin-2-ilmetil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina

Em analogia ao exemplo S35, o composto do título foi obtido a  
15 partir de éster de metila do ácido 5-terc-butil-piridina-2-carboxílico e 2-(3-trifluormetil-fenil)-etilamina. Óleo amarelo claro, EM (ISP): 337,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo S37: Preparação de (5-terc-butil-tiofen-2-ilmetil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina

Em analogia ao exemplo S3 (etapas a a b) 300 mg (1,63 mmol)  
20 de ácido 5-terc-butil-tiofen-2-carboxílico foram convertidas em 483 mg (1,42 mmol) de (5-terc-butil-tiofen-2-ilmetil)-[2-(3-trifluormetil-fenil)-etil]-amina. O produto foi obtido como um óleo incolor. EM (ISP) 342,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo S38: Preparação de (4-terc-butila-tiazol-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina

25 a) A uma solução de 1,8 g (10,05 mmols) de 1-bromo pinacolona em 15 ml de etanol foi adicionado 1,41 g (10,05 mmols) de tiooxamato de etila a 0°C. Em seguida a mistura foi aquecida até o refluxo durante 1,5 h e depois de resfriada para a temperatura ambiente a mistura de reação foi concentrada. Em seguida foi adicionada uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>  
30 e a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentradas para dar 2,1 g (98%) do éster de etila do ácido 4-terc-butila-tiazol-2-carboxílico como um

óleo amarelo, EM (ISP) 214,3 (M+H)<sup>+</sup>.

b) 640 mg (3,00 mmols) do éster de etila do ácido 4-terc-butila-tiazola-2-carboxílico foram dissolvidos em 1,5 ml de THF e 4,5 ml de uma solução LiOH a 1N foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Em seguida todos os materiais voláteis foram removidos e o resíduo contendo o sal de lítio do ácido 4-terc-butila-tiazola-2-carboxílico foi usado na etapa seguinte da reação outra purificação. EM (ISP) 184,1 (M-H)<sup>-</sup>.

c) Em analogia ao Exemplo S3 (etapas de a até b) 345 mg do sal de lítio do ácido 4-terc-butila-tiazol-2-carboxílico obtido na etapa b) foram convertidos em 315 mg (0,92 mmol) de (4-terc-butila-tiazol-2-ilmetila)-[2-(3-trifluormetila-fenila)-etila]-amina. O produto foi obtido como um óleo amarelo viscoso.

Exemplo S39: Preparação da (4-terc-butila-tiazol-2-ilmetila)-[2-(4-clorofenila)-etila]-amina

O composto do título foi preparado em analogia ao Exemplo S38 e foi obtido como um óleo amarelo viscoso. EM (ISP) 309,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Exemplo S40: Preparação do ácido 5-cloro-2-metilamino-benzóico

O composto do título foi preparado em analogia ao Exemplo S23 e foi obtido como um sólido amarelo. EM (ISP) 183,9 (M-H)<sup>-</sup>.

Os compostos da fórmula I são inibidores da proteína de transferência do éster de coleslerila (CETP).

A aterosclerose e as doenças cardíacas coronarianas associadas com a mesma é a causa principal de mortes no mundo industrializado. O risco do desenvolvimento da doença cardíaca coronariana tem mostrado estar fortemente correlacionado com determinados níveis de lipídios no plasma. Os lipídios são transportados no sangue pelas lipoproteínas. A estrutura geral das lipoproteínas é de um núcleo de lipídios neutros (triglicérides e éster de colesterol) e um envoltório de lipídios polares (fosfolipídios e colesterol não esterificado). Existem três classes diferentes de lipoproteínas com conteúdo de núcleo diferentes: a lipoproteína de baixa densidade (LDL), que é rica em éster de colesterol (CE); lipoproteína de alta densidade (HDL)

que também é rica em éster de colesterol (CE); e a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) que é rica em triglicerídeos (TG). As diferentes lipoproteínas podem ser separadas com base nas densidades diferentes de flutuação ou pelo tamanho das mesmas.

- 5 Os níveis elevados de colesterol LDL (LDL-C) e de triglicerídios, estão positivamente correlacionados, enquanto que níveis elevados de colesterol HDL (HDL-C) estão correlacionados de forma negativa com o risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

10 O metabolismo das lipoproteínas no plasma pode ser descrito como um fluxo de colesterol entre o fígado e outros tecidos. O trajeto do LDL corresponde à secreção de VLDL a partir do fígado para o suprimento de colesterol através do LDL para os tecidos. Qualquer alteração no catabolismo do LDL pode levar a uma absorção de excesso de colesterol na parede do vaso sanguíneo formando células de espuma e a aterosclerose. O trajeto  
15 oposto é a mobilização do colesterol livre a partir dos tecidos periféricos através do HDL para o suprimento de colesterol para o fígado a ser eventualmente excretado com a bile. Em seres humanos uma parte significativa do éster de colesterol (CE) é transferida a partir do trajeto do HDL para o VLDL. Essa transferência é mediada através de uma glicoproteína do plasma de  
20 70.000 dáltons a proteína de transferência de éster de colesterol (CETP).

As mutações no gene CETP associadas com a deficiência de CETP são caracterizadas através de altos níveis de colesterol HDL (> 60 mg/dl) e risco cardiovascular reduzido. Essas descobertas são consistentes com os estudos da inibição mediada de forma farmacológica da CETP no  
25 coelho, que são argumentos fortes em favores da inibição da CETP como uma abordagem terapêuticamente válida [Le Goff et al, *Pharmacology & Therapeutics* 101:17-38 (2004); Okamoto et al., *Nature* 406:203-207 2000).

Não existem terapias satisfatórias para a elevação do HDL. A niacina pode aumentar o HDL de forma significativa, porém tem problemas  
30 sérios de tolerância o que reduz a aquiescência. Os inibidores de fibratos e da HMG CoA redutase aumentam o colesterol HDL somente modestamente (-10 - 12%). Como resultado, existe uma necessidade médica não satisfeita

com relação a um agente bem tolerado que possa elevar de forma significativa os níveis do HDL no plasma. O resultado líquido da atividade da CETP é um abaixamento do HDL-C e um aumento no LDC-C. Este efeito sobre o perfil da lipoproteína é considerado como sendo pró-aterogênico, especialmente em pacientes cujo perfil de lipídios constitui um risco aumentado com relação à doença cardíaca coronariana. Por essa razão através da inibição da atividade da CETP existe um potencial para a inversão desse relacionamento na direção de um risco mais baixo e finalmente para a proteção contra as doenças cardíacas coronarianas e a mortalidade a elas associada.

10                    Dessa forma, os inibidores da CETP são úteis como medicamentos para o tratamento e ou a profilaxia da aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiper beta-lipoproteinemia, lipoalfa-lipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertriglicidemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, hipertensão, e complicações vasculares do diabetes, obesidade e endotoxemia.

15                    Além disso, os inibidores da CETP podem ser usados em combinação com outro composto, o referido composto sendo um inibidor da HMG-CoA redutase, um inibidor da secreção da proteína microssomática da transferência de triglicerídios (MTP)/ApoB, um ativador da PPAR, um inibidor da reabsorção do ácido da bile, um inibidor da absorção de colesterol, um inibidor da síntese do colesterol, um fibrato, niacina, uma resina de troca de íon, um antioxidante, um inibidor de ACAT ou um sequestrador do ácido da bile.

20                    Como descrito acima, os compostos da fórmula I da presente invenção podem ser usados como medicamentos para o tratamento ou para a profilaxia de doenças que são mediadas através da CETP. Os exemplos de tais doenças são aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, lipoalfa-lipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertriglicidemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do

miocárdio, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, hipertensão, e complicações vasculares do diabetes, obesidade e endotoxemia. O uso como um medicamento para o tratamento e ou a prevenção da dislipidemia é preferido.

- 5 A invenção, por esse motivo, também se refere a composições farmacêuticas que compreendem um composto como definido acima e um veículo e/ou um adjuvante farmacêuticamente aceitável.

Além disso, a invenção se refere a compostos como os definidos acima para serem usados como substâncias terapeuticamente ativas, especificamente como substâncias terapeuticamente ativas para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças que são mediadas pelo CETP. Os exemplos de tais doenças são aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, lipoalfa-lipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertriglicidemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, hipertensão, e complicações vasculares do diabetes, obesidade e endotoxemia.

Em outra modalidade, a invenção se refere a um método para o tratamento e ou a profilaxia de doenças que são mediadas pelo CETP. Os exemplos de tais doenças são aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiper beta-lipoproteinemia, lipoalfa-lipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertriglicidemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, hipertensão, e complicações vasculares do diabetes, obesidade e endotoxemia.

Um método para o tratamento e ou a profilaxia da dislipidemia é preferido.

A invenção também se refere ao uso de um composto da fórmula I como definido acima para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças que são mediadas pelo CETP. Os exemplos de tais doenças são aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, lipoalfa-

lipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertriglicidemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, hipertensão, e complicações vasculares do diabetes, obesidade e endotoxemia. O uso dos compostos da fórmula I como definidos acima para o tratamento e ou a profilaxia da dislipidemia é preferido.

Além disso, a invenção se refere ao uso dos compostos da fórmula I como definidos acima para a preparação de medicamentos para o tratamento e ou a profilaxia de doenças que são mediadas pela CETP. Os exemplos de tais doenças são aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, lipoalfa-lipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertriglicidemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, hipertensão, e complicações vasculares do diabetes, obesidade e endotoxemia. O uso dos compostos da fórmula I como definidos acima para a preparação de um medicamento para o tratamento e ou a profilaxia da dislipidemia é preferido.

Além disso, os inibidores da CETP são úteis em combinação com outro composto, o referido composto sendo um inibidor da HMG-CoA redutase, um inibidor da secreção da proteína microsômica da transferência de triglicerídios (MTP)/ApoB, um ativador da PPAR, um inibidor da reabsorção do ácido da bile, um inibidor da absorção de colesterol, um inibidor da síntese do colesterol, um fibrato, niacina, uma resina de troca de íon, um antioxidante, um inibidor de ACAT ou um seqüestrante do ácido da bile.

Por essa razão, a invenção também se refere a composições farmacêuticas que compreendem um composto da fórmula I como definido acima em combinação com um inibidor da HMG-CoA redutase, um inibidor da secreção da proteína microsômica da transferência de triglicerídios (MTP)/ApoB, um ativador da PPAR, um inibidor da reabsorção do ácido da bile, um inibidor da absorção de colesterol, um inibidor da síntese do colesterol, um fibrato, niacina, uma resina de troca de íon, um antioxidante, um ini-

bidor de ACAT ou um seqüestrador do ácido da bile, bem como um veículo e/ou adjuvante farmacologicamente aceitável.

A invenção também se refere ao uso de compostos da fórmula I como definidos acima em combinação com um inibidor da HMG-CoA redutase, um inibidor da secreção da proteína microsossomática da transferência de triglicerídios (MTP)/ApoB, um ativador da PPAR, um inibidor da reabsorção do ácido da bile, um inibidor da absorção de colesterol, um inibidor da síntese do colesterol, um fibrato, niacina, uma resina de troca de íon, um antioxidante, um inibidor de ACAT ou um seqüestrador do ácido da bile para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças tais como a aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, lipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertriglicéidemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose angioplástica, hipertensão, e complicações vasculares do diabetes, obesidade e endotoxemia, bem como o uso de uma tal combinação para a preparação dos medicamentos correspondentes.

Os compostos da fórmula I e os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos possuem propriedades farmacológicas valiosas. Especificamente, foi descoberto que os compostos da presente invenção são inibidores da proteína de transferência do éster de colesterol (CEPT).

Os testes que se seguem foram realizados com a finalidade de determinar a atividade dos compostos da fórmula I.

A atividade dos inibidores da CETP foi determinada com a utilização de um sistema de análise de tampão.

Éster de colesterol marcado com radiação transferido de CETP parcialmente purificado a partir de partículas doadoras de HDL para partículas aceitadoras de LDL marcadas com biotina. A reação foi parada pela adição de contas de ensaio de proximidade (SPA) por cintilação acopladas com estreptavidina. Essas contas capturaram as partículas de aceitador biotiniladas e a radioatividade transferida foi medida. O sistema de ensaio foi adquirido e executado de acordo com as recomendações do fabricante (Amer-

sham Biosciences). AA atividade de inibição dos compostos foi determinada como uma porcentagem de atividade em controle positivo que continha CETP junto com partículas doadoras e aceitadoras. Foi realizada a diluição em série dos compostos com a finalidade da determinação dos valores IC<sub>50</sub>.

- 5 A atividade dos compostos foi medida em seguida na presença de plasma com a utilização da mesma análise descrita acima exceto em que a fonte de CETP foi soro humano isento de lipoproteína (LPDS). A atividade de inibição foi determinada como uma porcentagem da atividade do controle positivo que continha todos os componentes da análise exceto o composto.
- 10 Foi realizada a diluição em série dos compostos com a finalidade da determinação dos valores IC<sub>50</sub>.

Sob estas últimas condições de ensaio, os compostos da presente invenção exibiram valores de IC<sub>50</sub> dentro da faixa de cerca de 1 nM até cerca de 100 µM, como por exemplo, de cerca de 1 nM até cerca de 1 µM, por exemplo de cerca de 1 nM até cerca de 200 nM. A tabela que se segue exibe os valores medidos com relação a alguns compostos selecionados da presente invenção.

	IC <sub>50</sub> (nM)
Composto 1	7020
Composto 53	56
Composto 38	282

A atividade *in vivo* dos compostos da fórmula I foi determinada em hamsters com a utilização do seguinte protocolo:

- 20 Hamsters Sírios dourados machos (6 semanas de idade, 100 a 130 g) sob dieta de ração-padrão receberam os compostos de manhã através de gavagem oral com a utilização de do veículo apropriado, o sangue foi tomado duas horas mais tarde através de sangramento retroorbital sob anestesia de isoflurano e 7 horas mais tarde nos animais sacrificados. O
- 25 plasma foi separado a partir do sangue com a utilização de centrifugação de baixa velocidade e a atividade da CETP foi medida no plasma com a utilização de um ensaio radioativo da atividade da CETP como descrito acima, exceto em que o plasma diluído substituiu o LPDS. A inibição da CETP in

vivo foi expressa como a atividade da CRTO remanescente no plasma dos animais tratados quando comparada com a atividade da CETP no plasma nos animais tratados com placebo.

5 A eficácia dos compostos na modulação dos níveis de lipídios no plasma pode ser determinada em hamsters depois de 7 dias de administração diária dos compostos. Os hamsters machos foram aclimatados durante de 3 a 4 dias para receber a alimentação como uma pasta feita de 10 g de ração e 100 g de água por dia. Os compostos foram em seguida misturados dentro dessa pasta e uma parte contendo a quantidade apropriada de com-  
10 postos foi administrada a cada manhã durante 7 dias. Os compostos alternativos podem ser dados através de gavagem oral com a utilização do veículo apropriado. O sangue é tomado antes do tratamento com o composto através de sangramento retroorbital e no final do tratamento nos animais sacrificados. O plasma é separado do sangue com a utilização de centrifugação de  
15 baixa velocidade e foram tomados órgãos selecionados (como por exemplo, fígado, gordura, cérebro). Os efeitos dos compostos sobre os níveis de lipídios no sangue foram determinados através da medição do colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicerídios com a utilização de análises enzimáticas colorimétricas (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemanha).  
20 Os HDL-C, LDL-C e VLDL-C são quantificados, por exemplo com a utilização de cromatografia por exclusão de tamanho sobre 6 colunas superpostas com a utilização do sistema SMART® (Pharmacia). A distribuição da lipoproteína é calculada presumindo um a distribuição gaussiana para cada um dos picos, com a utilização de um procedimento de ajuste de curva não lineares,  
25 menos os quadrados para o cálculo da área sob a curva. As amostras de plasma também foram usadas para a quantificação da atividade da CETP como descrito acima. A concentração do composto também foi determinada no plasma e em tecidos selecionados como o fígado, gordura, músculo e cérebro.

30 A eficiência dos compostos na modulação dos níveis de lipídios no plasma também pode ser determinada em hamsters alimentados com colesterol/gordura. O protocolo é idêntico como o descrito acima, exceto em

que os animais são alimentados com uma dieta de ração enriquecida com 10% (em peso) de gordura saturada e 0,05% em peso de colesterol. Os animais recebem essa dieta de alto teor de gordura 2 semanas antes do início da administração do composto e continuam essa dieta através de todo o estudo. O pré-tratamento de 2 semanas induz um aumento dos níveis de colesterol e de triglicerídios no plasma permitindo uma melhor avaliação do abaixamento do LDL-C e do triglicerídio.

A eficácia dos compostos em sua capacidade de aumentar de forma aguda o HDL-C pode ser avaliada em macacos cinomolgus. Os animais são alimentados com dieta-padrão de manutenção de primatas. Os compostos são formulados com o veículo apropriado e administrados aos animais através de gavagem oral. O sangue é tomado antes e em diversos pontos de tempo depois da administração dos compostos (usualmente 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 7 horas e 24 horas). O plasma é separado a partir do sangue através de centrifugação em baixa velocidade e as atividades da CETP e dos lipídios no plasma são quantificadas. A potência e a eficácia dos compostos podem ser avaliadas através da medição do aumento do HDL-C depois desta administração de dose única. Nesse modelo fármaco dinâmico, o grau juntamente com a cinética do efeito farmacológico podem ser avaliadas.

Os compostos da fórmula I e os sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas para a administração enteral, parenteral ou tópica. Eles podem ser administrados, por exemplo, de forma peroral, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina rígida e macia, soluções, emulsões ou suspensões, por via retal, como por exemplo, na forma de supositórios, por via parenteral, como por exemplo, na forma de soluções para injeção ou soluções para infusão ou topicamente, como por exemplo, na forma de unguentos, cremes ou óleos.

A produção das preparações farmacêuticas pode ser efetuada de uma maneira que será familiar a qualquer pessoa versada na técnica, por

trazer os compostos descritos da fórmula I e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, dentro de uma forma de administração galênica em conjunto com materiais de veículo adequados sólidos ou líquidos, não tóxicos, inertes, terapêuticamente compatíveis, e, se desejado, com os adjuvantes farmacêuticos usuais.

Os materiais de veículo apropriados não são somente os materiais de veículo inorgânicos, porém também os materiais de veículo orgânicos. Desse modo, podem ser usados, por exemplo, a lactose, amido de milho, ou derivados dos mesmos, talco, ácido esteárico ou os sais do mesmo, como materiais de veículo para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina rígida. Os materiais de veículo para as cápsulas de gelatina macia são, por exemplo, óleos vegetais, gorduras e polióis semi-sólidos ou líquidos (no entanto, dependendo da natureza do ingrediente ativo, nenhum veículo é exigido no caso das cápsulas de gelatina macia). Os materiais de veículo adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido e similares. Os materiais-veículo adequados para as soluções para injeção são, por exemplo, água, alcoóis, polióis, glicerol e óleos vegetais. Os materiais-veículo adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semilíquidos ou líquidos. Os materiais-veículo adequados para preparações tópicas são os glicerídios, glicerídios semi-sintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoóis graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados da celulose.

Os estabilizadores, conservantes, agentes de umidificação e de emulsificação, agentes de aumento de consistência, agentes de melhora-mento de aroma, sais para a variação da pressão osmótica, substâncias tampão, solubilizantes, corantes e agentes de mascaramento e antioxidantes usuais entram em consideração como os adjuvantes farmacêuticos.

A dosagem dos compostos da fórmula I pode variar dentro de limites amplos dependendo da doença a ser controlada, da idade e da condição individual do paciente e o modo de administração, e irá, por certo, ser adequada às necessidades do indivíduo em cada caso específico. Para pa-

cientes adultos uma dosagem diária de cerca de 1 mg até cerca de 1000 mg, especialmente de cerca de 1 mg até cerca de 100 mg entra em consideração. Dependendo da dosagem é conveniente a administração da dosagem diária em várias unidades de dosagem.

- 5 As preparações farmacêuticas contêm de modo conveniente cerca de 0,1 a 500 mg, como por exemplo, de 0,5 a 100 mg de um composto da fórmula I.

Os exemplos que se seguem servem para ilustrar a presente invenção em mais detalhes. Eles, no entanto, não estão destinados de qualquer modo a limitar o âmbito da mesma.

10

Exemplo A: Comprimidos revestidos com película

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
<u>Núcleo:</u>		
Composto da fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hídrica	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 do núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
<u>Película de revestimento</u>		
Hidroxipropil metila celulose	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 a celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinila pirrolidona em água. O material granulado é misturado com glicolato de amido de sódio e estearato de magnésio e comprimido para dar os núcleos de 120 ou 350 mg respectivamente. Os núcleos são laqueados com uma solução/suspensão em fase aquosa do revestimento de película acima mencionado.

Exemplo B: Cápsulas

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Composto da 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 e cheios dentro de cápsulas do tamanho 2.

Exemplo C: Soluções para injeção

Composto da fórmula (I)	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Carbonato de Sódio	Para ser obtido um pH final de 7
Água para soluções para injeção	adicionar até 1,0 ml

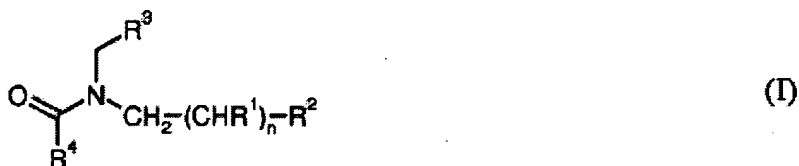
5 Exemplo D: Cápsulas de gelatina macia

<u>Conteúdo da cápsula</u>	
Composto da fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarela	8,0 mg
Óleo de soja hidrogenado	8,0 mg
Óleos vegetais parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Óleo de soja	110,0 mg
Peso do conteúdo da cápsula	165,0 mg
<u>Cápsula de Gelatina</u>	
Gelatina	75,0 mg
Glicerol 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (material seco)
Dióxido de titânio	0,4 mg
óxido de ferro amarelo	1,1 mg

O ingrediente ativo é dissolvido em um material derretido dos outros ingredientes e a mistura é cheia dentro de cápsulas de gelatina macia de tamanho apropriado. As cápsulas de gelatina macia cheias são tratadas de acordo com os procedimentos usuais.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I

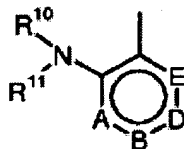


na qual

R<sup>1</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquila, hidróxi ou halogênio;

- 5 R<sup>2</sup> é hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, heterociclila, arila não substituída ou arila substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, -OR<sup>6</sup>, na qual R<sup>6</sup> é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila ou fenila, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, na qual R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> independentemente são hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila ou fenila, ou -C(O)-OR<sup>9</sup>, na qual R<sup>9</sup> é hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;
- 10

R<sup>3</sup> é heteroarila não substituída ou heteroarila substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila e halogênio-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila;



R<sup>4</sup> é um grupo (a)

15 na qual

A é CR<sup>17</sup> ou N, na qual R<sup>17</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila;

B é CR<sup>18</sup> ou N, na qual R<sup>18</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alquenila;

- 20 D é CR<sup>19</sup> ou N, na qual R<sup>19</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila ou fenila;

E é CR<sup>20</sup> ou N, na qual R<sup>20</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila;

- 25 R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, COR na qual R é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenos; ou, quando A for CR<sup>17</sup>,

$R^{11}$  e  $R^{17}$  em conjunto são  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{N}=\text{CH}-$ ; e  $n$  é 1, 2 ou 3;

e todos os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 no qual  $R^2$  é arila  
5 não substituída ou arila substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila, halogênio- $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila e  $-\text{OR}^6$ , no qual  $R^6$  é  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila, halogênio- $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila ou fenila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, no qual  $R^3$  é selecionado a partir de piridinila, piridazinila, pirimidinila, tiazolila, oxazolila, isotiazolila, isoxazolila, tiofenila, furanila, pirazolila, indolila, benzo[b]tiofenila,  
10 tiazolila, isoxazolila, tiofenila, furanila, pirazolila, indolila, benzo[b]tiofenila, 4,5,6,7-tetraidro-benzo[b]tiofenila, benzofuranila, 4,5,6,7-tetraidro-benzotiazolila, cuja heteroarila é não substituída ou é substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila, halogênio- $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila,  $\text{C}_3-\text{C}_8$  cicloalquila e halogênio- $\text{C}_3-\text{C}_8$  cicloalquila.

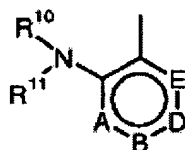
4. Composto de acordo com a reivindicação 1, no qual  $R^4$  é um grupo (a) no qual (i)  $-\text{A}-\text{B}-\text{D}-\text{E}-$  é  $-\text{CR}^{17}-\text{CR}^{18}-\text{CR}^{19}-\text{CR}^{20}-$  no qual  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  e  $R^{20}$  independentemente são hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alcóxi ou  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alquenila, e  $R^{19}$  é hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alcóxi,  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alquenila ou fenila; e  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são independentemente hidrogênio,  
15 hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila, COR no qual R é  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alcóxi ou  $\text{C}_3-\text{C}_6$  cicloalquila,  $\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila,  $\text{C}_3-\text{C}_6$  cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquilenos; ou  $R^{11}$  e  $R^{17}$  juntos são  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{N}=\text{CH}-$ ; ou (ii) A é N, B é  $\text{CR}^{18}$  ou N, no qual  $R^{18}$  é hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alcóxi ou  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alquenila; D é  $\text{CR}^{19}$  ou N, no qual  $R^{19}$   
20 é hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alcóxi,  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alquenila ou fenila; E é  $\text{CR}^{20}$  ou N, no qual  $R^{20}$  é hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alcóxi ou  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alquenila;  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são independentemente hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila, COR no qual R é  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alcóxi ou  $\text{C}_3-\text{C}_6$  cicloalquila,  $\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila,  $\text{C}_3-\text{C}_6$  cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto  
25 são  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquilenos; ou (iii) B é N, A é  $\text{CR}^{17}$  ou N, no qual  $R^{17}$  é hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alcóxi,  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alquenila; D é  $\text{CR}^{19}$  ou N, no qual  $R^{19}$  é hidrogênio, halogênio,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alcóxi,  $\text{C}_2-\text{C}_6$  alquenila  
30

ou fenila; E é CR<sup>20</sup> ou N, no qual R<sup>20</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila; R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, COR no qual R é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenos, ou, quando A for CR<sup>17</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>17</sup> juntos são -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -N=CH-.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, no qual R<sup>1</sup> é hidrogênio;

R<sup>2</sup> é arila não substituída ou arila substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

R<sup>3</sup> é heteroarila não substituída ou é heteroarila substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila e halogênio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;



R<sup>4</sup> é um grupo (a)  
na qual

A é CR<sup>17</sup> ou N, no qual R<sup>17</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila;

B é CR<sup>18</sup> ou N, no qual R<sup>18</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila;

D é CR<sup>19</sup> ou N, no qual R<sup>19</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila ou fenila;

E é CR<sup>20</sup> ou N, no qual R<sup>20</sup> é hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila;

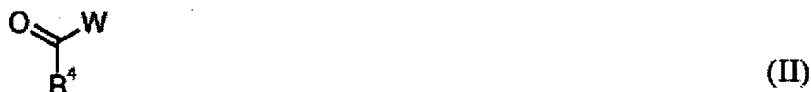
R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são independentemente hidrogênio, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, COR no qual R é C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila, ou fenila; ou em conjunto são C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenos; ou, quando A for CR<sup>17</sup>,

R<sup>11</sup> e R<sup>17</sup> juntos são -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ou -N=CH-; e

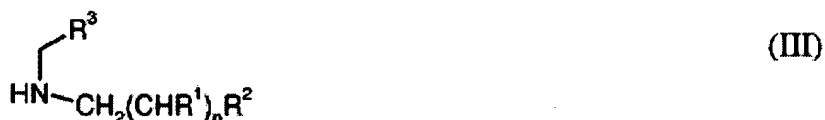
n é 1, 2 ou 3;

e todos os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

6. Processo para a produção de um composto da fórmula I como definido na reivindicação 1 cujo processo compreende a reação de um derivado ácido, um composto da fórmula II



5 na qual  $\text{R}^4$  tem os significados como definidos na reivindicação 1 e W é hidróxi, OLi, ONa; OK ou halogênio, com um derivado de uma amina secundária, um composto da fórmula III



na qual  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  e n têm os mesmos significados como definidos na reivindicação 1 e opcionalmente convertendo o composto resultante em um sal farmacologicamente aceitável.

7. Composições farmacêuticas compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, bem como um veículo e/ou adjuvante farmacologicamente aceitável.

8. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 7 para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças que são mediadas pela CETP.

9. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, para utilização como substâncias terapêuticamente ativas.

10. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, para utilização como substâncias terapêuticamente ativas para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças que são mediadas pela CETP.

11. Método para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças que são mediadas pela CETP, cujo método compreende a administração de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 a um ser humano ou um animal.

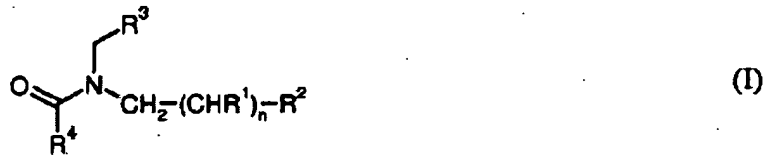
12. Uso de compostos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 para o tratamento e/ou a profilaxia de doenças que são mediadas pela CETP.

13. Compostos, processos e métodos, bem como o uso de tais compostos substancialmente como descritos precedentemente aqui neste pedido de patente.

## RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE BENZAMIDA E DE HETEROARENO".

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula I,



- 5 processos para a preparação dos mesmos, o uso dos mesmos como produtos farmacêuticos e para 5 composições farmacêuticas compreendendo os mesmos.