

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 126**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08709083 .3**
96 Fecha de presentación: **18.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2125782**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **DERIVADOS CICLOHEXILAMIDA DE ÁCIDOS ARIL CARBOXÍLICOS.**

30 Prioridad:
19.02.2007 EP 07102622

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.12.2011

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**HERSPERGER, René;
JANSER, Philipp y
MILTZ, Wolfgang**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 371 126 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

5

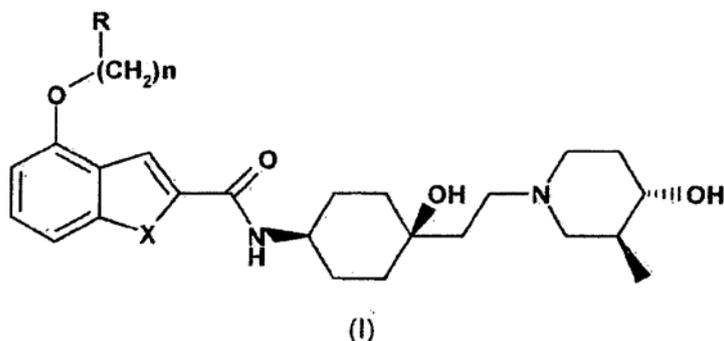
DESCRIPCIÓN

Derivados ciclohexilamida de ácidos aril carboxílicos

La invención se relaciona con derivados carbonil amino bicíclicos que son antagonistas del receptor de quimioquina 2 (CCR-2) y receptor de quimioquina 5 (CCR-5) y con su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos que involucran la migración y activación de monocitos y células T, incluyendo enfermedades inflamatorias.

10 La solicitud internacional WO 2005/077932 divulga varios derivados de aril-amido-piperidina utilizados como inhibidores de quimioquina para tratar enfermedades autoinmunes o inflamatorias.

De acuerdo con lo anterior la invención en un primer aspecto proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



15 Donde:

X es CH₂ o NH;

n es 1 o 2;

R se seleccionado de C3-C18 cicloalquilo, C3-C18 heterocicloalquilo, C3-C18 heteroarilo, C3-C18 arilo;

20 R opcionalmente se ha fusionado a un grupo B que se selecciona de C3-C8 cicloalquilo, C3-C8 heterocicloalquilo, C3-C8 arilo y C3-C8 heteroarilo;

25 y R y B son cada uno independientemente no sustituidos o sustituidos por R1 el cual define uno o más grupos independientemente que se seleccionan de halo, C1-C7 alcoxi, oxo, C1-C7 alquilo, C1-C7 alcoxi-C1-C7 alcoxi, C2-C7 alqueno, C2-C7 alquenilo, C2-C7 alquenilo, amino, aminocarbonilo, carbamoilo, mono- o di-C1-C7 alquilamino, hidroxilo, ciano, mercapto, C1-C7 alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfonilo; R1 estando en sí mismo no sustituido o sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de halo, hidroxilo, ciano, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, C2-C7 alqueno, C2-C7 alquenilo, C2-C7 alquenilo, amino, aminocarbonilo, carbamoilo, mono- o di-C1-C7 alquilamino, hidroxilo, ciano, mercapto, C1-C7 alcoxycarbonilo, arilo, heteroarilo, carboxi.

Para evitar dudas, los términos listados más abajo deben entenderse con los significados siguientes a lo largo de la presente descripción y reivindicaciones:

30 El término "inferior" cuando se refiera a radicales o compuestos orgánicos significa un compuesto o radical que puede ser ramificado o no ramificado con hasta e incluyendo 7 átomos de carbono.

Un grupo alquilo inferior puede ser ramificado, no ramificado y contiene de 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Un alquilo inferior representa, por ejemplo: metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, butilo terciario o 2,2-dimetilpropilo.

35 Un grupo alcoxi inferior puede ser ramificado o no ramificado y contiene de 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Alcoxi inferior representa por ejemplo: metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi, isobutoxi o butoxi terciario. Alcoxi inferior incluye cicloalquilo y cicloalquilalquilo inferior.

40 Un grupo alqueno, alqueno o alqueno inferior es ramificado o no ramificado y contiene de 2 a 7 átomos de carbono preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono y contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Alqueno inferior, alqueno inferior o alqueno inferior representa por ejemplo vinilo, prop-1-enilo, alilo, butenilo, isopropenilo o isobutenilo y los equivalentes oxi de los mismos.

- 5 En la presente solicitud, los sustituyentes que contienen oxígeno, por ejemplo alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbonilo, etc., abarcan sus homólogos que contienen azufre, por ejemplo, tioalcoxi, tioalqueniloxi, tioalquiniloxi, tiocarbonilo, sulfona, sulfóxido, etc.

Halo o halógeno representa cloro, flúor, bromo o yodo.

Arilo representa arilo carbocíclico, heteroarilo o biarilo.

- 10 Arilo carbocíclico es un hidrocarburo cíclico aromático que contiene de 6 a 18 átomos de anillo. Puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, por ejemplo naftilo, fenilo, o fenilo mono-, di- o trisustituido por uno, dos o tres sustituyentes.

Heteroarilo es un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que contiene de 5 a 18 átomos de anillo uno o más de los cuales son heteroátomos seleccionados de O, N o S. Un heteroarilo puede ser mono-, bi- o tricíclico.

- 15 Preferiblemente hay uno de dos heteroátomos. Heteroarilo representa, por ejemplo: piridilo, indolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzopirranilo, benzotiopirranilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, tiazolilo. Heteroarilo también incluye tales radicales sustituidos.

- 20 Cicloalquilo representa un hidrocarburo mono-, di- o tricíclico que puede ser saturado o insaturado que contiene de 3 a 18 átomos de anillo, preferiblemente de 3 a 6 átomos de anillo. Cicloalquilo incluye sistemas de anillo puenteados y fusionados. Cicloalquilo representa, por ejemplo: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. El cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido.

- 25 Heterocicloalquilo representa un hidrocarburo mono-, di- o tricíclico que puede ser saturado o insaturado y que contiene uno o más, preferiblemente uno a tres heteroátomos seleccionados de O, N o S. Preferiblemente contiene entre tres y 18 átomos de anillo. Se entiende que el término heterocicloalquilo también incluye grupos heterocicloalquilo fusionados y puenteados tales como 3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo.

Con respecto a la fórmula (I), preferiblemente X es NH.

Preferiblemente n es 1.

- 30 R se selecciona preferiblemente de heteroarilo C3-C18 no sustituido o sustituido que opcionalmente se ha fusionado a un grupo B que se selecciona de C3-C8 cicloalquilo, C3-C8 heterocicloalquilo, C3-C8 arilo y C3-C8 heteroarilo;

R y B son cada uno independientemente no sustituidos o sustituidos por R1 como se definió anteriormente.

R es más preferiblemente tiazolilo, piridinilo, benzofuranilo, benzofuranilo o 4,5,6,7-tetrahidro-benzofuranilo el cual está no sustituido o sustituido por R1 como se definió anteriormente.

- 35 R es aun más preferiblemente benzofuranilo el cual está no sustituido o sustituido por R1 como se definió anteriormente.

Alternativamente de forma preferible, R es C3-C18 heterocicloalquilo que opcionalmente se ha fusionado a un grupo B que se selecciona de C3-C8 cicloalquilo, C3-C8 heterocicloalquilo, C3-C8 arilo y C3-C8 heteroarilo; R y B son cada uno independientemente no sustituidos o sustituidos por R1 como se definió anteriormente.

- 40 Aun más preferiblemente, R es o tetrahidrofuranilo o 2,3-dihidrobenzofuranilo. En cada caso, R es no sustituido o sustituido como se definió anteriormente.

Compuesto preferidos de la fórmula I son:

Ácido 4-Ciclobutilmetioxi-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

- 45 Ácido 4-(Tetrahidro-furan-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

Ácido 4-(Furan-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

Ácido 4-(2-Cloro-tiazol-4-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

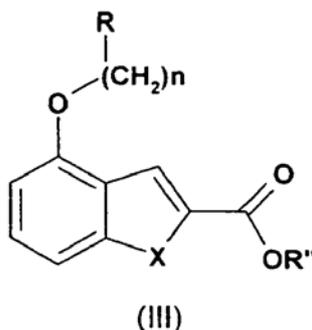
- 50 Ácido 4-(6-Metioxi-piridin-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

- 5 Ácido 4-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
 Ácido 4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 10 Ácido 4-[(S)-1-(2,3-Dihidro-benzofuran-3-il)metioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
 Ácido 4-((R,S)-6-Metioxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
 Ácido 4-(4-Metioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilo piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 15 Ácido 4-(4,6-Difluoro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-pipendin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
 Ácido 4-(5-Cloro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 20 Ácido 4-(6-Metioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
 Ácido 4-(6-Etioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
 Ácido 4-(6-Ciclopropilmetioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 25 Ácido 4-[6-(2-Etioxi-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
 Ácido 4-[6-((RS)-2-Metioxi-1-metil-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 30 Ácido 4-[6-(2-Isopropoxi-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
 Ácido 4-[6-(3-Metioxi-propoxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
 Ácido 4-[6-(3-Etioxi-propoxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 35 Ácido 4-{6-[(S)-(Tetrahydro-furan-3-il)oxi]-benzofuran-3-ilmetioxi}-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S, 4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
 Ácido 4-(6-Fluoro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 40 Ácido 4-(7-Metioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
 Ácido 4-[2-(2-Metioxi-fenil)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
 Ácido 4-[2-(3-Metioxi-fenil)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 45 Ácido 4-[2-(4-Metioxi-fenil)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
 Ácido 4-[2-(2-Metioxi-piridin-3-il)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 50 Ácido 4-[2-(6-Metioxi-piridin-3-il)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

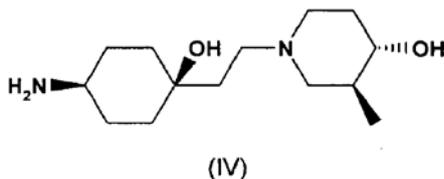
- 5 Ácido 4-[2-(6-Metioxi-benzofuran-3-il)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico (4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil)-amida

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) para uso como agente farmacéutico para la prevención, mejora o tratamiento de enfermedades o condiciones autoinmunes o inflamatorias.

- 10 De acuerdo con un tercer aspecto de la invención se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



donde R'' es H o un grupo alquilo C₁-C₇, con un compuesto de fórmula (IV)



- 15 y recuperar el compuesto resultante de la fórmula (I) en forma libre o de sal.

El proceso de la invención se efectúa de manera convencional.

- 20 El proceso es una reacción de condensación entre ácido o éster y amina. Se efectúa convenientemente haciendo reaccionar el ácido con la amina en presencia de agentes de acoplamiento, por ejemplo TBTU/DIEA en un solvente tal como DMF, o haciendo reaccionar el éster con la amina en presencia de un agente de acoplamiento tal como HOBT/EDC.

El compuesto apropiado de la fórmula (III) puede prepararse como se describe más abajo de acuerdo con el esquema de reacción 4, a partir del éster etílico del ácido 4-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico, el cual puede por sí mismo prepararse como se delinea en el esquema 1.

- 25 El compuesto de la fórmula (IV) puede prepararse de acuerdo con los esquemas 2 y 3 más abajo.

Los compuestos de la invención pueden recuperarse a partir de la mezcla de reacción y purificarse en forma convencional. Pueden obtenerse isómeros, tales como enantiómeros en forma convencional, por ejemplo, por cristalización fraccionada o síntesis asimétrica a partir de materiales de partida correspondientes asimétricamente sustituidos, por ejemplo, ópticamente activos.

- 30 Los materiales de partida y los intermedios son bien conocidos o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos o de forma análoga como se describe en los ejemplos.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 35 De acuerdo con un quinto aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición autoinmune o inflamatoria.

- 5 Se describe adicionalmente un método para inhibir los receptores de quimioquina o proteínas macrófago o para reducir la inflamación de un sujeto que requiere tal tratamiento, método que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

También se describe un método para tratar una enfermedad o condición inflamatoria o autoinmune, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

- 10 Pueden prepararse los agentes de la invención por procesos descritos a continuación:

Sección Experimental

Abreviaturas:

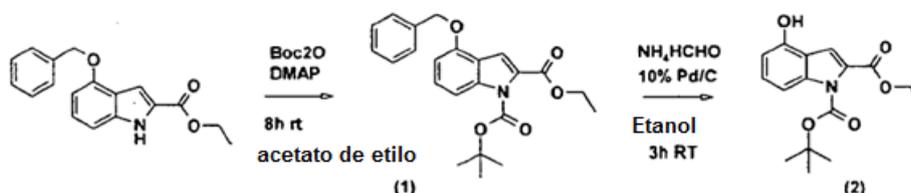
BOC:	t-Butiloxicarbonilo
Boc ₂ O:	Di-t-butil dicarbonato
BuLi:	n-Butil litio
DCM:	Diclorometano
DEAD:	Dietil azadicarboxilato
DIEA:	Etil-diisopropil-amina
DMAP:	Dimetil-piridin-4-il-amina
DMF:	N,N-Dimetil formamida
DMSO:	Dimetilsulfóxido
EDC:	Clorhidrato de (3-Dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida
Éter:	Etoxietano
EtOH:	Etanol
EtOAc:	Éster etílico de ácido acético
HCl:	Ácido clorhídrico
HOBT:	Benzotriazol-1-ol
LAH:	Hidruro de aluminio y litio
MeOH:	Metanol
NaOH:	Hidróxido de sodio
NMP:	1-Metil-pirrolidin-2-una
Pd/C:	Paladio sobre carbono
RT:	Temperatura ambiente
TBTU	Tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
t-BuOH	2-Metil-propan-2-ol
THF:	Tetrahidrofurano
TLC:	Cromatografía de capa fina

- 15 Los espectros de ¹H-RMN se registran sobre un espectrómetro Varian Gemini 400 MHz NMR. Lo picos significativos se tabulan en el orden de: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, ancho) y el número de protones. Los espectros de masas de ionización por aspersion electrónica (ESI) se registran sobre un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5989A. Los resultados de espectrometría de masas se reportan como la proporción de masa sobre carga. Las purificaciones en HPLC preparativas se llevan a cabo con columnas XTerra™ RP18 19x150mm, utilizando acetonitrilo/agua o MeOH/agua como sistemas eluyentes. Todos los reactivos, los materiales de partida y los intermedios utilizados en estos ejemplos están disponibles en fuentes comerciales o se preparan fácilmente por métodos conocidos para los expertos en la técnica.
- 20

5 Síntesis del bloque de construcción de indol

El bloque de construcción de indol 2 se prepara de acuerdo con el esquema de reacción delineado más abajo.

Esquema de reacción 1:



(1) Etapa A: ácido 4-Benziloxi-indol-1,2-dicarboxílico 1-tert-butil éster 2-etil éster (1)

10 Se suspenden ácido 4-Benziloxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster (50 g, 169 mmol) y dimetilamino piridina (DMAP) en 100 ml de acetato de etilo. Se agrega una solución de Boc_2O (36.9 g, 169 mmol) en acetato de etilo gota a gota y la mezcla se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lava sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo presión reducida. El sólido amarillo se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 MS (ESI): 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1H-NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7.5 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.28 (q, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.31 (t, 3H).

(2) Etapa B: ácido 4-Hidroxi-indol-1,2-dicarboxílico 1-tert-butil éster 2-etil éster (2)

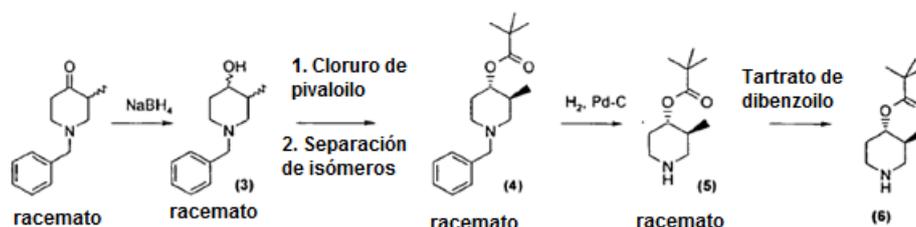
20 Se coloca paladio al 10% sobre carbono (1 g) bajo una atmósfera de argón en un matraz de fondo redondo y se cubre con 50 ml de etanol. Se agrega una solución de (ácido 4-benziloxi-indol-1,2-dicarboxílico 1-tert-butil éster 2-etilo (1) (35 g, 88.5 mmol) en 250 ml de etanol, seguido por adición de formiato de amonio (6.3 g, 97.4 mmol). La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente (control por TLC). Después de terminar la reacción, la mezcla se filtra y la evaporación da un sólido blanco, el cual se purifica adicionalmente por recristalización desde dietil éter/hexanos.

25 MS (ESI): 208 $[\text{M}]^+$, 1H-NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 10.2 (br, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.3 (q, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.3 (t, 3H).

Síntesis de los bloques de construcción de amina

Los bloques de construcción de amina 6 y 14 se preparan de acuerdo con el esquema de reacción delineado más abajo.

Esquema de reacción 2:



30 Síntesis de ácido 2,2-Dimetil-propiónico (3S,4S)-3-metil-piperidin-4-il éster (6):

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

35 1-bencil-3-metil-4-piperidona (25 g, 123 mmol) se disuelve en 200 ml de metanol y se agita a temperatura ambiente. Se agrega NaBH_4 (2.3 g, 61.5 mmol) en porciones pequeñas durante 1 hora (reacción exotérmica, 30°C). La solución amarilla se agita durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. Luego la mezcla se evapora bajo presión reducida, se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua.

MS (ESI): 205 $[\text{M}]^+$, 1H-NMR (CDCl_3): δ (ppm) 7.15 - 7.3 (m, 5H), 4.5 y 4.3 (d, OH), 3.38 (s, 2H), 3.55 y 2.89 (m, 1H), 2.6 - 2.75 (m, 2H), 1.9 (dt, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.3 - 1.5 (m, 2H), 0.84 (d, 3H).

5 (2) Etapa B: ácido 2,2-Dimetil-propiónico (3RS,4RS)-1-bencil-3-metil-piperidin-4-il éster (4)

(1-RS,3-RS)-1-Bencil-3-metil-piperidin-4-ol (3) (24.9g, 121 mmol) se disuelve en 500 ml de THF seco. Se agrega trietilamina (25.4 ml, mmol 182), seguida por adición lenta de cloruro de pivaloilo (21.9 g, mmol 182). La mezcla de reacción se calienta bajo reflujo durante la noche (80°C). La mezcla se filtra y se diluye con dietil éter. La capa orgánica se lava con solución acuosa de 1 N de hidróxido de sodio y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora bajo presión reducida. El producto crudo (mezcla cis/trans) se purifica por cromatografía instantánea (sílica gel, acetato de etilo/hexanos 5:95) para obtener el isómero trans puro. MS (ESI): 290 [M+H]⁺, 1H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.28 (m, 5H), 4.75 (m, 1H), 3.42 (d, 2H), 2.5 (m, 2H), 1.9 - 2.2 (m, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 0.78 (d, 3H).

10 (3) Etapa C: ácido 2,2-Dimetil-propiónico (3RS,4RS)-3-metil-piperidin-4-il éster (5)

Se coloca hidróxido de paladio (20% sobre carbono, 1.5 g) en un matraz de fondo redondo bajo una atmósfera de argón y se cubre con metanol. Se agrega una solución de ácido 2 (3RS,4RS)-1-bencil-3-metil-piperidin-4-il éster (4) (15 g, 51.8 mmol) en 300 ml de metanol, seguido por una solución metanólica de HCl 1.3 M (62 ml, 78 mmol).

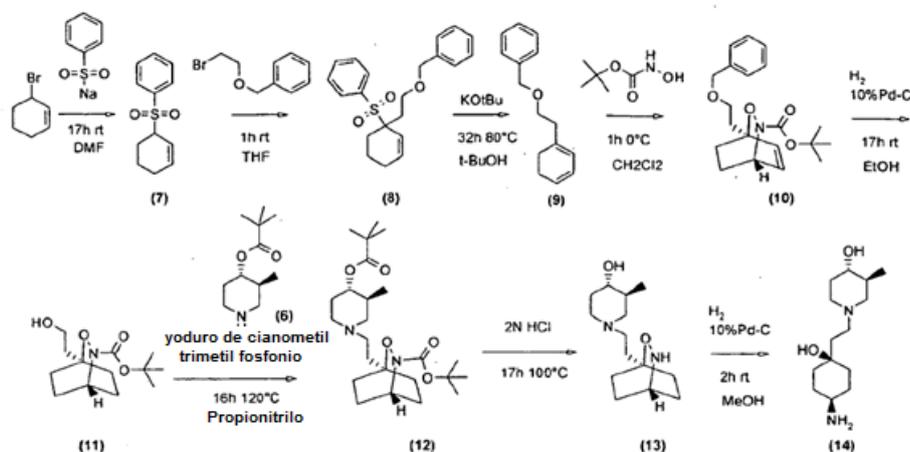
Luego la mezcla se hidrogena bajo presión normal durante 20 horas. La solución se filtra a través de celite y se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en dietil éter y se lava con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan bajo presión reducida.

MS (ESI): 200 [M+H]⁺, 1H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 4.32 (dt, 1H), 3.3 (br, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.45 (dt, 1H), 2.15 (dd, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.78 (d, 3H).

15 (4) Etapa D: ácido 2,2-Dimetil-propiónico (3S,4S)-3-metil-piperidin-4-il éster (-)-dibenzoiltartrato (6)

Ácido 2,2-Dimetil-propiónico (3RS,4RS)-3-metil-piperidin-4-il éster (5) (9.6 g, 48 mmol) se disuelve en 50 ml de acetato de etilo. Se agrega una solución de (-)-dibenzoiltartrato (8.6, 24 mmol) en acetato de etilo gota a gota. El precipitado se filtra y se lava con acetato de etilo frío para producir cristales incoloros.

Esquema de reacción 3:



Síntesis de (3S,4S)-1-[2-(cis-4-Amino-1-hidroxi-ciclohexil)-etil]-3-metil-piperidin-4-ol (14):

30 (1) Etapa A: (Ciclohex-2-enesulfonil)-benceno (7)

Se disuelve bromociclohexeno (35.9 ml, 310.5 mmol) en 1 l de DMF, se enfría hasta 0°C y después de la adición de sal de sodio de ácido benzenosulfónico (86.6 g, 527.8 mmol) la mezcla se agita durante 17 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla se evapora bajo alto vacío. El residuo se diluye con éter, se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexanos 1:9, 1 kg de sílica gel).

MS (ESI): 223.3 [M+H]⁺, 1H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.88 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.56 (dd, 2H), 6.1 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 1.4-2.0 (m, 6H).

35 (2) Etapa B: [2-(1-Benzenosulfonil-ciclohex-2-enil)-etioximetil]-benceno (8)

Se disuelve ciclohex-2-enosulfonil-benceno (7) (10 g, 45 mmol) en 450 ml de THF seco y se enfría hasta -20°C. Luego se agrega BuLi 1.6 M en hexano (30.9 ml, 49.5 mmol) y se agita durante 15 minutos. Después de la adición de bencil 2-bromoetiler (8.5 ml, 54 mmol) la mezcla se agita durante 1 hora a 0°C. Luego la mezcla se evapora

5 hasta sequedad. El residuo se trata con hielo/HCl 1M y se extrae dos veces con éter. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan bajo presión reducida. El producto se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ESI): 357.2 [M+H]⁺, 1H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.85 (d, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.25 - 7.35 (m, 5H), 6.15 (m, 1H), 5.65 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.5 - 3.8 (m, 3H), 1.4 - 2.3 (m, 7H).

10 (3) Etapa C: (2-Ciclohexa-1,3-dienil-etioximetil)-benceno (9)

Se disuelve [2-(1-Bencenosulfonil-ciclohex-2-enil)-etioximetil]-benceno (8) (16 g, 44.9 mmol) en el tert-butanol (450 ml) y después de la adición de tert-butóxido de potasio (11.1 g, 98.7 mmol) la mezcla se agita durante 32 horas a 80°C. Luego la mezcla se vierte sobre hielo y se extrae con pentano. Se separa la capa orgánica, se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. Se purifica el producto crudo por cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexanos (1:9), sílica gel).

15 MS (ESI): 215 [M+H]⁺, 1H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.2 - 7.4 (m, 5H), 5.84 (m, 1H), 5.65 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 2.32 (t, 2H), 2.0 - 2.3 (m, 4H).

(4) Etapa D: ácido (1S;4S)-1-(2-Benziloxi-etil)-2-oxa-3-aza-biciclo[2.2.2]oct-5-en-3-carboxílico tert-butil éster (10)

20 Se disuelve 2-Ciclohexa-1,3-dienil-etioximetil)-benceno (9) (6 g, 28 mmol) en 280 ml de cloruro de metileno seco y se enfría hasta 0°C. Después de la adición de tamices moleculares (6 g, UOP Tipo 4A) y N-BOC-hidroxilamina (5.6 g, 42 mmol) en pequeñas porciones, se agrega tetrapropilamonio (meta) peryodato (10.8 g, 28 mmol) lentamente en pequeñas porciones la mezcla fue agitada durante 1 hora. Luego la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se enfrió hasta -10°C. Se agregó lentamente solución 2M de Na₂S₂O₅ (exotérmica). La mezcla se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexanos (1:9), sílica gel).

25 MS (ESI): 346 [M+H]⁺, 1H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.3 (m, 5H), 6.53 (dd, 1H), 6.44 (dd, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.62 (m, 1H), 1.5 - 2.1 (m, 6H), 1.34 (s, 9H).

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

30 Se coloca 1 g de Pd-C en un matraz de fondo redondo bajo una atmósfera de argón y se cubre con etanol. Se agrega una solución de ácido (1S,4S)-1-(2-benziloxi-etil)-2-oxa-3-aza-biciclo[2.2.2]oct-5-en-3-carboxílico tert-butil éster (10) (2g, 5.8 mmol) en 58 ml de etanol y la mezcla se hidrogena a temperatura ambiente durante 6 horas. Luego la mezcla se filtra sobre celite y se evapora bajo presión reducida. El producto fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): 258 [M+H]⁺, 1H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 4.28 (t, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.49 (dt, 2H), 1.6 - 1.95 (m, 8H), 1.56 (t, 2H), 1.41 (s, 9H).

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

40 Se disuelve ácido (1 S,4S)-1-(2-Hidroxi-etil)-2-oxa-3-aza-biciclo[2.2.2]oct-5-en-3-carboxílico tert-butil éster (11) (620 mg, 2.41 mmol) en 24 ml de propionitrilo y después de la adición de amina 6 (480 mg, 2.41 mmol), yoduro de cianometiltrimetil-fosfonio (796 mg, 6 mmol) y diisopropil etil amina (2 ml, 12 mmol) la mezcla se agita durante 16 horas a 120°C. luego la mezcla se evapora bajo presión reducida. El residuo se diluye con acetato de etilo, se lava con solución de K₂CO₃ y NaCl al 10%, y se seca sobre Na₂SO₄. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexanos (9.5:0.5), sílica gel). MS (ESI): 258 [M+H]⁺, 1H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 4.25 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.5 - 2.0 (m, 15H), 1.42 (s, 9H), 1.14 (s, 9H), 0.82 (d, 3H).

(7) Etapa G: (3S,4S)-3-Metil-1-[2-(2-oxa-3-aza-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-etil]-piperidin-4-ol clorhidrato (13)

45 Ácido (1S, 4S)- 1- {2-[(3S, 4S)- 4-(2,2- Dimetil- propioniloxi)- 3-metil- piperidin- 1- il]-etil}- 2- oxa- 3- aza- biciclo [2.2.2]oct-5-en-3-carboxílico tert-butil éster (12) (880 mg, 2 mmol) se disuelve en 20 ml de agua y después de la adición de HCl acuoso concentrado (38%, 1.2 ml) la mezcla se agita durante 16 horas a 100°C. Luego la mezcla se evapora hasta sequedad. El residuo se trata tres veces con metanol y se evapora bajo presión reducida. El residuo se diluye con acetato de etilo, se extrae con K₂CO₃ 2M, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora bajo presión reducida. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): 255 [M+H]⁺, 1H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 12.18 (s, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.3 - 3.4 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.6 - 1.9 (m, 8H), 0.9 (d, 3H).

50 (8) Etapa H: (3S,4S)-1-[2-(4-Amino-1-hidroxi-ciclohexil)-etil]-3-metil-piperidin-4-ol (14)

55 Se coloca Pd-C al 10% (240 mg) en un matraz de fondo redondo bajo una atmósfera de argón y se cubre con metanol. Se agrega una solución de 3S,4S)-3-Metil-1-[2-(2-oxa-3-aza-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-etil]-piperidin-4-ol (13) (584 mg, 2.3 mmol) en 20 ml de metanol y la mezcla se hidrogena durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego la

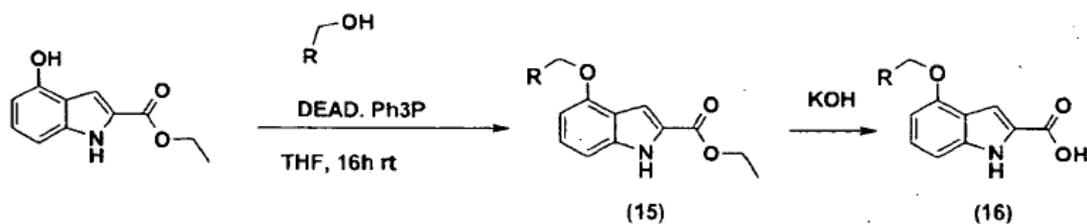
- 5 mezcla se filtra sobre celite y se evapora bajo presión reducida. El producto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS (ESI): 257 [M+H]⁺, 1H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 4.67 (br, 1H), 4.5 (d, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.52 (m, 6H), 1.42 (m, 3H), 1.32 (m, 4H), 1.3 (m, 2H), 0.86 (d, 3H).

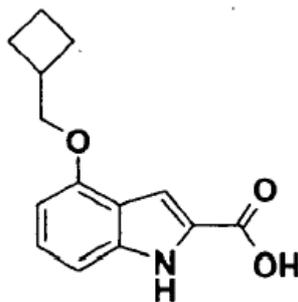
- 10 Síntesis de los bloques de construcción de alquiloxi indol

Los bloques de construcción de alquiloxi indol se preparan de acuerdo con el esquema de reacción delineado más abajo

Esquema de reacción 4:



- 15 Síntesis de ácido 4-Ciclobutilmetioxi-1H-indol-2-carboxílico (16a):



(1) Etapa A: ácido 4-Ciclobutilmetioxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster (15a)

- 20 Se agrega lentamente DEAD (2.1 ml, 13.65 mmol) a una solución de ácido 4-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster (2 g, 9.75 mmol), trifenilfosfina (3.58 g, 13.65 mmol) y ciclobutilmetanol (1.25 ml, 12.26 mmol) en 20 ml de THF, de tal manera que la temperatura permanezca siempre por debajo de 30°C. Se continúa la agitación durante 2 horas y luego se evapora el solvente. El residuo crudo se purifica por cromatografía (ciclohexano: EtOAc/95:5).

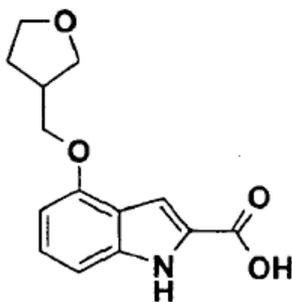
MS (ESI): 274.2 [M+H]⁺, 1H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.83 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.4 (q, 2H), 4.07 (d, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.95 (m, 4H), 1.42 (t, 3H).

(2) Etapa B: ácido 4-Ciclobutilmetioxi-1H-indol-2-carboxílico (16a)

- 25 El ácido 4-ciclobutilmetioxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster (15a) obtenido anteriormente se mezcla con una solución 2M de KOH en EtOH (16.9 ml, 33.8 mmol) y se agita durante 24 horas. Entonces se evapora el solvente y el residuo se somete a partición entre agua y DCM. La capa acuosa se acidifica con HCl y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y evaporan para dar un polvo blanco.

- 30 MS (ESI): 246.3 [M+H]⁺, 1H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 11.74 (br.s, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.05 (d, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.93 (m, 4H).

Síntesis de ácido 4-(Tetrahydro-furan-3-ilmetioxi)-1 H-indol-2-carboxílico (16b):

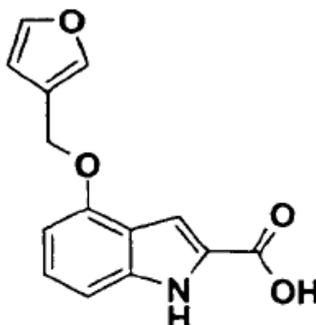


5

Ácido 4-(Tetrahidro-furan-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (16b) se sintetiza de forma análoga a 16a a partir de ácido 4-(tetrahidro-furan-3-il)metanol y 4-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster.

MS (ESI): 260.1 $[M+H]^+$, 1H-NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.76 (br s, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.52 (d, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.73 (m, 1H).

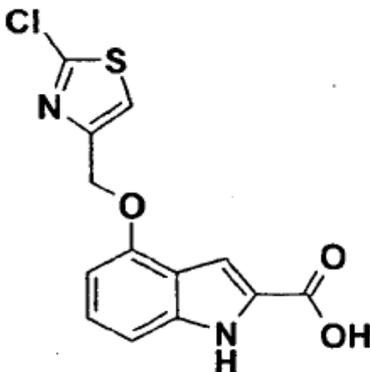
10 Síntesis de ácido 4-(furan-2-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (16c):



Ácido 4-(Furan-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (16c) se sintetiza de forma análoga a 16a a partir de furan-3-ilmetanol y 4-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster.

15 MS (ESI): 258.0 $[M+H]^+$, 1H-NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.79 (br s, 1H), 11.71 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.62 (m, 2H), 5.07 (s, 2H).

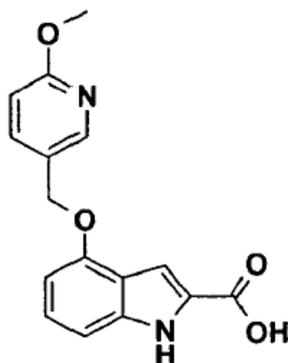
Síntesis de ácido 4-(2-Cloro-tiazol-4-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (16d):



Ácido 4-(2-Cloro-tiazol-4-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (16d) se sintetiza de forma análoga a 16a a partir de 4-(2-cloro-tiazol-4-il)metanol y 4-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster.

20 MS (ESI): 309, 311 $[M+H]^+$, 1H-NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.9 (s, 1H), 11.8 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 5.25 (s, 2H).

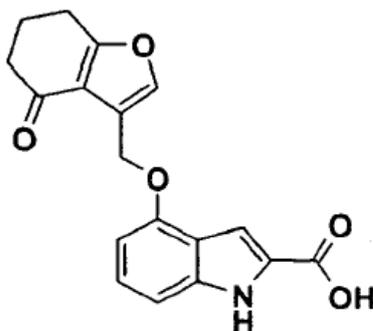
Síntesis de ácido 4-(6-Metioxi-piridin-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (16e):



5 Ácido 4-(6-Metioxi-piridin-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (16e) se sintetiza de forma análoga a 16a a partir de ácido 4-(6-metioxi-piridin-3-il)metanol y 4-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster.

1H-NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.78 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).

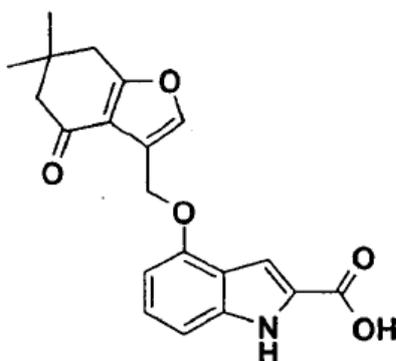
10 Síntesis de ácido 4-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (16f):



Ácido 4-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (16f) se sintetiza de forma análoga a 16a a partir de 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-ilmetanol y ácido 4-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster.

15 MS (ESI): 326 $[M+H]^+$, 1H-NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.78 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.3-3.9 (v br s, 1H), 2.91 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.11 (m, 2H).

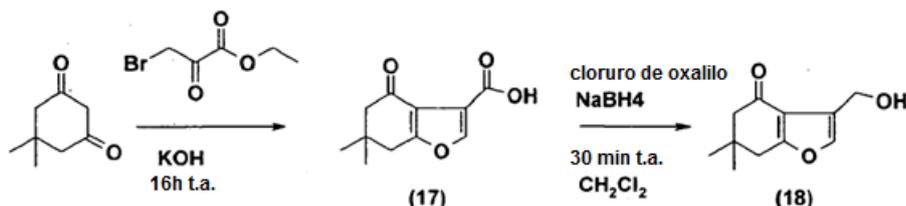
Síntesis de ácido 4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (16g):



20 Ácido 4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (16g) se sintetiza de forma análoga a 16a a partir de 4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-il)metanol 19 (para síntesis véase más abajo) y 4-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster.

MS (ESI): 353 $[M]^+$, 1H-NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.8 (br s, 1H), 11.7 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.2 (s, 2H), 2.8 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.06 (s, 6H).

5 Síntesis de 4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzofuran-3-ilmetanol) (19):



(1) Etapa A: ácido 6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzofuran-3-carboxílico (17)

10 Se disuelve 5.5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona en 15 ml de metanol y se enfría a 0°C. Se agrega gota a gota una solución de KOH (2 g, 35.7 mmol) en 15 ml de metanol. Se agrega una solución de ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico etil éster (4.7 ml, 37.5 mmol) en 15 ml de metanol. La mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente y luego se agita durante 16 horas. Luego se agregan 15 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 45%. Después 4 horas adicionales a temperatura ambiente, se agregan 25 ml de HCl concentrado. El metanol se evapora lentamente bajo presión reducida mientras que el producto precipita como cristales ligeros. El producto se filtra y se lava con agua.

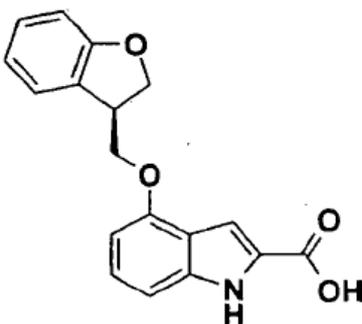
15 MS (ESI): 209.0 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.96 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.49 (s, 2H), 1.07 (s, 6H).

(2) Etapa B: 6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzofuran-3-ilmetanol (18)

20 Se disuelve ácido 6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzofuran-3-carboxílico (17) (1 g, 4.8 mmol) en 80 ml de diclorometano y después de la adición de 187 µl de DMF (2.4 mmol) la mezcla se enfría a 10-15°C. Se agrega gota a gota cloruro de oxalilo (619 µl, 7.2 mmol) y la mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se evapora bajo presión reducida, se disuelve en THF y se enfría a -55°C. Se agrega mediante una jeringa una solución de NaBH₄ (1.3 g, 34.1 mmol) en 10 ml de DMF. La suspensión blanca se deja en agitación durante 1.5 horas adicionales a -55°C. Se agregan 4 ml de ácido acético a esta temperatura y la mezcla se vierte sobre 150 ml de una solución acuosa al 5% de NaHCO₃. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera. El producto crudo se purifica mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexanos (4:6), sílica gel).

25 MS (ESI): 195.0 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.47 (s, 1H), 4.95 (t, 1H), 4.5 (d, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.32 (s, 2H), 1.06 (s, 6H).

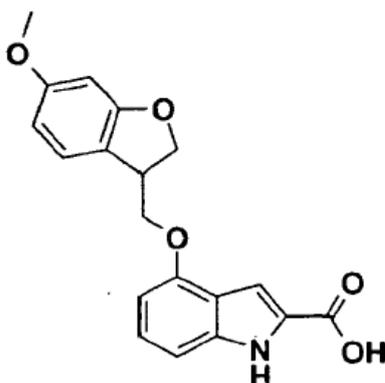
Síntesis de ácido 4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzofuran-3-ilmétioxi)-1H-indol-2-carboxílico (16h):



30 Ácido 4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzofuran-3-ilmétioxi)-1H-indol-2-carboxílico (16h) se sintetiza de forma análoga a 16a a partir de (R)-1-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-metanol y ácido 4-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster.

35 MS (ESI): 307.9 [M-H]⁻, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.44 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.3 (dd, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.02 (m, 1H).

Síntesis de ácido 4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,6,6,7-tetrahydro-benzofuran-3-ilmétioxi)-1H-indol-2-carboxílico (16i):

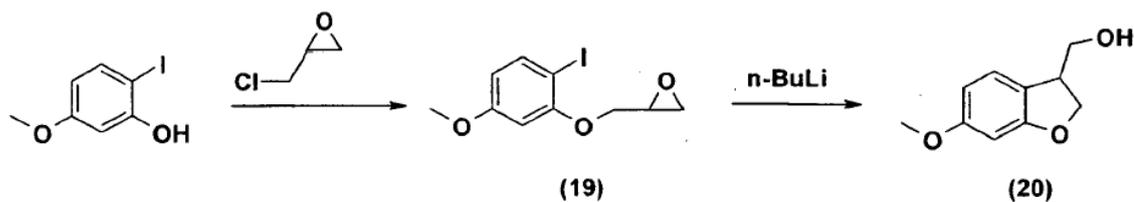


5

Ácido 4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (16i) se sintetiza de forma análoga a 16a a partir de (R,S)-(6-metioxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-metanol 20 (para síntesis véase más abajo) y ácido 4-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster. MS (ESI): 339.9 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.8 (br s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.45 (m, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.5 (dd, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.7 (s, 3H).

10

Síntesis de (R,S)-(6-metioxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-metanol (23):



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

15

Se disuelve 2-yodo-5-metoxil-fenol (2g, 8mmol) en 15 ml de DMF. Se agregan carbonato de cesio (3.9 g, 12 mmol) y 2-clorometil-oxirano (0.94 ml, 12 mmol) y la mezcla se agita durante 60 horas. La reacción se trata entonces con 10 ml de NaOH 2 N y se extrae con dietil éter. La capa etérea se lava con NaOH 1N, agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El aceite crudo se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS (ESI): 306.8 [M+H]⁺, 1H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.56 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 4.2 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 2.85 (m, 2H).

20

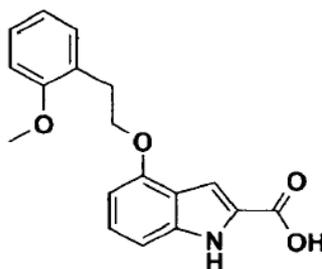
(2) Etapa B: (R,S)-1-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-metanol (20)

El oxirano crudo 19 anterior (2.4 g, 7.84 mmol) se disuelve en 50 ml de THF y se enfría a -78°C en un baño de hielo seco. A esta temperatura, se agrega n-BuLi (1.6 M en hexano, 4.9 ml, 7.84 mmol) gota a gota. La mezcla se agita entonces durante 1 hora y se deja calentar hasta 0°C. Después de una hidrólisis cuidadosa y extracción con EtOAc el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexanos (de 5:95 a 25:75), sílica gel).

25

MS (ESI): 180.9 [M+H]⁺, 1H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.1 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.67 (dd, 1H), 4.52 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.6 (m, 1H), 1.65 (br s, 1H).

Síntesis del ácido 4-[2-(2-metioxi-fenil)-etioxi]-1-H-indol-2-carboxílico (16j):

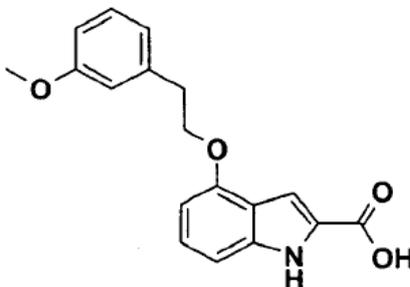


30

Ácido 4-[2-(2-Metioxi-fenil)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico (16j) se sintetiza de forma análoga a 16a a partir de 2-(2-metioxi-fenil)-etanol y ácido 4-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster.

- 5 MS (ESI): 312 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 10.75 (br, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.20 (ddd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.83 - 6.92 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.38 (dd, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.07 (t, 2H).

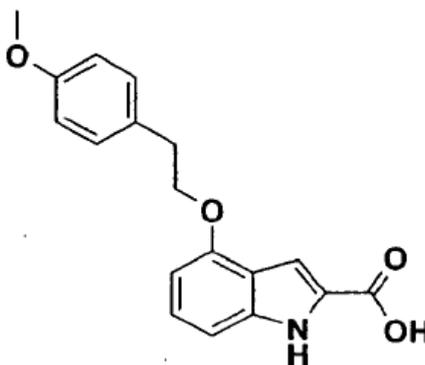
Síntesis de ácido 4-r2-(3-metioxi-fenil)-etioxil-1H-indol-2-carboxílico (16k):



- 10 Ácido 4-[2-(3-Metioxi-fenil)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico (16k) se sintetiza de forma análoga a 16a a partir de 2-(3-metioxi-fenil)-etanol y ácido 4-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster.

MS (ESI): 312 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.8 (br, 1H), 11.69 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.91 - 6.99 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.06 (t, 2H).

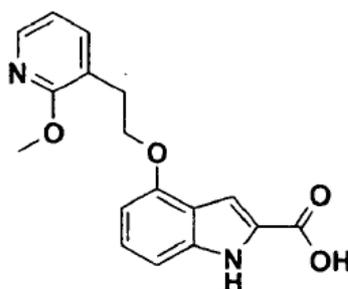
Síntesis de ácido 4-[2-(4-metioxi-fenil)-etioxil-1H-indol-2-carboxílico (161):



- 15 Ácido 4-[2-(4-Metioxi-fenil)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico (161) se sintetiza de forma análoga a 16a a partir de 2-(4-metioxi-fenil)-etanol y ácido 4-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster.

MS (ESI): 312 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.85 (br, 1H), 11.69 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.1 (dd, 1H), 6.96 - 6.95 (m, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.50 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.04 (t, 2H).

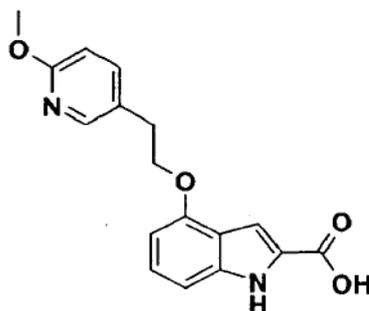
Síntesis de ácido 4-[2-(2-metioxi-piridin-3-il)-etioxil-1H-indol-2-carboxílico (16m):



- 20 Ácido 4-[2-(2-Metioxi-piridin-3-il)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico (16m) se sintetiza de forma análoga a 16a a partir de 4-[2-(2-metioxi-piridin-3-il)-etanol y ácido 4-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster.

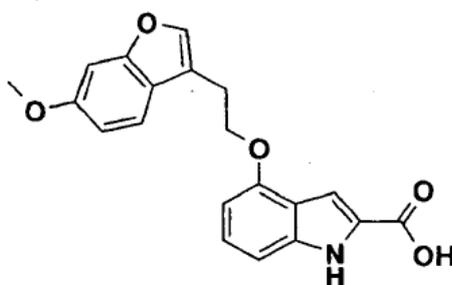
MS (ESI): 313.2 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.74 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.07 (t, 2H).

5 Síntesis de ácido 4-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico (16n):



Ácido 4-[2-(6-Metoxi-piridin-3-il)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico (16n) se sintetiza de forma análoga a 16a a partir de 4-[2-(6-metiooxy-piridin-3-il)-etanol y ácido 4-hidroxi-1 H-indol-2-carboxílico etil éster. MS (ESI): 313.0 [M+H]⁺.

Síntesis de ácido 4-[2-(6-metoxi-benzofuran-3-il)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico 16o):

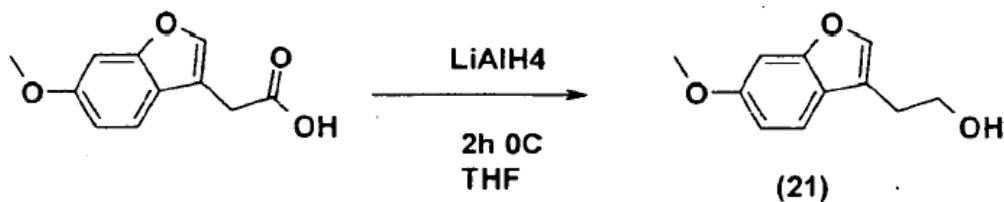


10

Ácido 4-[2-(6-metoxi-benzofuran-3-il)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico (16o) se sintetiza de forma análoga a 16a a partir de 4-[2-(6-metoxi-benzofuran-3-il)-etanol 21 (para síntesis véase más abajo) y ácido 4-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico etil éster.

15 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.7 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.16 (m, 2H).

Síntesis de 4-[2-(6-metoxi-benzofuran-3-il)-etanol (21):



20

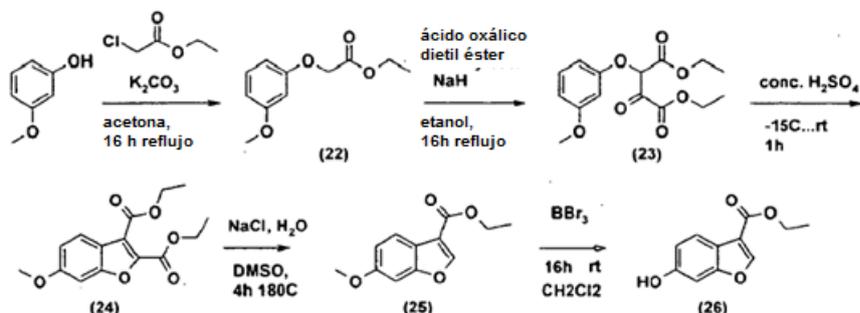
Se enfría una solución de ácido (6-metoxi-benzofuran-3-il)-acético (10.16 g, 49.3 mmol) en 500 ml de THF en un baño de hielo. A esta solución se agrega LAH (1M en THF, 49.3 ml, 49.3 mmol) y la agitación se continúa durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte entonces sobre HCL 1N enfriado con hielo y se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan y se evaporan. ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.43 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.91 (t, 2H), 1.6 (v br s, 1H).

Síntesis de los bloques de construcción de benzofurano

25

El bloque de construcción de benzofurano 26 se prepara de acuerdo con el esquema de reacción delineado más abajo.

5 Esquema de reacción 5:



Síntesis del ácido 6-hidroxi-benzofuran-3-carboxílico etil éster (26):

(1) Etapa A: ácido (3-Metioxi-fenoxi)-acético etil éster (22)

10 Se disuelve 3-metoxi-fenol (43.4 ml, 400 mmol) en acetona (800 ml) y después de la adición de éster etílico del ácido cloroacético (42.6 ml, 400 mmol) y K_2CO_3 (111 g, 800 mmol) la mezcla se somete a reflujo durante 22 horas. Después de enfriar hasta $0^\circ C$, la mezcla se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se diluye en acetato de etilo, se enfría a $0^\circ C$ y se lava con solución acuosa de $NaOH$. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo presión reducida.

15 MS (ESI): $211.54 [M+H]^+$, 1H-NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7.20 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.50 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.23 (t, 3H).

(2) Etapa B: ácido 2-(3-Metioxi-fenoxi)-3-oxo-succínico dietil éster (23)

20 Se cubre etóxido de sodio (32.5 g, 454 mmol) con 1 l de dietil éter seco. Se agrega dietil éster del ácido oxálico (55.2 ml, 416 mmol) gota a gota durante 20 minutos. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se calienta a reflujo. Se agrega una solución de ácido (3-metioxi-fenoxi)-acético etil éster (22) (79.5 g, 378 mmol) en 80 ml de dietil éter seco gota a gota durante 30 minutos y la mezcla se deja en reflujo durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre HCL 2M (400 ml/hielo) (400 g) y se extrae con dietil éter. Las capas orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y evaporan. MS (ESI): $310 [M]^+$, 1H-NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7.15 - 7.2 (m, 1H), 6.5 - 6.6 (m, 1H), 6.4 - 6.5 (m, 1H), 4.25 (m, 4H), 4.0 - 4.2 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.05 - 1.3 (m, 6H).

25 (3) Etapa C: ácido 6-Metioxi-benzofuran-2,3-dicarboxílico dietil éster (24)

30 Se disuelve ácido 2-(3-Metioxi-fenoxi)-3-oxo-succínico dietil éster (23) (32.5 g, 454 mmol) en 32 ml de ácido sulfúrico concentrado enfriado ($-15^\circ C$) y se agita durante 3 horas mientras la mezcla de reacción se calienta lentamente hasta temperatura ambiente. Luego la mezcla se vierte sobre 1 kg de hielo y se extrae con dietil éter. Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y evaporan. El producto crudo se purifica mediante cromatografía instantánea (sílica gel, acetato de etilo/hexanos 1:9).

MS (ESI): $293.67 [M+H]^+$, 1H-NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7.7 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.38 (q, 2H), 4.36 (q, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.34 (t, 3H), 1.32 (t, 3H).

(4) Etapa D: ácido 6-Metioxi-benzofuran-3-carboxílico etil éster (25)

35 Se disuelve ácido 6-Metioxi-benzofuran-2,3-dicarboxílico dietil éster (24) (27 g, 92 mmol) en 200 ml de DMSO y la mezcla se calienta a $170^\circ C$. Luego se agregan cloruro de sodio (10.7 g, 184 mmol) y agua (3.3 ml) y la mezcla se agita durante 2 horas a $160^\circ C$ (temperatura de la mezcla de reacción). Luego la mezcla se deja enfriar y se evapora a alto vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación dio un sólido color marrón, el cual se purifica adicionalmente mediante cromatografía instantánea (sílica gel, acetato de etilo/hexanos 3:7)

40 MS (ESI): $221 [M+H]^+$, 1H-NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 8.6 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 4.32 (q, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.34 (t, 3H).

(5) Etapa E: ácido 6-Hidroxi-benzofuran-3-carboxílico etil éster (26)

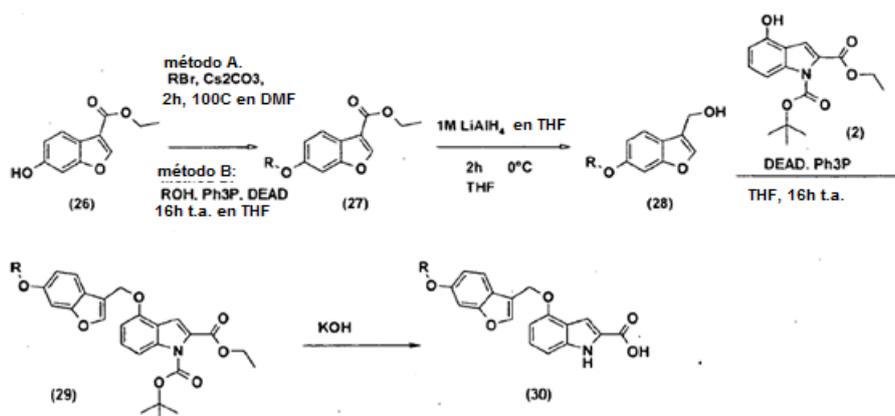
- 5 Se disuelve ácido 6-Metioxi-benzofuran-3-carboxílico etil éster (25) (9.3 g, 42 mmol) en 80 ml de diclorometano y se enfría a 0°C. Se agrega una solución 1M de BBr₃ en diclorometano (84.5 ml, 84.5 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vierte sobre agua con hielo y se neutraliza con hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y evapora bajo presión reducida.

10 MS (ESI): 205 [M-H]⁻, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.74 (br, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.31 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

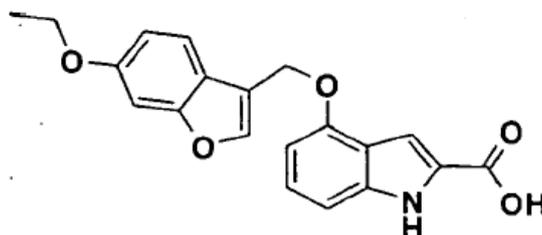
Síntesis de los bloques de construcción benzofuranil-metoxi indol

Los bloques de construcción alcoxi indol se preparan de acuerdo con el esquema de reacción delineado más abajo.

Esquema de reacción 6:



- 15 Síntesis de ácido 4-(6-Etioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (30a) (método A):



(1) Etapa A: ácido 6-Etioxi-benzofuran-3-carboxílico etil éster (27a)

- 20 Se disuelve ácido 6-Hidroxi-benzofuran-3-carboxílico etil éster (26) (8 g, 39 mmol) en 80 ml de DMF y después de la adición de bromoetano (5.8 ml, 78 mmol) y Cs₂CO₃ (15.2 g, 46.6 mmol) la mezcla se agita durante 2 horas a 100°C. Después de la evaporación de la mezcla a alto vacío, se disuelve el residuo en acetato de etilo, se lava con agua y con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo presión reducida. El sólido amarillo se utiliza en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS (ESI): 235 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.58 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.31 (q, 2H), 4.07 (q, 2H), 1.35 (t, 3H), 1.33 (t, 3H).

- 25 (2) Etapa B: (6-Etioxi-benzofuran-3-il)-metanol (28a)

- 30 Se diluye una solución de LiAlH₄ 1M en THF (47.6 ml 47.6 mmol) con 200 ml de THF y se enfría a 0°C. Se disuelve ácido 6-Etioxybenzofuran-3-carboxílico etil éster (27a) (5.6 g, 23.8 mmol) en 100ml de THF y se agrega gota a gota durante 30 minutos. Después de terminar la adición la mezcla se deja en agitación a 0°C durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se enfría a -15°C y se agrega 10 ml de una solución de NaOH 1M muy lentamente. Luego la mezcla se filtra sobre celite, se lava con THF y se evapora bajo presión reducida.

MS (ESI): 193 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.7 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 5.1 (br s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.05 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).

5 (3) Etapa C: ácido 4-(6-Etioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-indol-1,2-dicarboxílico 1-tert-butil éster 2-etil éster (29a)

Se disuelven ácido 4-Hidroxi-indol-1,2-dicarboxílico 1-tert-butil éster 2-etil éster (2) (5.2 g, 17.2 mmol), (6-etioxi-benzofuran-3-il)-metanol (28a) (3.3 g, 17.2 mmol) y trifenilfosfina (5.4 g, 20.6 mmol) en 30 ml de THF y se enfrían a 0°C. Luego se agrega gota a gota solución de azodicarboxilato de etilo a 40% en THF (9 ml, 20.6 mmol). Después de terminar la adición la mezcla se agita durante 16 horas (control por TLC) a temperatura ambiente. Luego la mezcla se evapora bajo presión reducida. El residuo se diluye con acetato de etilo, se lava con solución saturada de NaHCO₃ y NaCl, y se seca sobre Na₂SO₄. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexanos (1:9), sílica gel).

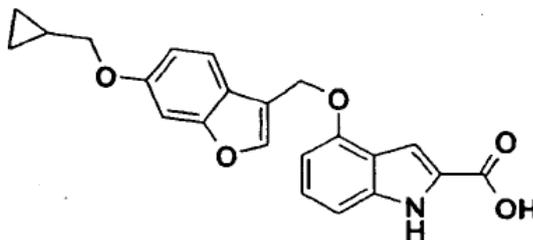
MS (ESI): 480 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.28 (q, 2H), 4.0 - 4.1 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.34 (t, 3H), 1.29 (t, 3H).

15 (4) Etapa D: ácido 4-(6-Etioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1 H-indol-2-carboxílico (30a)

Se disuelve ácido 4-(6-Etioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-indol-1,2-dicarboxílico 1-tert-butil éster 2-etil éster (29a) (7.5 g, 15.6 mmol) en 150 ml de una mezcla 1:1:1 de THF, etanol y agua. Y después de la adición de pellas de KOH (4.4 g, 78.2 mmol) la mezcla se agita durante 2 horas (control por TLC) a 85°C. Luego se elimina el solvente orgánico bajo presión reducida. El residuo se enfría a 0°C y se trata con HCl 2M. El producto crudo se filtra y se seca bajo alto vacío. El producto crudo se recristaliza desde acetato de etilo.

MS (ESI): 352 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.81 (br s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.05 (q, 2H), 1.34 (t, 3H).

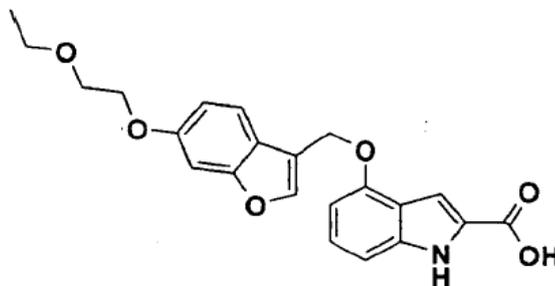
Síntesis de ácido 4-(6-ciclopropilmetioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (30b) (métodos A):



25 Ácido 4-(6-ciclopropilmetioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (30b) se sintetiza de forma análoga a 30a a partir de ácido 6-Hidroxi-benzofuran-3-carboxílico etil éster (26) y bromometil ciclopropano.

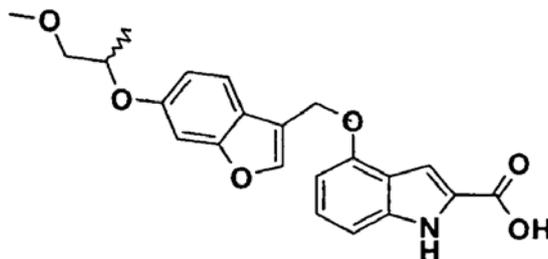
MS (ESI): 376 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.82 (br s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.85 (d, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.34 (m, 2H).

30 Síntesis de ácido 4-[6-(2-Etioxi-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico (30c) (método A):



35 Ácido 4-[6-(2-Etioxi-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico (30c) se sintetiza de forma análoga a 30a a partir de ácido 6-hidroxi-benzofuran-3-carboxílico etil éster (26) y 2-bromoetilo etil éter. MS (ESI): 394 [MH]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.82 (br s, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.12 (dd, 2H), 3.71 (dd, 2H), 3.50 (q, 2H), 1.13 (t, 3H).

- 5 Síntesis de ácido 4-[6-(2-Metioxi-1-metil-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico (30d) (método B):



(1) Etapa A: ácido 6-(2-Metioxi-1-metil-etioxi)-benzofuran-3-carboxílico etil éster (27d)

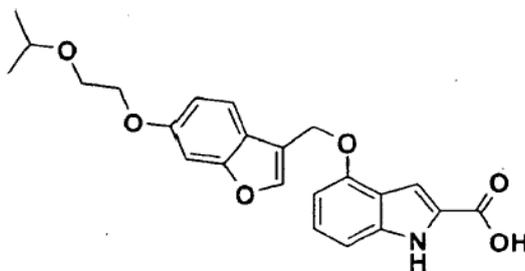
- 10 Se disuelve ácido 6-Hidroxi-benzofuran-3-carboxílico etil éster (26) (0.5g, 2.4mmol) en 24 ml de THF seco y después de la adición de 1-metoxi-2-propanol (262 mg, 2.9 mmol) y trifenilfosfina (763 mg, 2.9 mmol) la mezcla se enfría hasta 0°C. Luego se agrega una solución al 40% de azodicarboxilato de etilo en tolueno (1.3 ml, 2.9 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Subsecuentemente, la mezcla se evapora bajo presión reducida, y el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea (sílica gel, acetato de etilo/hexanos 1:9) para producir un aceite incoloro.

- 15 MS (ESI): 279 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.58 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.31 (q, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.28 (d, 3H), 1.33 (t, 3H), 1.23 (d, 3H).

Las etapas B a D se llevan a cabo de acuerdo con la síntesis de 30a.

Ácido 4-[6-(2-Metioxi-1-metil-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico (30d) MS (ESI): 396.64 [M+H]⁺.

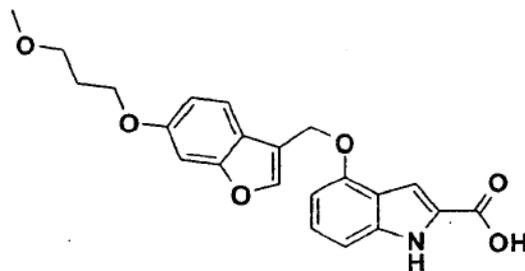
Síntesis de ácido 4-[6-(2-Isopropoxi-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico (30e) (método B):



- 20 Ácido 4-[6-(2-Isopropoxi-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico a (30e) se sintetiza de forma análoga a 30d a partir de ácido 6-hidroxi-benzofuran-3-carboxílico etil éster (26) y 2-isopropoxietanol.

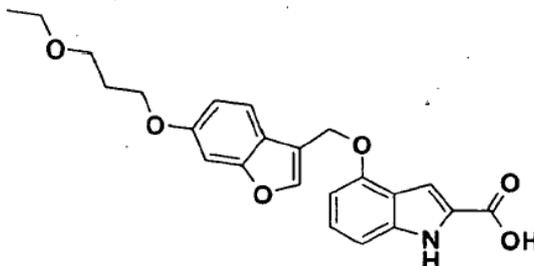
MS (ESI): 408 [M-H]⁻, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.8 (br s, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.1 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.63 (m, 1H), 1.11 (s, 6H).

- 25 Síntesis de ácido 4-[6-(3-Metioxi-propoxil)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico (30f) (método B):



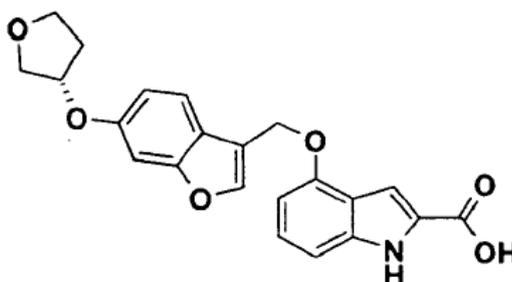
- 5 Ácido 4-[6-(3-Metioxi-propoxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico (30f) se sintetiza de forma análoga a 30d a partir de ácido 6-hidroxi-benzofuran-3-carboxílico etil éster (26) y 3-metioxi-1-propanol:

Síntesis de ácido 4-[6-(3-etioxi-propoxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico (30a) (método B):



- 10 Ácido 4-[6-(3-etioxi-propoxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico (30g) se sintetiza de forma análoga a 30d a partir de ácido 6-hidroxi-benzofuran-3-carboxílico etil éster (26) y 3-etioxi-1-propanol.

Síntesis de ácido 4-{6-[(S)-(tetrahydro-furan-3-il)oxil]-benzofuran-3-ilmetioxi}-1H-indol-2-carboxílico (30h) (método B):



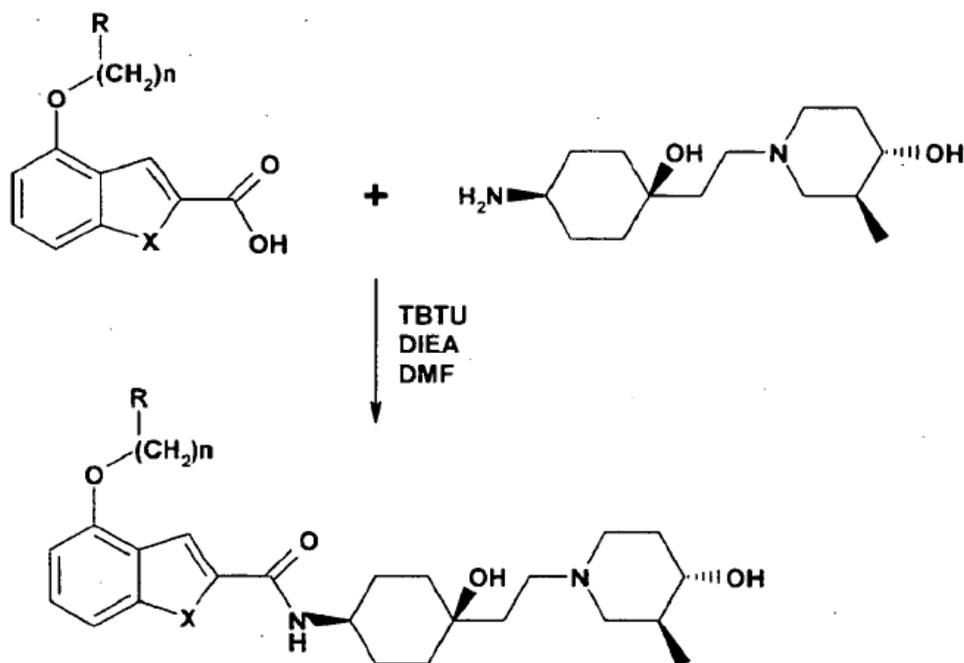
Ácido 4-{6-[(S)-(Tetrahydro-furan-3-il)oxil]-benzofuran-3-ilmetioxi}-1H-indol-2-carboxílico (30h) se sintetiza de forma análoga a 30d a partir de ácido 6-hidroxi-benzofuran-3-carboxílico etil éster (26) y (S)-(-)-3-hidroxitetrahydrofurano.

- 15 MS (ESI): 392 [M-H]⁻, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.79 (br s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.07 (m, 1H), 3.7 - 3.95 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

Síntesis de las indol-2-carboxamidas

- 20 Las indol-2-carboxamidas se preparan en general mediante un acoplamiento mediado por TBTU de ácidos indol-2-carboxílicos sustituidos apropiadamente con las aminas correspondientes en presencia de una base de Hünig (Esquema de Reacción 7).

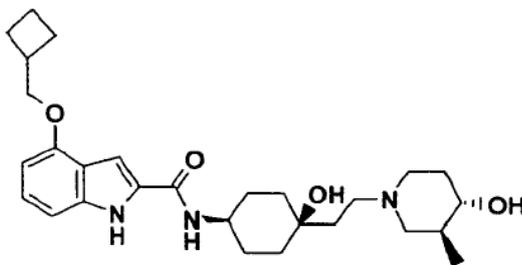
5 Esquema de reacción 7:



Abajo se da un ejemplo ilustrativo.

Ejemplo 1

10 Ácido 4-Ciclobutilmetoxi-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S, 4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida



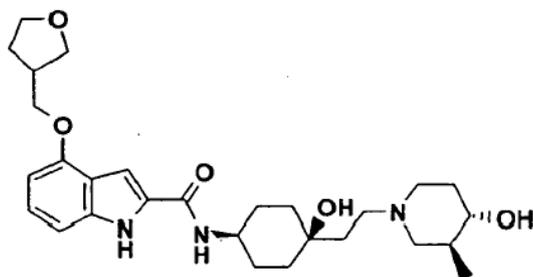
15 Una solución de ácido 4-ciclobutilmetoxi-1H-indol-2-carboxílico (16a) (140 mg, 0.383 mmol), (3S,4S)-1-[2-(4-amino-1-hidroxi-ciclohexil)-etil]-3-metil-piperidin-4-ol (14) (103 mg, 0.421 mmol) y DIEA (0.263 ml, 1.532 mmol) en 5 ml de DMF se trata con TBTU sólido (139 mg, 0.421 mmol). La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se evapora. El residuo crudo se disuelve en EtOAc y se extrae con HCl 1M. La capa acuosa se separa, su pH se ajusta a 14 y se extrae tres veces con DCM. Las capas orgánicas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. El producto crudo se purifica entonces por cromatografía sobre sílica gel utilizando metanol y TCM (saturado con amoniaco) desde 1:99 hasta 5:95.

20 La formación de los clorhidratos puede lograrse mediante el tratamiento de una solución de la base libre en DCM o acetona con HCl 2M en metanol a 0°C.

MS (ESI): 484 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.46 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.73 (m, 1H), 2.71-2.97 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.82-2.02 (m, 5H), 1.44-1.81 (m, 10H), 1.2-1.43 (m, 4H), 0.87 (d, 3H).

Ejemplo 2

25 Ácido 4-(Tetrahydro-furan-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

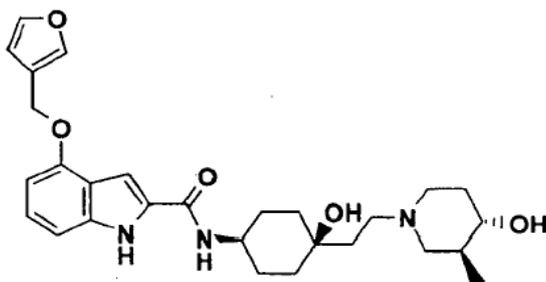


5 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-(tetrahydro-furan-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico 16b y amina 14.

10 MS (ESI): 500 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.42 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.93-4.08 (m, 2H), 3.57-3.88 (m, 5H), 2.64-2.96 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.67-1.8 (m, 4H), 1.45-1.66 (m, 7H), 1.24-1.42 (m, 4H), 0.87 (d, 3H).

Ejemplo 3

Ácido 4-(Furan-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

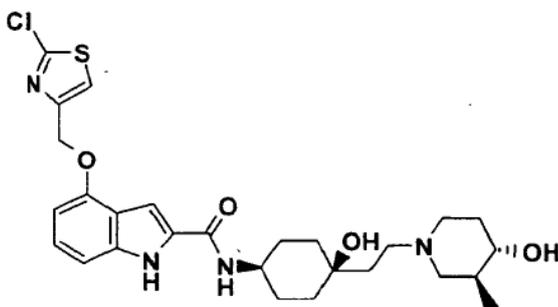


15 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-(furan-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico 16c y amina 14.

MS (ESI): 496 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.42 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.8 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.72-2.94 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.44-1.8 (m, 10H), 1.22-1.43 (m, 4H), 0.87 (d, 3H).

20 Ejemplo 4

Ácido 4-(2-Cloro-tiazol-4-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

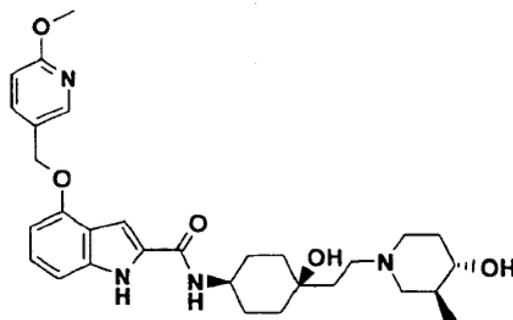


25 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-(2-cloro-tiazol-4-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico 16d y amina 14.

MS (ESI): 547 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.5 (s, 1H), 9.45 (br, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.2 (s, 1H), 5.05 (br, 1H), 4.37 (br, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.72-3.5 (m, 3H), 2.62 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.55-1.8 (m, 10H), 1.3-1.45 (m, 4H), 0.95 (d, 3H).

5 **Ejemplo 5**

Ácido 4-(6-Metioxi-piridin-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

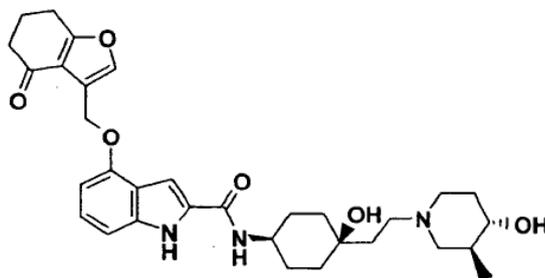


10 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-(6-metioxi-piridin-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico 16e y amina 14.

MS (ESI): 537 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.44 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 2.75-2.94 (m, 3H), 2.41 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.47-1.79 (m, 10H), 1.24-1.42 (m, 4H), 0.88 (d, 3H).

Ejemplo 6

15 Ácido 4-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

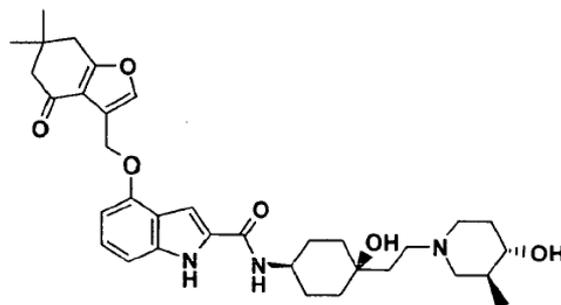


Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1 H-indol-2-carboxílico 16f y amina 14.

20 MS (ESI): 564 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.43 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.73-2.88 (m, 3H), 2.35-2.48 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.45-1.78 (m, 10H), 1.21-1.43 (m, 4H), 0.88 (d, 3H).

Ejemplo 7

25 Ácido 4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

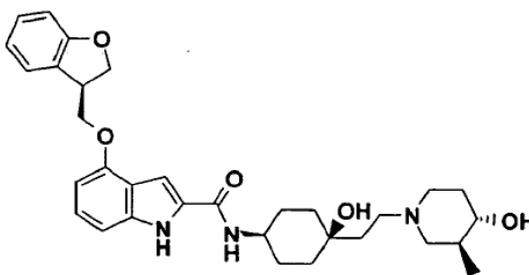


- 5 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-(6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico 16g y amina 14.

MS (ESI): 592 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.46 (s, 1H), 9.9 (br s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.0 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.2 (br, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.37 (br, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.3 - 3.5 (m, 4H), 3.0 - 3.2 (m, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.5 - 1.85 (m, 8H), 1.25 - 1.4 (m, 2H), 1.08 (s, 6H), 0.92 (d, 3H).

Ejemplo 8

Ácido 4-[(S)-1-(2,3-Dihidro-benzofuran-3-il)metioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

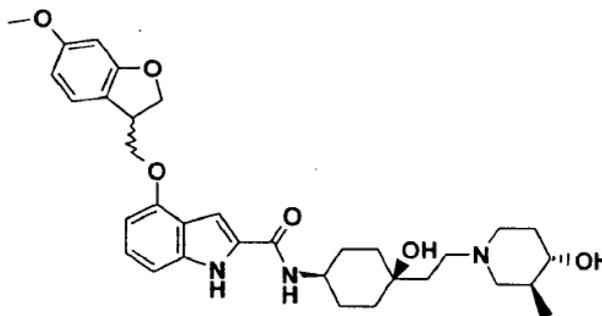


- 15 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-[(S)-1-(2,3-dihydrobenzofuran-3-il)metioxi]-1H-indol-2-carboxílico 16h y amina 14.

MS (ESI): 548 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.46 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.77-2.95 (m, 3H), 2.42 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.47-1.81 (m, 10H), 1.27-1.42 (m, 4H), 0.88 (d, 3H).

Ejemplo 9

Ácido 4-((R,S)-6-Metioxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S, 4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

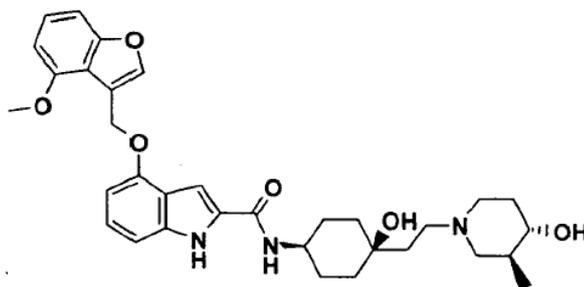


- 25 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-((R,S)-6-metioxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico 16i y amina 14.

MS (ESI): 578 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.46 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.43 (m, 2H), 4.85 (br s, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.54 (br s, 1H), 4.49 (dd, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.76-2.98 (m, 3H), 2.44 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.46-1.83 (m, 10H), 1.26-1.45 (m, 4H), 0.89 (d, 3H).

Ejemplo 10

Ácido 4-(4-Metioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

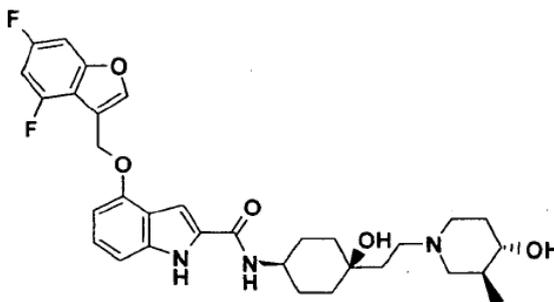


5 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-(4-metoxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (síntesis descrita en WO2005077932A2, compuesto 122) y amina 14.

10 MS (ESI): 576 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.43 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.52 (d, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 2.73-2.95 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.46-1.78 (m, 10H), 1.22-1.42 (m, 4H), 0.87 (d, 3H).

Ejemplo 11

Ácido 4-(4,6-Difluoro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

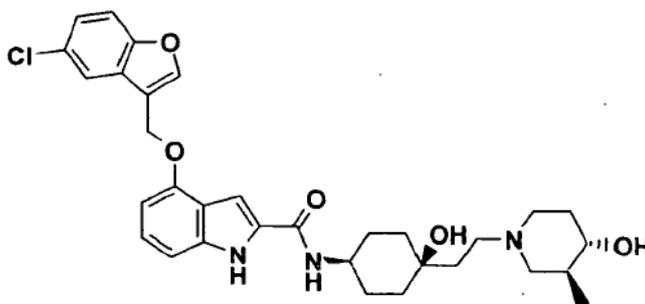


15 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-(4,6-difluoro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (síntesis descrita en WO2005077932A2, compuesto 115) y amina 14.

MS (ESI): 582 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.8 (m, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.7 (m, 1H), 2.72-2.95 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.45-1.79 (m, 10H), 1.22-1.43 (m, 4H), 0.87 (d, 3H).

20 Ejemplo 12

Ácido 4-(5-Cloro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida



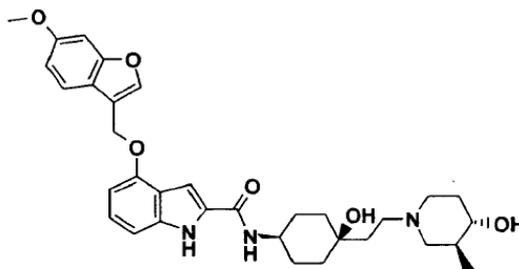
25 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-(5-cloro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (síntesis descrita en WO2005077932A2, compuesto 113) y amina 14.

MS (ESI): 581 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.49 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, [0198] 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.53 (d, 1H),

- 5 3.72 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.46-1.8 (m, 10H), 1.23-1.43 (m, 4H), 0.88 (d, 3H).

Ejemplo 13

Ácido 4-(6-Metioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

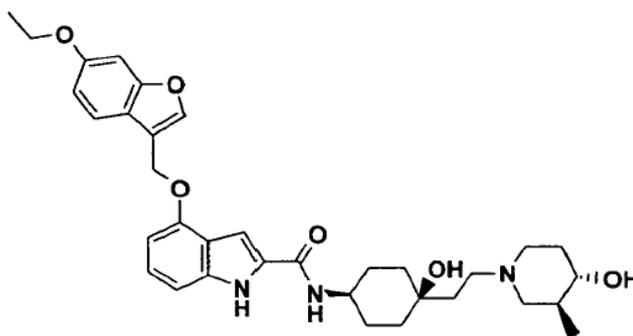


- 10 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-(6-metioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (síntesis descrita en WO2005077932A2, compuesto 120) y amina 14.

- 15 MS (ESI): 576 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.44 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.8 (br s, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 2.73-2.96 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.45-1.79 (m, 10H), 1.24-1.42 (m, 4H), 0.87 (d, 3H).

Ejemplo 14

Ácido 4-(6-Etioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

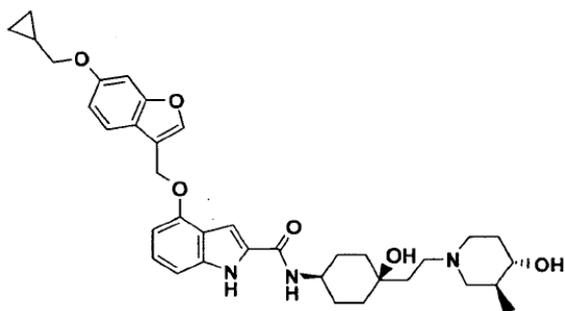


- 20 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-(6-etioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico 30a y amina 14.

- 25 MS (ESI): 590 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.45 (s, 1H), 9.3 (br, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.7 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.7-3.9 (m, 3H), 3.0-3.25 (m, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.5-1.8 (m, 12H), 1.35 (t, 3H), 0.94 (d, 3H).

Ejemplo 15

Ácido 4-(6-Ciclopropilmetioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida



5

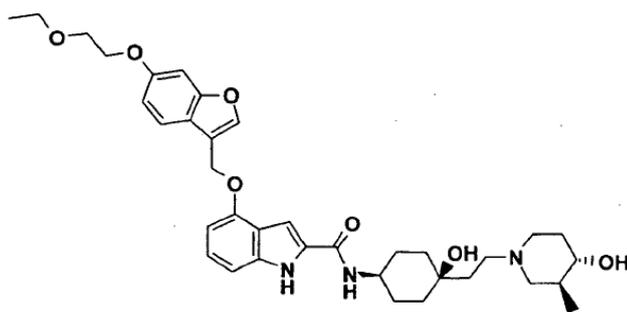
Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-(6-ciclopropilmetioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico 30b y amina 14.

MS (ESI): 616 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.45 (s, 1H), 9.7 (br, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.7 (s, 2H), 5.0 (br, 1H), 4.38 (br, 1H), 3.85 (d, 2H), 3.65-3.9 (m, 2H), 2.5-3.5 (m, 6H), 1.3-2.0 (m, 13H), 0.92 (d, 3H), 0.55-0.6 (m, 2H), 0.3-0.38 (m, 2H).

10

Ejemplo 16

Ácido 4-[6-(2-Etioxi-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida



15

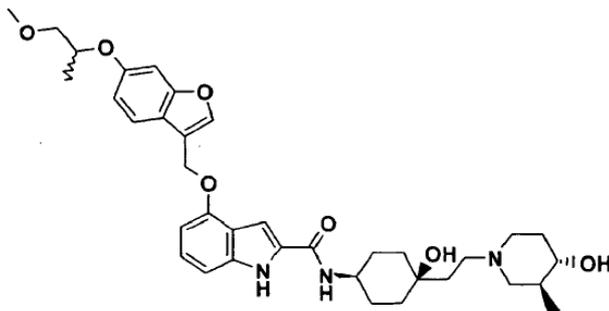
Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-[6-(2-etioxi-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico 30c y amina 14.

MS (ESI): 634 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.44 (s, 1H), 9.7 (br, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 5.0 (br, 1H), 4.38 (br, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.5 (q, 2H), 2.7-2.9 (m, 3H), 2.39 (m, 2H), 1.2-2.0 (m, 14H), 1.13 (t, 3H), 0.9 (d, 3H).

20

Ejemplo 17

Ácido 4-[6-((RS)-2-Metioxi-1-metil-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida



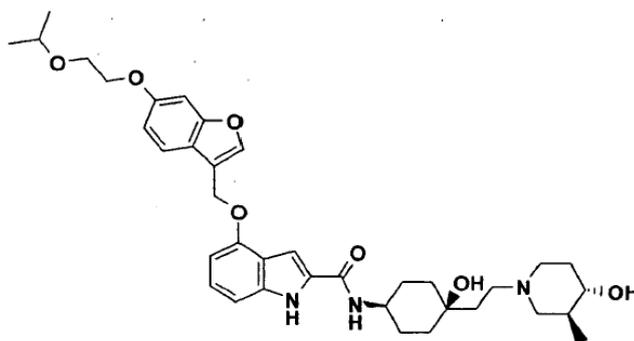
25

Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-[6-((RS)-2-Metioxi-1-metil-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico 30d y amina 14. MS (ESI): 634.4 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.45 (s, 1H), 9.53 (br, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H),

- 5 7.0 (d, 1H), 6.9 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 5.1 (br, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.4 (br, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.65-3.9 (m, 1H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 5H), 3.18 (m, 2H), 1.2-2.0 (m, 12H), 1.23 (d, 3H), 0.9 (d, 3H).

Ejemplo 18

Ácido 4-[6-(2-Isopropoxi-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

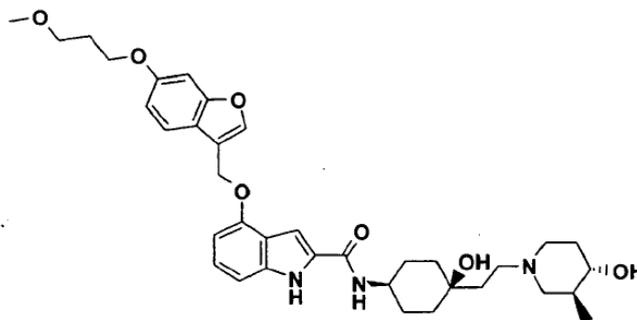


- 10 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-[6-(2-Isopropoxi-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico 30e y amina 14.

- 15 MS (ESI): 648.4 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.46 (s, 1H), 9.9 (br, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 5.02 (br d, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.7 (m, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.3-3.45 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.25-2.0 (m, 12H), 1.11 (d, 6H), 0.92 (d, 3H).

Ejemplo 19

Ácido 4-[6-(3-Metioxi-propoxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

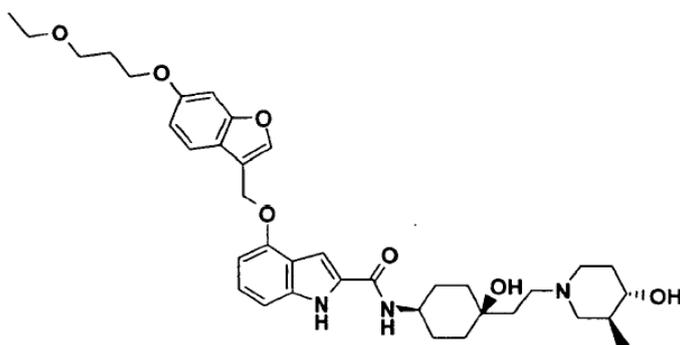


- 20 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-[6-(3-metioxi-propoxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico 30f y amina 14.

- 25 MS (ESI): 634 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.46 (s, 1H), 9.92 (br, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.2 (br, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 3.3-3.45 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 1.25-2.0 (m, 13H), 0.92 (d, 3H).

Ejemplo 20

Ácido 4-[6-(3-Etioxi-propoxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida



5

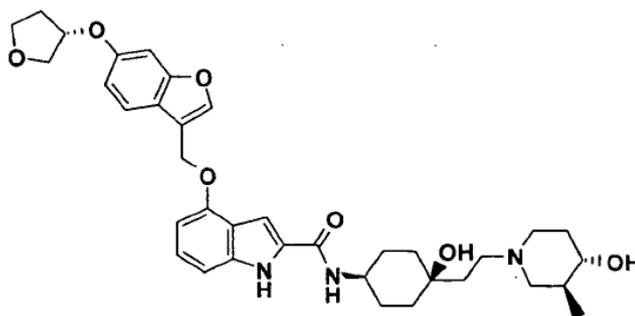
Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-[6-(3-etioxi-propoxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico 30g y amina 14.

MS (ESI): 648.5 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.47 (s, 1H), 10.1 (br, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.0-5.5 (br, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.35-3.45 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.25-2.0 (m, 14H), 1.10 (t, 3H), 0.92 (d, 3H).

10

Ejemplo 21

Ácido 4-{6-[(S)-(Tetrahydro-furan-3-il)oxi]-benzofuran-3-ilmetioxi}-1 H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida



15

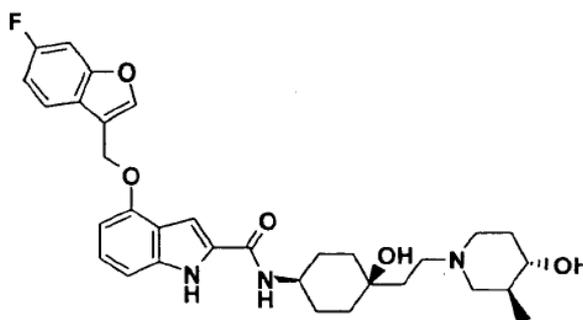
Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-{6-[(S)-(tetrahydro-furan-3-il)oxi]-benzofuran-3-ilmetioxi}-1H-indol-2-carboxílico 30h y amina 14.

MS (ESI): 632 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.45 (s, 1H), 9.8 (br, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.07 (m, 1H), 5.0 (br, 1H), 4.4 (br, 1H), 3.6-3.95 (m, 5H), 2.6-2.9 (m, 3H), 2.38 (t, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.2-2.0 (m, 14H), 0.86 (d, 3H).

20

Ejemplo 22

Ácido 4-(6-Fluoro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

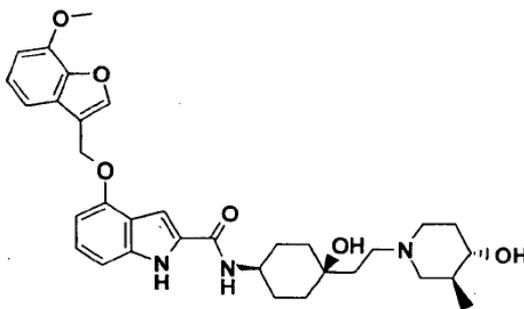


- 5 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-(6-fluoro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (síntesis descrita en WO2005077932A2, compuesto 106) y amina 14.

MS (ESI): 564 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.7 (m, 1H), 2.73-2.95 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.45-1.79 (m, 10H), 1.2-1.44 (m, 4H), 0.88 (d, 3H).

10 Ejemplo 23

Ácido 4-(7-Metioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

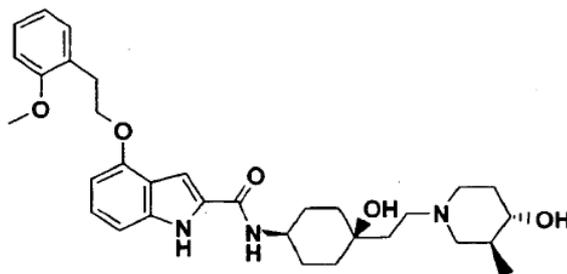


- 15 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-(7-metioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico (síntesis descrita en WO2005077932A2, compuesto 119) y amina 14.

MS (ESI): 576 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.46 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 7.05 - 7.1 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.99 (br, 1H), 4.3 (br, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 2.8 - 3.4 (m, 7H), 1.91 (m, 2H), 1.5 - 1.8 (m, 7H), 1.34 (m, 4H), 0.92 (d, 3H).

Ejemplo 24

- 20 Ácido 4-[2-(2-Metioxi-fenil)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

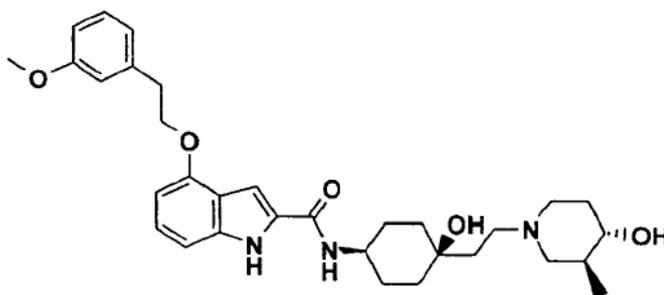


Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-[2-(2-metioxi-fenil)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico 16j y amina 14.

- 25 MS (ESI): 550 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.44 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.79 (d, 0.5H), 7.54 (d, 0.5H), 7.2-7.32 (m, 4H), 6.96-7.05 (m, 3H), 6.9 (t, 1H), 6.5 (d, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.1 (t, 2H), 2.93-3.06 (br m, 3H), 2.6-2.75 (br m, 2H), 1.41-1.87 (m, 11H), 1.14-1.4 (m, 3H), 0.91 (d, 3H).

Ejemplo 25

- 30 Ácido 4-[2-(3-Metioxi-fenil)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida



5

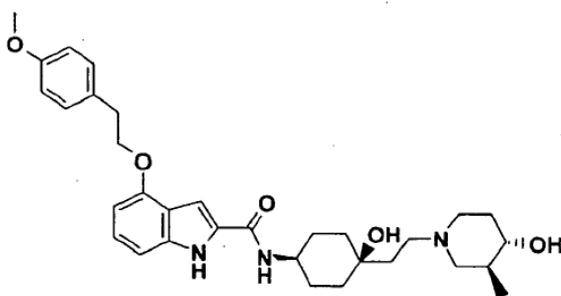
Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-[2-(3-metoxi-fenil)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico 16k y amina 14.

MS (ESI): 550 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.41 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.93-7.05 (m, 4H), 6.79 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.29 (t, 2H), 3.74 (s, 3H, y superposición m, 1H), 3.09 (t, 2H), 2.75-2.96 (m, 3H), 2.42 (t, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.47-1.81 (m, 10H), 1.21-1.45 (m, 4H), 0.88 (d, 3H).

10

Ejemplo 26

Ácido 4-[2-(4-Metioxi-fenil)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

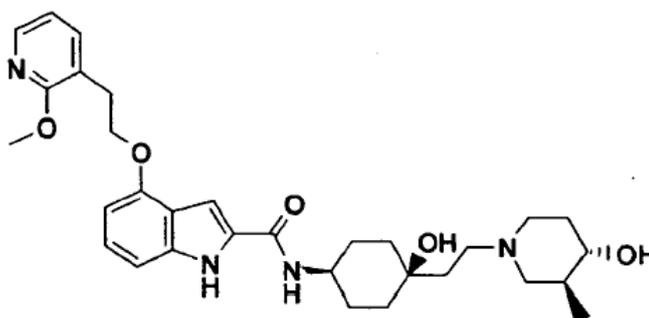


15 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-[2-(4-metioxi-fenil)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico 161 y amina 14.

MS (ESI): 550 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.42 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.72 (s, 3H, y superposición m, 1H), 3.05 (t, 2H), 2.76-2.96 (m, 3H), 2.42 (t, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.47-1.82 (m, 10H), 1.25-1.45 (m, 4H), 0.88 (d, 3H).

20 Ejemplo 27

Ácido 4-[2-(2-Metioxi-piridin-3-il)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

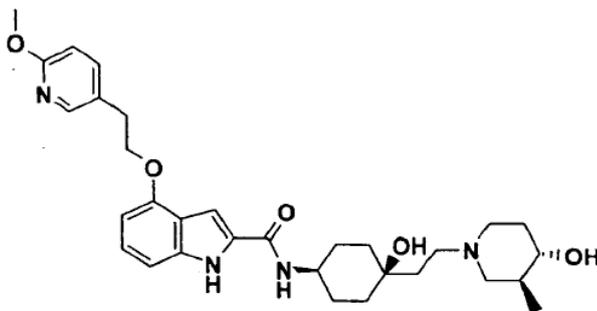


25 Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-[2-(2-metioxi-piridin-3-il)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico 16m y amina 14.

- 5 MS (ESI): 551 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.42 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 6.51 (d, 1H); 4.84 (br s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.08 (t, 2H), 2.75-2.95 (m, 3H), 2.42 (t, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.45-1.81 (m, 10H), 1.25-1.44 (m, 4H), 0.88 (d, 3H).

Ejemplo 28

- 10 Ácido 4-[2-(6-Metioxi-piridin-3-il)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

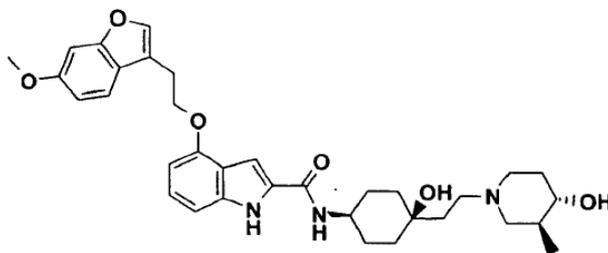


Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-[2-(6-metioxi-piridin-3-il)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico 16n y amina 14.

- 15 MS (ESI): 551 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.43 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.06 (t, 2H), 2.77-2.94 (m, 3H), 2.42 (t, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.46-1.81 (m, 10H), 1.24-1.43 (m, 4H), 0.88 (d, 3H).

Ejemplo 29

- 20 Ácido 4-[2-(6-Metioxi-benzofuran-3-il)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida



Este compuesto se sintetiza de forma análoga al ejemplo 1 a partir de ácido 4-[2-(6-metioxi-benzofuran-3-il)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico 16o y amina 14.

- 25 MS (ESI): 590 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.42 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.5 (d, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.34 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.15 (t, 2H), 2.74-2.93 (m, 3H), 2.41 (t, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.46-1.8 (m, 10H), 1.25-1.42 (m, 4H), 0.87 (d, 3H).

- 30 Los compuestos de la fórmula I en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, como antagonistas de CCR2 y CCR5 como se indica en las pruebas in vitro tal como se describe a continuación.

a) Prueba de enlazamiento a membrana de CCR2

- 35 Se utiliza la tecnología SPA (Prueba de Centelleo por Proximidad) para demostrar que los compuestos de prueba evitan que el MCP-1 se enlace a las membranas celulares expresando el receptor CCR2. Se cultivan células transfectadas CHO-dukX que expresan de forma estable el gen hCCR2b en medio MEM alfa a una confluencia de entre 70 y 80%. Después de descargar el medio, se agregan 30 ml de solución reguladora fisiológica enfiada con hielo que contiene EDTA 1 mM y las células se retiran de la placa utilizando un raspador. La suspensión celular se centrifuga a 800 g durante 10 minutos a 4°C y las pellas de célula se resuspenden en regulador. Se efectúa la lisis celular utilizando un instrumento politrón PTI300D a 28000 RPM por dos veces durante 30 segundos sobre hielo. Se

5 recolectan las membranas por centrifugación a 42000 g durante 20 minutos a 4°C y se someten a una segunda ronda de lisis (politrón, 28000 RPM, 2x30 segundos sobre hielo). Después de la centrifugación a 42000 g durante 20 minutos a 4°C las membranas se resuspenden en regulador a una concentración de proteína de 2 mg/ml y se almacenan a -80°C. Se preparan 10 soluciones de reserva milimolares de los compuestos de prueba en DMSO del 100%. Los compuestos de prueba se diluyen adicionalmente en regulador para producir las soluciones concentradas 10
10 4 veces para las pruebas que se ensayan en un rango de 10^{-10} hasta 10^{-5} M. La prueba SPA se lleva a cabo en un volumen final de 200 μ l por pozo en placas de 96 pozos. Los componentes se agregan por pozo en el siguiente orden:

50 μ l Regulador (+/- compuesto de prueba)

50 μ l Perlas de aglutínica-SPA de germen de trigo (1.25 mg/pozo) en regulador

15 50 μ l Suspensión de membrana CCR2B diluida con regulador hasta 0.04 mg/ml (2 μ g/pozol), alternativamente 50000 células por pozo

50 μ l [125 I] MCP-1 en regulador (concentración final 60 pM, 2.5 μ Ci/placa)

Después de la adición de todos los componentes la placas se sella y se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente con agitación constante. Después de la incubación la placa se centrifuga a 1000 RPM en una centrifuga sorval RC3B durante 4 minutos a temperatura ambiente se cuenta durante 3 minutos por pozo en un instrumento TOP COUNT (Packard). Los conteos corregidos por detención se utilizan para el análisis del enlazamiento de radioligandos. 20

Los compuestos de la fórmula I tienen un iC_{50} entre 0.002 y 10 μ M: de forma similar, se establecieron las pruebas de enlazamiento para los receptores CCR2 de rata, ratón y mono rhesus. Debido a la especificidad de las especies de los antagonistas de CCR2, los compuestos de la fórmula I tienen un iC_{50} entre 0.015 y 10 μ M sobre CCR2 de ratón y entre 0.020 y 10 μ M sobre CCR2 de rata. 25

b) Ensayo funcional de CCR2-quimiotaxis

Se utilizó un ensayo de quimiotaxis en micro-transpozo con monocitos de sangre periférica humana para perfilar los antagonistas de CCR2. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica humana a partir de recubrimientos de sangre de donantes por centrifugación de densidad en un gradiente Ficoll-Paque. Los PBMC recogidos de la interfase fueron lavados congelados a -80°C hasta su uso. Las pruebas de quimiotaxis fueron llevadas a cabo con placas de 96 pozos MultiScreen-MiC con filtros de policarbonato de poro de 5 μ M. Las suspensiones celulares y el MCP-1 (1 nM) se hicieron en RPMI 1640 con glutamax complementado con aminoácidos no esenciales al 1%, piruvato de sodio, penicilina/estreptomina, β -mercaptoetanol 50 μ M y albumina humana al 1%. Los PBMC congelados fueron descongelados, lavados y resuspendidos a 2×10^6 /ml. Para establecer el efecto inhibitor de los compuestos sobre la quimiotaxis mediada por CCR2, las células MCP-1 y los compuestos fueron preparados como soluciones concentradas dos veces, mezcladas y colocadas en la placa de filtro y en la placa receptora. Es importante anotar que los compuestos fueron prediluidos en DMSO a un exceso molar de 2000 veces de forma que la concentración final de DMSO fue de 0.05% en la prueba de quimiotaxis (esta concentración de DMSO demostró no tener efecto sobre la quimiotaxis). Para asegurar una concentración uniforme, los compuestos fueron agregados a los compartimientos superiores (células), así como a los compartimientos inferiores (quimioquinas). Después de migración durante 3 horas a 37°C en una incubadora, la placa de filtro fue retirada cuidadosamente de la placa receptora y descartada. Las células emigraron hacia la placa receptora fueron resuspendidas y transferidas a una placa de 96 pozos de fondo redondo, centrifugadas y resuspendidas en PBS 100 μ l que contenía FCS al 2% y NaN_3 al 0.1%. Las células de entradas (100 μ l) fueron procesadas de forma similar. Para el cálculo de la migración específica, se agregó un número fijo de perlas (10000) en 20 μ l de regulador y la suspensión fue analizada por citometría de flujo utilizando un FACScalibur equipado con un automuestreador MAS-1 y el software CellQuest con definiciones establecidas para PBMC y las perlas. Los monocitos fueron identificados con base en sus patrones de dispersión hacia adelante (FSC) y dispersión lateral (SSC). La quimiotaxis se expresa como el porcentaje de monocitos entrantes utilizando la siguiente fórmula: ((porcentaje en monocitos/porcentaje perlas)/(porcentaje de monocitos entrantes/porcentaje de perlas entrantes))*100. 30
35
40
45
50

c) Prueba de CCR5 funcional-quimiotaxis

Se utilizó una prueba de quimiotaxis de micro-transpozo con células pre-B de ratón L1.2 transfectadas con el CCR5 humano para perfilar los antagonistas de CCR5. Las células fueron cultivadas en RPMI 1640 con glutamax complementado con aminoácidos no esenciales al 1%, piruvato de sodio, penicilina/estreptomina, β -mercaptoetanol 50 μ M (denominado aquí como RPMI completo), y FCS al 10% inactivado por calor. Las células fueron mantenidas de forma rutinaria en cultivo a una densidad de menos de 1.5×10^6 células/ml. En el día anterior al experimento, las células fueron diluidas hasta una densidad de 0.2×10^6 células/ml. Las pruebas de quimiotaxis fueron llevadas a cabo con placas de 96 pozos MultiScreen-MiC con filtros de policarbonato de poro de 5 μ M. Las suspensiones celulares y las diluciones de MIP-1 α se hicieron en RPMI completo que contenía 1% de albumina humana. Se agregaron 100 μ l de 2×10^6 células/ml en los pozos de la placa de filtro y luego la placa de filtro fue 55
60

5 colocada suavemente en la placa receptora que contenía 150 µl de medio de control o una dilución dada de MIP-1α. Para establecer el efecto inhibitor de los compuestos sobre la quimiotaxis mediada por CCR5, las células, el MIP-1α y los compuestos fueron preparados como soluciones dos veces concentradas, mezclados y colocados en la placa de filtro y la placa receptora. Es importante anotar que los compuestos fueron prediluidos en DMSO en un exceso molar de 2000 veces de tal forma que la concentración final de DMSO era de 0.05% en la prueba de quimiotaxis.

10 Para asegurar una concentración uniforme, los compuestos fueron agregados a los compartimientos superiores (células) así como a los compartimientos inferiores (MIP-1α). Después de migración durante 4 horas a 37°C en una incubadora, la placa de filtro fue retirada cuidadosamente de la placa receptora y descartada. Las células que migraron en la placa receptora fueron resuspendidas y transferidas a una placa de 96 pozos de fondo redondo, centrifugadas y resuspendidas en 100 µl de PBS que contenía FCS al 2% y NaN₃ al 0.1%. Las células entrantes (100 µl) fueron procesadas de forma similar. Para el cálculo de la migración específica, se agregó un número específico de perlas (10000) en 20 µl de regulador FACS y la suspensión se analizó por citometría de flujo utilizando un FACScalibur equipado con un automuestreador MAS-1 y el Software CellQuest con definiciones establecidas para 300-19 células y perlas. La quimiotaxis se expresa como porcentaje de células entrantes utilizando la siguiente fórmula: ((porcentaje de células/porcentaje de perlas)/(porcentaje de células entrantes/porcentaje de perlas entrantes))*100.

d) Prueba de enlazamiento a membrana de CCR5

Se utilizó CCR5 humano para generar transfectantes estables en células CHOK1. Las membranas preparadas a partir de estos transfectantes CCR5 se utilizan en una prueba de enlazamiento de radioligando utilizando 125-I-MIP-1α como ligando y los compuestos de la fórmula I se prueban en cuanto a su actividad inhibitora. Los datos se reportan como IC₅₀, esto es la concentración de compuesto requerida para alcanzar el 50% de inhibición del enlazamiento de [¹²⁵I] MIP-1α. En esta prueba, los compuestos de la fórmula I tienen un IC₅₀ entre 0.004 y 10 µM.

En estas pruebas, los compuestos de la fórmula I tienen un IC₅₀ entre 0.0002 y 10 µM. Los datos concretos se proporcionan en las tablas incluidas.

Ejemplo	CCR2 IC50 [nM]	Ejemplo	CCR2 IC50 [nM]
1	12.0	16	0.8
6	24.3	17	0.8
7	13.8	18	0.2
8	10.8	19	0.7
10	1.5	20	0.9
11	2.3	21	1.6
12	0.2	22	7.4
13	2.7	23	12.5
15	0.4		

Ejemplo	CCR5 IC50 [nM]	Ejemplo	CCR5 IC50 [nM]
1	13.2	15	4.8
3	13.8	13	5.8
6	27.0	16	2.9
7	11.9	18	3.3
8	58.5	20	3.2
10	10.6	21	9.0
12	0.5	23	12.1

5 Los agentes de la invención son efectivos como antagonistas duales de CCR-2 y CCR-5. Así, los agentes de la invención son útiles para la profilaxis y tratamiento de enfermedades o condiciones medicas mediadas por CCR-2 y CCR-5. CCR-2 y CCR-5 juegan un papel importante en el tráfico de leucocitos, en particular en la migración de monocitos a sitios de inflamación y así los agentes de la invención pueden ser utilizados para inhibir la migración de monocitos, por ejemplo, en el tratamiento de condiciones inflamatorias, alergias y condiciones alérgicas,
 10 enfermedades autoinmunes, dolor crónico, rechazo a injertos, cáncer que involucra filtración de leucocitos, estenosis o restenosis, aterosclerosis, artritis reumatoide, osteoartritis y dolor crónico.

Las enfermedades o condiciones que pueden ser tratadas con los agentes de la invención incluyen: condiciones inflamatorias o alérgicas, incluyendo enfermedades alérgicas respiratorias tales como asma, rinitis alérgica, COPD, enfermedades de hipersensibilidad de los pulmones, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedad intersticial de los
 15 pulmones (ILD), (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o ILD asociada con enfermedades autoinmunes tales como RA, SLE, etc.); enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anafilaxis o respuestas por hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo a penicilinas o cefalosporinas) y alergias por picaduras de insectos; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa; espondiloartropatías, esclerodoma; soriasis y dermatosis inflamatoria tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto,
 20 urticaria; vasculitis.

Enfermedades autoinmunes, en particular enfermedades autoinmunes con una etiología que incluyen un componente inflamatorio tal como artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis crónica progrediente, artritis
 25 sorriática y artritis deformans) y enfermedades reumáticas, incluyendo condiciones inflamatorias y enfermedades reumáticas que involucran pérdida de hueso, dolor inflamatorio, hipersensibilidad (incluyendo tanto hipersensibilidad de las vías respiratorias como hipersensibilidad dérmica) y alergias. Enfermedades autoinmunes específicas para los cuales los anticuerpos de la invención pueden emplearse incluyen trastornos hematológicos autoinmunes (incluyendo, por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplástica, anemia de glóbulos rojos pura y trombocitopenia idiopática), lupus sistémico eritematoso, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia gravis, soriasis, síndrome de Steven-Johnson, enfermedad celiaca idiopática,
 30 enfermedad intestinal inflamatoria autoinmune (incluyendo, por ejemplo, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y síndrome de intestino irritable), tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil (diabetes melitus tipo 1), uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis sicca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo);
 35

Rechazo de injertos (por ejemplo, en trasplantes incluyendo trasplantes de corazón, pulmones, combinados de corazón-pulmones, hígado, riñones, pancreáticos, de piel o de cornea) incluyendo rechazo de aloinjertos o rechazo de xenoinjertos o enfermedad injerto-versus-huésped, y arteriosclerosis asociada con trasplante de órganos;

Aterosclerosis;

40 Cáncer con infiltración de leucocitos de la piel u órganos;

Cáncer de mama;

Estenosis o restenosis de la vasculatura, particularmente de las arterias, por ejemplo, de la arteria coronaria, incluyendo estenosis o restenosis resultante de intervención vascular, así como hiperplasia neointima;

Apoplejía;

45 Y otras enfermedades o condiciones que involucran respuestas inflamatorias que incluyen lesiones por reperfusión, enfermedades malignas hematológicas, toxicidad inducida por citoquinas (por ejemplo, choque séptico o choque endotóxico), polimiositis, dermatomiositis, y enfermedades granulomatosas incluyendo sarcoidosis; enfermedades infecciosas, incluyendo VIH y SIDA.

El término "tratamiento" tal como se utiliza aquí se debe entender como la inclusión tanto de los modos terapéutico como profiláctico de la terapia por ejemplo, en relación con el tratamiento de neoplasia, la terapia para prevenir la
 50 aparición de neoplasia clínica o preclínicamente evidente, o la prevención de la iniciación de células malignas o en la detención o reversión del progreso de células premalignas a malignas, así como la prevención e inhibición del crecimiento por neoplasia o metástasis. En este contexto, la presente invención debe entenderse, en particular, como que abarca el uso de los compuestos de la presente invención para inhibir o evitar el desarrollo de cáncer de piel, por ejemplo, carcinoma celular escamoso o basal como consecuencia de la exposición a la luz UV, por ejemplo,
 55 resultante de una exposición crónica a el sol.

Los Agentes de la Invención son particularmente útiles para tratar enfermedades del metabolismo óseo y de los cartílagos incluyendo osteoartritis, osteoporosis y otras artritis inflamatorias, por ejemplo, artritis reumatoide, y pérdida ósea en general, incluyendo pérdida ósea relacionada con la edad, y en particular enfermedad periodontal.

5 Los Agentes de la Invención también pueden utilizarse en aplicaciones oculares que incluyen el tratamiento de trastornos oculares, en particular de trastornos inflamatorios oculares, de dolor ocular incluyendo dolor asociado con cirugía ocular tal como PRK o cirugía de cataratas, de alergia ocular, de fotofobia de diversas etiologías, depresión intraocular elevada (en glaucoma) inhibiendo la producción de la proteína de respuesta glucocorticoide (TIGR) inducible por el enmallado trabecular, y de la enfermedad de ojo seco.

10 Para las indicaciones anteriores, la dosificación apropiada variará desde luego dependiendo de, por ejemplo, el agente particular de la invención que se va a emplear, el sujeto que va ser tratado, el modo de administración y la naturaleza y seguridad de la condición que está siendo tratada. Sin embargo, en uso profiláctico, se indica que los resultados satisfactorios se obtienen generalmente en dosificaciones que van desde aproximadamente 0.05 mg hasta aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal, más usualmente desde aproximadamente 0. mg hasta aproximadamente 5 mg por kilogramo de peso corporal. La frecuencia de la dosificación para uso profiláctico estará normalmente en el rango desde aproximadamente una vez por semana hasta aproximadamente una vez cada tres meses, más usualmente en el rango desde aproximadamente una vez cada dos semanas hasta aproximadamente una vez cada diez semanas, por ejemplo, una vez cada cuatro u ocho semanas. El agente de la invención se administra convenientemente por vía parenteral, intravenosa, por ejemplo en la vena antecubital u otra vena periférica, por vía intramuscular o subcutánea, por ejemplo, un tratamiento profiláctico comprende típicamente la administración del agente de la invención una vez al mes hasta una vez cada dos o tres meses, o menos frecuentemente.

25 Los Agentes de la Invención pueden administrarse en combinación con otros agentes activos. Agentes activos adecuados incluyen antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato) y agentes anti-TNF (por ejemplo, Remicade® (infiximab) Embrel® (Etanercept), Humira® (adalimumab)), agentes anti-IL-1 (por ejemplo pralnacasan, ACZ885), inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa reversa, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la fusión y otros agentes antirretrovirales. Los agentes activos o los agentes pueden administrarse simultáneamente, separadamente o de forma secuencial con el agente de la invención.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden manufacturarse de una manera convencional. Una composición de acuerdo con la invención se proporciona preferiblemente en forma liofilizada. Para una administración inmediata se disuelve en un vehículo acuoso adecuado, por ejemplo agua estéril para inyección o solución salina fisiológica estéril regulada. Si se considera deseable hacer una solución de volumen mayor para administración por infusión en vez de una inyección por bolus, es ventajoso incorporar albumina de suero humana o la propia sangre del paciente heparinizada en la solución salina en el momento de la formulación. La presencia de un exceso de tal proteína fisiológicamente inerte evita la pérdida de anticuerpos por adsorción sobre las paredes del contenedor y las tuberías utilizadas para la infusión de la solución. Si se utiliza albumina, una concentración adecuada va de 0.5 a 4.5% en peso de la solución salina.

40 Los Agentes de la Invención pueden administrarse por cualquier ruta convencional, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en la forma de soluciones para beber, tabletas o cápsulas o por vía parenteral, por ejemplo, en la forma de soluciones o suspensiones inyectables. Normalmente se prefieren formas de dosificación oral para administración sistémica, aunque para algunas indicaciones los agentes de la invención también pueden administrarse por vía tópica o dérmica, por ejemplo en la forma de una crema o gel dérmicos o similares preparaciones, o para los propósitos de aplicación en el ojo, en la forma de una crema o gel ocular o preparación para gotas para ojos; o puede administrarse por inhalación, por ejemplo, para el tratamiento de asma. Las formas de dosificación unitarias adecuadas para administración oral comprenden por ejemplo, de 25 a 250 mg de agente de la invención por unidad de dosificación.

50 Los Agentes de la Invención tienen típicamente un perfil farmacocinético favorable, esto es, tal como un sobretiempo de eliminación relativamente rápido. Una eliminación más rápida indica típicamente una tolerancia mejorada o está asociada típicamente con menores efectos secundarios. Tal cosa puede establecerse determinando por ejemplo la ocupación del receptor CCR2 con el tiempo.

La prueba de ocupación del receptor puede llevarse a cabo en placas de 96 pozos. Se incuban 45 microlitros de muestra de sangre recién obtenida con 5 microlitros de una solución de MCP-1 (las concentraciones para establecer una curva de enlazamiento). La concentración de dicha solución de MCP-1 va de 0.01 a 100 nanomolar debido a lo cual las diluciones se hacen en RPMI1640 con glutamax complementado con aminoácidos no esenciales al 1%, piruvato de sodio, penicilina/estreptomina, 50 microlitros de beta-mercaptoetanol y albumina humana al 1%.

Dicha incubación se lleva a cabo durante 30 minutos a 37°C y se detiene mediante la adición de 180 microlitros de solución de lisis BD FACS seguida por centrifugación. Dicha adición para lisis y centrifugación se repite una vez y las células restantes se lavan entonces con regulador de FACS enfriado con hielo (FBS que contiene FCS al 2% y NaN₃ al 0.1%). Mediante esto, las células se tiñen con anticuerpos para el análisis por FACS.

60 Las células se tiñen ahora de forma triple con anti-CD14 conjugado con FITC, anti-HLA-DR conjugado con PE y anti-CCR2 conjugado con APC. Los anticuerpos se diluyen en regulador DFACS, se complementan con IgG humano 3 mg/ml y la tinción se lleva a cabo en un total de 25 microlitros durante 30 minutos sobre hielo. Las células teñidas se lavan dos veces con regulador de FACS frío y luego se analizan por citometría de flujo utilizando un FACScalibur y

5 software CellQuest. La expresión de CCR2 sobre monocitos positivos para CD-14 y HLA-DR se determina y expresa como intensidad de fluorescencia media (MFI). La expresión CCR2 relativa se expresa como porcentaje de la tinción de control.

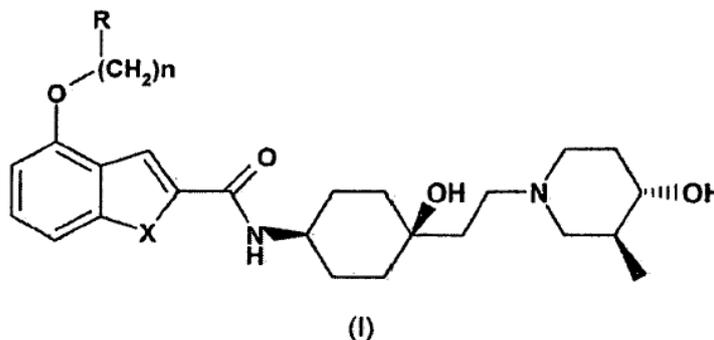
Para los compuestos de la presente invención los datos incluidos muestran un bloqueo significativamente reducido del receptor después de 24 horas en comparación con los compuestos del estado de la técnica.

Ejemplo No	Dosis (mg/kg)	Bloqueo de receptor después de 2 horas en %	Bloqueo de receptor después de 24 horas en %
WO05/077932 (ejemplo 42)	10	100	97.2
WO05/077932 (ejemplo 86)	10	93.2	92.9
WO05/077932 (ejemplo 98)	10	92.5	88.3
Presente invención (ejemplo 15)	10	103.2	42.6
Presente invención (ejemplo 16)	10	78.1	21.6
Presente invención (ejemplo 18)	10	88.2	43.5

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Donde:

10 X es CH₂ o NH;

n es 1 o 2;

R se selecciona de C3-C18 cicloalquilo, C3-C18 heterocicloalquilo, C3-C18 heteroarilo, C3-C18 arilo;

R tiene opcionalmente fusionado un grupo B que se selecciona de C3-C8 cicloalquilo, C3-C8 heterocicloalquilo, C3-C8 arilo y C3-C8 heteroarilo;

15 and R y B son cada uno independientemente no sustituidos o sustituidos por R1 el cual define uno o más grupos independientemente que se seleccionan de halo, C1-C7 alcoxi, oxo, C1-C7 alquilo, C1-C7 alcoxi-C1-C7 alcoxi, C2-C7 alqueno, C2-C7 alquenilo, C2-C7 alquenilo, amino, aminocarbonilo, carbamoilo,

20 mono- o di-C1-C7 alquilamino, hidroxilo, ciano, mercapto, C₁-C₇ alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfonilo; R1 estando en sí mismo no sustituido o sustituido por uno o más grupos que se seleccionan de halo, hidroxilo, ciano, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, C2-C7 alqueno, C2-C7 alquenilo, C2-C7 alquenilo, amino, aminocarbonilo, carbamoilo, mono o di-C1-C7 alquilamino, hidroxilo, ciano, mercapto, C1-C7 alcoxicarbonilo, arilo, heteroarilo, carboxi.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde X es NH.

25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 donde R es heteroarilo C3-C18 y R y B son cada uno independientemente sustituidos o no sustituidos por R1 como se define en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde R es benzofuranilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la reivindicaciones precedentes seleccionado de:

Ácido 4-Ciclobutilmetioxi-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S, 4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

30 Ácido 4-(Tetrahydro-furan-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

Ácido 4-(Furan-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S, 4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

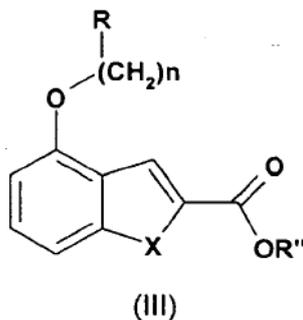
35 Ácido 4-(2-Cloro-tiazol-4-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

Ácido 4-(6-Metioxi-piridin-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metilpiperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

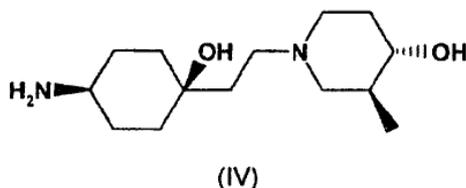
Ácido 4-(4-Oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida

- 5 Ácido 4-(6,6-Dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- Ácido 4-[(S)-1-(2,3-Dihidro-benzofuran-3-il)metioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 10 Ácido 4-((R,S)-6-Metioxi-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- Ácido 4-(4-Metioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- Ácido 4-(4,6-Difluoro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 15 Ácido 4-(5-Cloro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- Ácido 4-(6-Metioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 20 Ácido 4-(6-Etioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- Ácido 4-(6-Ciclopropilmetioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- Ácido 4-[6-(2-Etioxi-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 25 Ácido 4-[6-((RS)-2-Metioxi-1-metil-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- Ácido 4-[6-(2-Isopropoxi-etioxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 30 Ácido 4-[6-(3-Metioxi-propoxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- Ácido 4-[6-(3-Etioxi-propoxi)-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- Ácido 4-[6-[(S)-(Tetrahidro-furan-3-il)oxi]-benzofuran-3-ilmetioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 35 Ácido 4-(6-Fluoro-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- Ácido 4-(7-Metioxi-benzofuran-3-ilmetioxi)-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 40 Ácido 4-[2-(2-Metioxi-fenil)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- Ácido 4-[2-(3-Metioxi-fenil)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- Ácido 4-[2-(4-Metioxi-fenil)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 45 Ácido 4-[2-(2-Metioxi-piridin-3-il)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- Ácido 4-[2-(6-Metioxi-piridin-3-il)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida
- 50 Ácido 4-[2-(6-Metioxi-benzofuran-3-il)-etioxi]-1H-indol-2-carboxílico {4-hidroxi-4-[2-((3S,4S)-4-hidroxi-3-metil-piperidin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida.

- 5 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso como un agente farmacéutico para la prevención, mejora o tratamiento de una enfermedad o condición autoinmune o inflamatoria.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-3 para uso como un agente farmacéutico para la prevención, mejora o tratamiento de infección por VIH o SIDA.
- 10 8. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se redefinió en la reivindicación 1 que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III)



donde R'' es H o un grupo alquilo C₁-C₇, con un compuesto de fórmula (IV)



y recuperación del compuesto resultante de la fórmula (I) en forma libre o de sal.

- 15 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición autoinmune o inflamatoria.
- 20 11. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de una infección por VIH o SIDA.
12. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con uno o más agentes seleccionados de: metotrexato, un agente anti-TNF, un agente anti-IL-1, un inhibidor de la transcriptasa reversa nucleósido o no nucleósido, un inhibidor de la proteasa de VIH, un inhibidor de la fusión y un agente antirretroviral en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición inflamatoria o autoinmune o VIH o SIDA.