



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0906495-8 B1



(22) Data do Depósito: 20/01/2009

(45) Data de Concessão: 10/11/2020

(54) Título: COMPOSTOS DERIVADOS DE INDOLIL-PIRIDONA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 401/14; A61K 31/4412; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 11/10/2008 GB 08 18695.9; 22/01/2008 GB 08 01090.2.

(73) Titular(es): VERNALIS (R & D) LTD.

(72) Inventor(es): STEPHEN STOKES; NICOLAS FOLOPPE; ANDREA FIUMANA; MARTIN DRYSDALE; SIMON BEDFORD; PAUL WEBB.

(86) Pedido PCT: PCT GB2009000149 de 20/01/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/093012 de 30/07/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/07/2010

(57) Resumo: DERIVADOS DE INDOLIL-PIRIDONA TENDO ATIVIDADE INIBIDORA DE QUINASE DE PONTO DE CHECAGEM 1. A presente invenção refere-se aos compostos de fórmula (I), que têm atividade inibidora de quinase de ponto de checagem 1 (CHK1), em que: R1, R2, R5 e R6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxi, metila, trifluorometila, hidroximetila, metóxi, trifluorometóxi, metilamino e dimetilamino; R3 e R4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxi, C1-C3 alquila, flúor-(C1-C3)-alquila, hidróxi-(C1-C3)-alquila, C1-C2 alcóxi, flúor-(C1-C3)-alcóxi, hidróxi-(C1-C3)-alcóxi, -N(R11)-R12, -Alk-N(R11)-R12, -O-Alk-N(R11)-R12, -C(=O)OH, carbóxi-(C1-C3)-alquila, ou -C(=O)-NH-R13; Alk é um radical C1-C6 alquilenos divalente de cadeia linear ou ramificada; R7 e R8 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxi, ou C1-C3 alcóxi; X é um radical C1-C3 alquilenos divalente de cadeia linear, opcionalmente substituído em um ou mais carbonos por R9 e/ou R10; W é selecionado a partir de -C(=O)-N(-T16)- ou -N(-R17)-C(=O)-; Y é hidrogênio, C1-C3 alquila, C1-C3 alcóxi, ou halo; e Q é selecionado a partir da fenila opcionalmente (...).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS DERIVADOS DE INDOLIL-PIRIDONA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção refere-se aos derivados de indolil-piridona que têm tendo atividade inibidora de quinase de ponto de checagem 1 (CHK1), ao uso de tais compostos na medicina, particularmente em relação ao tratamento de câncer, via a inibição de proliferação celular aberrante, e a composições farmacêuticas contendo tais compostos.

Antecedentes da Invenção

[0002] Muitos agentes-padrão quimioterápicos de câncer agem principalmente através de sua capacidade de induzir danos no DNA causando inibição de crescimento de tumor. Entretanto, esses agentes causam uma parada no ciclo celular por indução de pontos de checagem ou na fase S ou na transição G2-M. A parada de G2 permite que o tempo celular repare o DNA danificado antes de entrar na mitose. A CHK1 e uma serina/treonina quinase não relacionada, CHK2, desempenham um papel central em parar o ciclo celular na transição G2-M (O'Connell e outros, EMBO J (1997) vol. 16 pp. 545 a 554). CHK1/2 induzem esse ponto de checagem fosforilando a serina 216 da fosfatase CDC25, inibindo a remoção de duas fosfatases inativas nas quinases dependentes de ciclina (CDKs) (Zheng e outros, Nature (1998) vol. 395 pp. 507 a 510). Outra rota sobreposta mediada por p53 também produz parada do ciclo em resposta a danos no DNA. Entretanto, p53 é mutacionalmente inativo em muitos cânceres, resultando em uma deficiência parcial em sua capacidade de iniciar uma resposta de reparo de DNA. Se a atividade de CHK1 é também inibida em cânceres com p53 negativo, toda a capacidade de parar e reparar o DNA em resposta ao dano no DNA é removida, resultando em catástrofe mitóti-

ca e intensificando o efeito dos agentes de dano no DNA (Konarias e outros, *Oncogene* (2001) vol. 20 pp. 7453 a 7463, Bunch e Eastman, *Clin. Can. Res.* (1996) vol. 2 pp. 791 a 797, Tenzer e Pruschy, *Curr. Med Chem* (2003) vol. 3 pp. 35 a 46). Em contraste, as células normais seriam relativamente não afetadas devido à retenção de uma rota de parada de ciclo celular mediada por p53 competente. Espera-se que a inibição de pontos de checagem de dano no DNA, portanto, sensibilize as células proliferando aberrantemente a agentes de dano ao DNA. Espera-se que tal sensibilização, por sua vez, aumente o índice terapêutico de tais agentes quimioterápicos ou radiação ionizante (Clary, D.O. Inhibition of Chk kinases in a leukemia model abrogates DNA damage checkpoints and promotes mitotic catastrophe. *Proc Am Assoc Cancer Res (AACR)* 2007, 48: Abst 5385). Portanto, espera-se que inibidores eficazes de CHK1 levem a uma otimização correspondente na eficácia de regimes quimioterápicos atuais induzindo o dano no DNA (Sausville e outros, *J. Clinical Oncology* (2001) vol. 19 pp. 2319 a 2333). Um número de supostos inibidores de CHK1 está atualmente em exames clínicos de fase 1 incluindo XL-844 (um inibidor duplo de CHK1/CHK2 para o tratamento de linfoma e tumores sólidos), PF 00477736 (Estudo em Fase I de PF-00477736 com gencitabina em pacientes com malignidades sólidas avançadas) & AZD7762 (Estudo de escalonamento de dose multicentros em fase de testes para avaliar a tolerabilidade de segurança e farmacocinética de AZD7762 administrado como um agente intravenoso único e em conjunto com gencitabina em dose-padrão semanalmente em pacientes com malignidades sólidas avançadas). Assim, permanece uma necessidade médica não alcançada por inibidores de CHK1 de baixo peso molecular com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas tornando-os adequados para o uso como agentes farmacêuticos. O objetivo da presente invenção é fornecer tais agentes farmacêuticos e tratamentos.

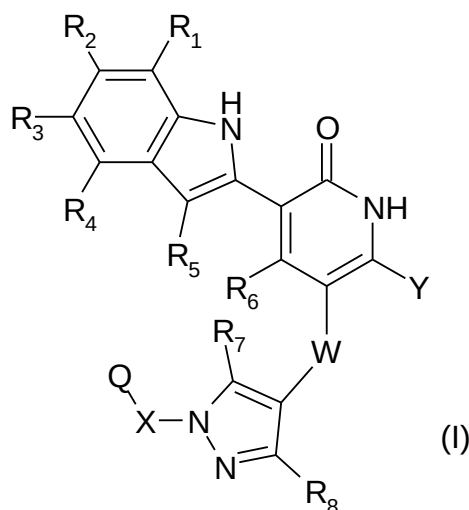
[0003] Concluiu-se que certos derivados de indolil-piridona mostram eficácia como inibidores de CHK1.

Sumário da Invenção

[0004] A presente invenção refere-se a uma classe de compostos de indolil-piridona substituídos úteis como inibidores de CHK1, por exemplo, para o tratamento de câncer. Um modelo de indolil-piridona central, com substituição na parte de piridona por um grupo ligado a pirazolil amido substituído é característica principal dos compostos com os quais a invenção se refere.

Descrição Detalhada da Invenção

[0005] De acordo com a presente invenção, é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que

[0006] R_1 , R_2 , R_5 e R_6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxi, metila, trifluorometila, hidroximetila, metóxi, trifluorometóxi, metilamino e dimetilamino;

[0007] R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxi, C_1 - C_3 alquila, flúor-(C_1 - C_3)-alquila, hidróxi-(C_1 - C_3)-alquila, C_1 - C_3 alcóxi, flúor-(C_1 - C_3)-alcóxi, hidróxi-(C_1 - C_3)-alcóxi, -N(R_{11})- R_{12} , -Alk-N(R_{11})- R_{12} , -O-Alk-N(R_{11})- R_{12} , -C(=O)OH, carbóxi-(C_1 - C_3)-alquila, ou -C(=O)-NH- R_{13} ;

[0008] Alk é um radical C₁-C₆ alquilenos divalente de cadeia linear ou ramificada;

[0009] R₇ e R₈ são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxi, ou C₁-C₃ alcóxi;

[00010] X é um radical C₁-C₃ alquilenos divalente de cadeia linear, opcionalmente substituído em um ou mais carbonos por R₉ e/ou R₁₀;

[00011] R₉ e R₁₀ são independentemente selecionados a partir de metila, hidróxi, ou flúor;

[00012] R₁₁ é hidrogênio, C₁-C₃ alquila, ou flúor-(C₁-C₃)-alquila, e

[00013] R₁₂ é C₁-C₃ alquila ou hidróxi-(C₁-C₆)-alquila, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído na parte alquila por fenila, C₁-C₃ alcóxi-(C₁-C₃)-alquila, halo-(C₁-C₄)-alquila, C₃-C₆ cicloalquila, metilsulfonyl-(C₁-C₃)-alquila ou -N(R₁₈)-R₁₉;

[00014] R₁₃ é hidrogênio, C₁-C₃ alquila, flúor-(C₁-C₃)-alquila, ou um radical de fórmula -Alk-N(R₁₄)-R₁₅;

[00015] R₁₄ e R₁₅ são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C₁-C₃ alquila, ou flúor-(C₁-C₃)-alquila;

[00016] ou R₁₁ e R₁₂, ou R₁₄ e R₁₅, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são respectivamente ligados, formam um anel heterocíclico, monocíclico de 4 a 6 membros opcionalmente substituído tendo não mais de três heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio;

[00017] W é selecionado a partir de -C(=O)-N(-R₁₆)- ou -N(-R₁₇)-C(=O)-;

[00018] R₁₆ ou R₁₇ é selecionado a partir de hidrogênio, C₁-C₃ alquila, ou flúor-(C₁-C₃)-alquila;

[00019] R₁₈ e R₁₉ são selecionados a partir de hidrogênio, C₁-C₃ alquila, ou flúor-(C₁-C₃)-alquila, ou R₁₈ e R₁₉ juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são respectivamente ligados, formam um anel heterocíclico, monocíclico de 4 a 6 membros opcionalmente substituí-

do tendo não mais de três heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio;

[00020] Y é hidrogênio, C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ alcóxi, ou halo; e

[00021] Q é selecionado a partir de fenila opcionalmente substituída, ciclo-hexila opcionalmente substituída, ou um anel heteroarila monocíclico de 6 membros opcionalmente substituído.

[00022] Os compostos ativos de fórmula (I) são inibidores de CHK1, e são úteis para o tratamento, prevenção e supressão de uma doença proliferativa tal como câncer em combinação com radioterapia ou quimioterapia.

[00023] De acordo com uma modalidade adicional da presente invenção, é fornecido o uso de um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável dele, na fabricação de um medicamento para intensificar um efeito terapêutico de radiação ou quimioterapia no tratamento de câncer.

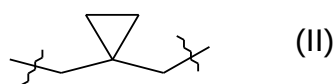
[00024] De acordo com uma modalidade adicional da presente invenção, é fornecido um método para o tratamento de câncer compreendendo administração a um sujeito em necessidade de tal tratamento uma dose eficaz do composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00025] De acordo com uma modalidade adicional da presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Terminologia

[00026] Como usado aqui, o termo "(C_a-C_b)alquila", em que a e b são números inteiros, refere-se a um radical alquila de cadeia simples ou ramificada tendo a até b átomos de carbono. Assim, quando a é 1 e b é 6, por exemplo, o termo inclui metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, t-butila, n-pentila e n-hexila.

[00027] Como usado aqui, o termo "radical (C_a-C_b)alquilenos divalentes", em que a e b são números inteiros, refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto saturado tendo a até b átomos de carbono e duas valências não satisfeitas, tais como -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂- e -CH₂C(CH₃)₂CH₂-. Para evitar dúvidas, entende-se que um radical (C_a-C_b)alquilenos de cadeia ramificada divalente inclui aqueles em que um dos carbonos da cadeia de hidrocarboneto é um carbono de anel de um anel cicloalquila (isto é, é um centro espiro), tal como aqueles de fórmula (II):



[00028] Como usado aqui, o termo "flúor-(C_a-C_b)-alquila", em que a e b são números inteiros, refere-se a um radical alquila de cadeia simples ou ramificada tendo de a até b átomos de carbono substituídos por um ou mais átomos de flúor. O termo inclui, por exemplo, fluorometila, difluorometila e trifluorometila.

[00029] Como usado aqui, o termo "cicloalquila" refere-se a um radical carbocíclico saturado tendo de 3 a 8 átomos de carbono e inclui, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, e ciclo-octila.

[00030] Como usado aqui, o termo "carbocíclico" refere-se a um radical mono- ou bicíclico cujos átomos de anel são todos carbono, e inclui radicais arila, cicloalquila e cicloalquenila monocíclicos, já que nenhum anel simples presente tem mais de 8 membros de anel. Um grupo "carbocíclico" inclui um grupo alquila cíclico com 1 ponte ou múltiplas pontes.

[00031] Como usado aqui, o termo "arila" refere-se a um radical aromático carbocíclico mono-, bi-, ou tricíclico. Fenila, bifenila e naftila são ilustrativos de tais radicais.

[00032] Como usado aqui, o termo "heteroarila" refere-se a um ra-

dical aromático mono-, bi- ou tricíclico contendo um ou mais heteroátomos selecionados a partir de S, N e O. Tienila, benzotienila, furila, benzofurila, pirrolila, imidazolila, benzimidazolila, tiazolila, benzotiazolila, isotiazolila, benzoisotiazolila, pirazolila, oxazolila, benzoxazolila, isoxazolila, benzoisoxazolila, isotiazolila, triazolila, benzotriazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, indolila, e indazolila são ilustrativos de tais radicais.

[00033] Como usado aqui, o termo não qualificado "heterociclila" ou "heterocíclico" inclui "heteroarila" como definido acima, e em particular, refere-se a um radical não aromático mono-, bi- ou tricíclico contendo um ou mais heteroátomos selecionados a partir de S, N e O, a grupos consistindo em um radical não-aromático monocíclico contendo um ou mais tais heteroátomos que é covalentemente ligado a outro tal radical ou a um radical carbocíclico monocíclico, e a um radical não-aromático mono-, bi- ou tricíclico contendo um ou mais heteroátomos selecionados a partir de S, N e O, que contém uma ponte ou múltiplas pontes. Os grupos pirrolila, furanila, tienila, piperidinila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, pirazolila, piridinila, pirrolidinila, pirimidinila, morfolinila, piperazinila, indolila, benzofuranila, piranila, isoxazolila, benzimidazolila, metilenodioxifenila, etilenodioxifenila, maleimido e succinimido são ilustrativos de tais radicais.

[00034] A menos que de outra forma especificado no contexto no qual ele ocorre, o termo "substituído" como aplicado a qualquer porção aqui significa substituído com ao menos um substituinte, por exemplo, selecionado a partir de (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, hidróxi, hidróxi(C₁-C₆)alquila, mercapto, mercapto(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquiltio, halo (incluindo flúor e cloro), trifluorometila, trifluorometóxi, nitro, nitrila (-CN), oxo, fenila, -COOH, -COOR^A, -COR^A, -SO₂R^A, -CONH₂, -SO₂NH₂, -CONHR^A, -SO₂NHR^A, -CONR^AR^B, -SO₂NR^AR^B, -NH₂, -NHR^A, -NR^AR^B, -OCONH₂, -OCONHR^A, -OCONR^AR^B, -NHCOR^A, -NHCOOR^A, -

$\text{NR}^{\text{B}}\text{COOR}^{\text{A}}$, $-\text{NHSO}_2\text{OR}^{\text{A}}$, $-\text{NR}^{\text{B}}\text{SO}_2\text{OR}^{\text{A}}$, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NR}^{\text{A}}\text{CONH}_2$, $-\text{NHCONHR}^{\text{B}}$, $-\text{NR}^{\text{A}}\text{CONHR}^{\text{B}}$, $-\text{NHCONR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$, ou $-\text{NR}^{\text{A}}\text{CONR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$, em que R^{A} e R^{B} são independentemente um grupo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquila, ou R^{A} e R^{B} quando ligados ao mesmo nitrogênio podem formar um anel amino cíclico tal como morfolinila, piperidinila ou piperazinila. Um "substituinte opcional" ou "substituinte" pode ser um dos grupos substituintes anteriores.

[00035] Como usado aqui, o termo "sal" inclui sais com adição de base, sais com adição de ácido e sais quaternários. Os compostos da invenção que são ácidos podem formar sais, incluindo sais farmacêticamente ou veterinariamente aceitáveis, com bases tais como hidróxidos de metal alcalino, por exemplo, hidróxidos de sódio e potássio, hidróxidos de metal alcalinoterroso, por exemplo, hidróxidos de cálcio, bário e magnésio, com bases orgânicas, por exemplo, N-etil piperidina, dibenzilamina e similares. Aqueles compostos (I) que são básicos podem formar sais, incluindo sais farmacêticamente ou veterinariamente aceitáveis com ácidos inorgânicos, por exemplo, com ácidos hidrohálidos tal como ácidos clorídricos ou bromídricos, ácido sulfúrico, ácido nítrico ou ácido fosfórico e similares, e com ácidos orgânicos, por exemplo, com ácido acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanossulfônico e p-tolueno sulfônico e similares.

[00036] Para uma revisão de sais adequados, vide Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl e Wer-muth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemanha, 2002).

[00037] Espera-se que os compostos da invenção sejam isoláveis como hidratos e solvatos. O termo "solvato" é usado aqui para descrever um complexo molecular compreendendo o composto da invenção e uma quantidade estequiométrica de uma ou mais moléculas de solvente farmacêticamente aceitáveis, por exemplo, etanol. O termo "hi-

drato" é empregado quando o dito solvente é água. Qualquer referência aqui citada a um composto de fórmula (I) deve ser entendida como incluindo tais hidratos e solvatos.

[00038] Os compostos aos quais a invenção se refere que podem existir em uma ou mais formas estereoisoméricas, por causa da presença de átomos assimétricos ou restrições rotacionais, podem existir como um número de estereoisômeros com estereoquímica R ou S em cada centro quiral ou como atropisômeros com estereoquímica R ou S em cada eixo quiral. A invenção inclui todos tais enantiômeros e diastereoisômeros e misturas dos mesmos.

[00039] Os assim chamados "profármacos" dos compostos de fórmula (I) estão também dentro do escopo da invenção. Assim, certos derivados de compostos de fórmula (I) que podem ter pouca ou nenhuma atividade farmacológica podem, quando administrados dentro ou sobre o corpo, ser convertidos em compostos de fórmula (I) tendo a atividade desejada, por exemplo, por clivagem hidrolítica. Tais derivados são referidos como "profármacos". Informação adicional no uso de profármacos pode ser encontrada em Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi e W. Stella) e Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

[00040] Os profármacos de acordo com a invenção podem, por exemplo, ser produzidos substituindo as funcionalidades apropriadas presentes nos compostos de fórmula (I) com certas porções conhecidas pelos versados na técnica como 'pró-porções' como descrito, por exemplo, em Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

[00041] Também incluídos dentro do escopo da invenção são metabólitos de compostos de fórmula (I), isto é, compostos formados *in vivo* mediante a administração do fármaco. Alguns exemplos de metabólitos incluem:

(i) em que o composto de fórmula (I) contém um grupo metila, um derivado hidroximetila do mesmo ((-CH₃ -> -CH₂OH);

(ii) em que o composto de fórmula (I) contém um grupo alcóxi, um derivado hidróxi do mesmo (-OR -> -OH),

(iii) em que o composto de fórmula (I) contém um grupo amino terciário, um derivado amino secundário do mesmo ((-NR¹R² -> -NHR¹ ou -NHR²),

(iv) em que o composto de fórmula (I) contém um grupo amino secundário, um derivado primário do mesmo (-NHR¹ -> -NH₂),

(v) em que o composto de fórmula (I) contém uma porção fenila, um derivado fenol do mesmo (-Ph -> -PhOH), e

(vi) em que o composto de fórmula (I) contém um grupo amida, um derivado ácido carboxílico do mesmo (-CONH₂ -> COOH).

[00042] Os substituintes variáveis presentes nos compostos (I) serão agora ainda descritos. Entende-se na descrição adicional que qualquer substituinte ou classe de substituinte descrito pode estar presente em qualquer combinação com qualquer outra classe de substituinte descrita. Exemplos específicos dos substituintes variáveis incluem aqueles presentes nos compostos dos exemplos citados aqui.

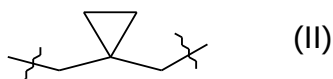
Os Grupos R₁, R₂, R₅ e R₆

[00043] R₁, R₂, R₅ e R₆ são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, ou pequenos substituintes tal como hidróxi, metila, trifluorometila, hidroximetila, metóxi, trifluorometóxi, metilamino e dimetilamino. Atualmente, é preferencial que cada um dentre R₁, R₂, R₅ e R₆ seja hidrogênio.

Os grupos R₃ e R₄

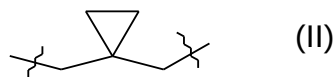
[00044] R₃ e R₄ são hidrogênio, hidróxi, C₁-C₃ alquila, flúor-(C₁-C₃)-alquila, hidróxi-(C₁-C₃)-alquila, C₁-C₃ alcóxi, flúor-(C₁-C₃)-alcóxi, hidróxi-(C₁-C₃)-alcóxi, -N(R₁₁)-R₁₂, -Alk-N(R₁₁)-R₁₂, -O-Alk-N(R₁₁)-R₁₂, -C(=O)OH, carbóxi-(C₁-C₃)-alquila, ou -C(=O)-NH-R₁₃.

[00045] Em algumas modalidades da invenção, um dentre R_3 e R_4 é hidrogênio e o outro é selecionado a partir de $-N(R_{11})-R_{12}$, $-Alk-N(R_{11})-R_{12}$, e $-O-Alk-N(R_{11})-R_{12}$, especialmente os dois últimos. Atualmente, é preferencial que R_4 seja hidrogênio. R_{11} e R_{12} juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados podem formar um anel heterocíclico monocíclico de 4 a 6 membros opcionalmente substituído tendo não mais do que três heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio. As estruturas preferenciais incluem aquelas em que R_{11} e R_{12} juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, ou piperazina, opcionalmente substituído por C_1-C_3 alquila, hidróxi- (C_1-C_3) -alquila, flúor, ou hidróxi. Particularmente preferenciais são aqueles compostos em que R_{11} e R_{12} juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam 1-hidróxi-azetidin-3-ila, pirrolidin-1-ila, piperidin-1-ila, morfolin-4-ila, piperazin-1-ila, 1-metil-piperidin-4-ila, 1-flúor-piperidin-4-ila, 1-hidróxi-piperidin-4-ila, 1-(hidroximetil)-piperidin-4-ila, ou 1-metil-piperazin-4-ila. Nessa subclasse, Alk pode ser, por exemplo, C_1-C_6 alquilenos, preferencialmente metileno ou etileno. Nessa subclasse, Alk pode ser, por exemplo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ ou $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ ou um radical alquilenos de cadeia ramificada divalente $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ ou de fórmula (II):

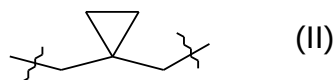


[00046] Em outras modalidades da invenção, um dentre R_3 e R_4 é hidrogênio e o outro é selecionado a partir de $-N(R_{11})-R_{12}$, $-Alk-N(R_{11})-R_{12}$, e $-O-Alk-N(R_{11})-R_{12}$, especialmente os dois últimos, em que R_{11} e R_{12} são independentemente selecionados a partir de C_1-C_3 alquila, por exemplo, metila e etila, ou R_{11} é C_1-C_3 alquila, por exemplo, metila ou etila, e R_{12} é $-N(R_{18})-R_{19}$ em que R_{18} e R_{19} são independentemente se-

lecionados a partir de C_1 - C_3 alquila, por exemplo, metila e etila. Nessa subclasse também, Alk pode ser, por exemplo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ ou $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ ou preferencialmente radical alquilenos de cadeia ramificada divalente $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ ou de fórmula (II):



[00047] Em outras modalidades da invenção, um dentre R_3 e R_4 é hidrogênio e o outro é selecionado a partir de $-N(R_{11})-R_{12}$, $-Alk-N(R_{11})-R_{12}$, ou $-O-Alk-N(R_{11})-R_{12}$, em que R_{11} é hidrogênio ou C_1 - C_3 alquila, particularmente metila ou etila, e R_{12} é hidróxi- (C_1-C_6) -alquila, tal como 2-hidróxi-etila. Nessa subclasse também, Alk pode ser, por exemplo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ ou $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ ou preferencialmente radical alquilenos de cadeia ramificada divalente $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ ou de fórmula (II):



O Grupo Y

[00048] Y é hidrogênio, C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 alcóxi, ou halo. Atualmente, é preferencial que Y seja hidrogênio, metila, metóxi ou halo. Particularmente preferenciais são aqueles compostos em que Y é hidrogênio ou metila.

O Grupo W

[00049] W é selecionado a partir de $-C(=O)-N(-R_{16})-$ ou $-N(-R_{17})-C(=O)-$. R_{16} e R_{17} são selecionados a partir de hidrogênio, C_1 - C_3 alquila tal como metila e flúor- (C_1-C_3) -alquila tal como trifluorometila. As estruturas preferenciais incluem aquelas em que W é $-C(=O)-NH-$ (isto é, em que o nitrogênio é ligado ao anel pirazol, ou $-NH-C(=O)-$ (isto é, em que o grupo carbonila é ligado ao anel pirazol), particularmente o último.

Os radicais R₇ e R₈

[00050] R₇ e R₈ são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxi, ou C₁-C₃ alcóxi. As estruturas preferenciais incluem aquelas em que R₇ e R₈ são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxi, ou metóxi. Os casos particularmente preferenciais são em que um ou ambos dentre R₇ e R₈ são hidrogênio.

O Radical Divalente X

[00051] X é um radical C₁-C₃ alquilenos divalente de cadeia linear, opcionalmente substituído em um ou mais carbonos por R₉ e/ou R₁₀. R₉ e R₁₀ são independentemente selecionados a partir de metila, hidróxi, ou flúor. Atualmente, é preferencial que ambos R₉ e R₁₀, quando presentes, sejam metila. Por exemplo, X pode ser -CH₂-, -CH(CH₃)- ou -C(CH₃)₂-.

O Grupo Q

[00052] Q é **selecionado** a partir de fenila opcionalmente substituída, ciclo-hexila opcionalmente substituída, ou um anel heteroarila de 6 membros opcionalmente substituído.

[00053] Em uma subclasse de compostos aos quais a invenção se refere, Q é uma fenila substituída ou não-substituída. A fenila não-substituída é atualmente preferencial, mas quando os substituintes estão presentes, o anel fenila pode ser substituído por não mais do que dois substituintes independentemente selecionados a partir de C₁-C₃ alquila, halo-(C₁-C₃)alquila, C₁-C₃ alcóxi, halo, ou ciano. Os substituintes preferenciais são metila, trifluorometila, metóxi, flúor, cloro ou ciano. As estruturas preferenciais incluem aquelas em que Q é 2-metil-fenila, 3-metil-fenila, 4-metil-fenila, 3-trifluorometil-fenila, 4-trifluorometil-fenila, 4-metóxi-fenila, 2-flúor-fenila, 3-flúor-fenila, 4-flúor-fenila, 3-cloro-fenila, 4-cloro-fenila, 3-ciano-fenila, 4-ciano-fenila, 3,4-diflúor-fenila, 3,5-diflúor-fenila, ou 3-flúor-4-metil-fenila.

[00054] Em **outra** subclasse de compostos aos quais a invenção se

refere, Q é ciclo-hexila opcionalmente substituída.

[00055] Em uma classe ainda adicional de compostos aos quais a invenção se refere, Q é um anel heteroarila monocíclico de 6 membros opcionalmente substituído, preferencialmente piridila, particularmente pirid-3-ila ou pirid-4-ila.

[00056] Atualmente, é preferencial que Q seja fenila, 3-metil-fenila, 4-metil-fenila, 3-**trifluorometil**-fenila, 3-flúor-fenila, 4-flúor-fenila, 3-cloro-fenila, 4-cloro-fenila, 3,4-diflúor-fenila, ou 3,5-diflúor-fenila, particularmente fenila, 4-metil-fenila, ou 4-cloro-fenila.

[00057] Em uma subclasse atualmente preferencial de compostos de fórmula (I) da invenção, cada um dentre R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ e R₈ é hidrogênio; Y é **hidrogênio** ou metila; W é -NH-C(=O)- em que o grupo carbonila está ligado ao anel pirazol; R₃ é -N(R₁₁)-R₁₂, -Alk-N(R₁₁)-R₁₂, ou -O-Alk-N(R₁₁)-R₁₂; R₁₁ e R₁₂ juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico monocíclico de 5 a 6 membros opcionalmente substituído tendo não mais do que três heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio. Ou R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados a partir de metila e etila; Alk é -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- ou -CH₂C(CH₃)₂CH₂-; X é -CH₂-, -CH(CH₃)- ou -C(CH₃)₂-; e Q é fenila, opcionalmente substituída por um ou dois substituintes selecionados a partir de C₁-C₃ alquila, flúor-(C₁-C₃)alquila, C₁-C₃ alcóxi, flúor-(C₁-C₃) alcóxi, halo, e ciano. Nessa subclasse preferencial, R₁₁ e R₁₂ juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados podem formar um anel piperidina, morfolina ou piperazina, opcionalmente substituído por C₁-C₃ alquila ou flúor. Ademais, nessa subclasse preferencial, Q pode ser fenila não-substituída.

[00058] Os **compostos** específicos da invenção incluem aqueles dos exemplos citados aqui, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Utilidade

[00059] A **presente** invenção pode ser empregada em relação a um sujeito humano ou animal, mais preferencialmente um mamífero, mais preferencialmente um sujeito humano.

[00060] **Como** usado aqui, o termo "tratamento" inclui tratamento profilático.

[00061] Os compostos da invenção podem ser usados independentemente no **tratamento** de cânceres e distúrbios autoimunes tal como rejeição a transplante de órgão, lúpus, esclerose múltipla, artrite reumatoide, e osteoartrite. Entretanto, como explicado acima nos antecedentes da presente invenção, a principal utilidade dos inibidores de CHK1 é considerada como sendo sua capacidade de otimizar a eficácia de regimes atuais de radioterapia ou quimioterapia de indução de danos no DNA para o tratamento de câncer. O composto de fórmula (I) é então preferencialmente usado em combinação para o tratamento de câncer com terapia de radiação ou um ou mais fármacos citotóxicos ou citostáticos, ou fármacos que induzem a citotoxicidade ou citostase. O composto da invenção e o outro componente podem estar na mesma formulação farmacêutica ou em formulações separadas para administração simultânea ou sequencialmente.

[00062] **Exemplos** não-limitantes de agentes quimioterápicos, agentes radioterápicos e outros agentes ativos e secundários são apresentados abaixo.

(i) Agentes Alquilantes

(ii) Mostardas de nitrogênio, tais como

Clorambucila
ciclofosfamida
Ifosfamida
mecloretamina
melfalan

(iii) Nitrosoureas tais como

carmustina (BCNU)
lomustina (CCNU)
semustina (metil-CCNU)

(iv) Etilenimina/Metil-melamina tal como

hexametilmelamina (HMM / altetamina)
trietilenomelamina (TEM)
trietileno tiofosforamida (tiotepa)

(v) Alquil sulfonatos tal como bussulfano.

(vi) Triazinas tal como dacarbazina (DTIC).

(vii) Antimetabólitos tais como análogos de ácido fólico tais como

Metotrexato
pemetrexed (antifolato com múltiplos alvos)
Trimetrexato

(viii) Análogos de Pirimidina tais como

2,2'-difluorodeóxi-citidina
5-azacitidina
5-fluorouracila
citossina arabinosida (araC / citarabina)
Fluorodeoxiuridina
Gencitabina

(ix) Análogos de Purina tais como

2-clorodeoxiadenosina (cladribina / 2-CdA)
2'-deoxicoformicina (pentostatina)
6-Mercaptopurina
6-tioguanina
Azatioprina
Ertiro-hidroxinonil-adenina (EHNA)
fosfato de fludarabina

(x) Inibidores de Topoisomerase Tipo I tais como

camptotecina
irinotecana
topotecana

(xi) Modificadores da resposta biológica tais como G-CSF e GM-CSF.

(xii) Agentes de diferenciação tais como derivados de ácido retinoico.

(xiii) Hormônios e antagonistas.

(xiv) Adrenocorticoesteroides/antagonistas tais como

ainoglutetimida
dexametasona
prednisona e equivalentes

(xv) Progestinas tais como

Caproato de hidroxiprogesterona
Acetato de medroxiprogesterona
Acetato de megestrol

(xvi) Estrogênios tais como

dietilstilbestrol
etinil estradiol / equivalentes

(xvii) Antiestrogênios tais como tamoxifeno.

(xviii) Androgênios tais como

Propionato de testosterona
fluoximesterona / equivalentes

(xix) Antiandrogênios tais como

Flutimida
Análogos de hormônio de liberação de gonadotropina
Leuprolida

(xx) Antiandrogênios não-esteroidais.

(xxi) Produtos naturais.

(xxii) Fármacos antimitóticos.

(xxiii) Taxanos tais como

docetaxel (Taxotere)
estramustina / fosfato de estramustina
Paclitaxel
vinblastina (VLB)
alcaloides da vinca
Vincristina
Vinorelbina

(xxiv) Epipodofilotoxinas tais como etoposida ou teniposida.

(xxv) Antibióticos tais como

actimomicina D
afidicolina
Bleomicina
Dactinomicina
daunomicina (rubidomicina)
doxorubicina (adriamicina)
mitomicina C
Mitroxantroneidarubicina
splicamicina (mitramicina)

(xxvi) Enzimas tais como L-asparaginase e L-arginase.

(xxvii) Radiossensibilizadores tais como

5-bromodeozuridina
5-idodeoxiuridina
Bromodeoxicitidina
Desmetilmisonidazol
EO9
Etanidazol
Metronidazol
Misonidazol
Nicotinamida

Nimorazol
Pimonidazol
RB 6145
RSU 1069
SR4233

(xxviii) Complexos de coordenação de Platina tais como

Antracenodiona
Carboplatina
Cisplatina
Mitoxantrona
oxaliplatina

(xxix) Ureias substituídas tais como hidroxiureia.

(xxx) Derivados de metil-hidrazina tais como N-metil-hirazina (MIH) e procarbazina.

(xxxi) Inibidor adrenocortical mitotano (o,p'-DDD), ainoglute-timida.

(xxxii) Citocinas tais como interferon (α, β, γ) e interleucina-2.

(xxxiii) Fotossensibilizadores tais como

bacterioclorofila
Derivados de benzoporfirina
Derivados de hematoporfirina
naftalocianinas
Npe6
feboride-a
fotofrin
ftalocianinas
etioporfirina de estanho (SnET2)
ftalocianinas de zinco

(xxxiv) Radiação tal como

Radiação gama

Radiação infravermelha
Radiação de micro-ondas
Luz ultravioleta
Luz visível
Raios X

[00063] Entende-se que o nível de dose específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, o peso corporal, a saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco e o mecanismo causativo e gravidade da doença particular passando por terapia. Em geral, uma dose adequada para formulações oralmente administradas usualmente estará na faixa de 0,1 a 3.000 mg, uma, duas ou três vezes ao dia, ou a quantidade equivalente diariamente administrada por infusão ou outras vias. Entretanto, os níveis de dose ótimos e a frequência de dosagem serão determinados por exames clínicos como é convencional na técnica.

[00064] Os compostos aos quais a invenção se refere podem ser preparados para administração por qualquer via consistente com suas propriedades farmacocinéticas. As composições oralmente administradas podem estar na forma de tabletes, cápsulas, pós, grânulos, lozangos, preparações líquidas ou em gel, tais como soluções orais, tópicas, ou parenterais estéreis ou suspensões. Os tabletes e cápsulas para administração oral podem estar na forma de apresentação de dose unitária, e podem conter excipientes convencionais tais como agentes de ligação, por exemplo, xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinil-pirrolidona, enchedores, por exemplo, lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina, lubrificante de tabletagem, por exemplo, estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica, desintegrantes, por exemplo, amido de batata, ou agen-

tes umectantes aceitáveis tais como lauril sulfato de sódio. Os tabletes podem ser revestidos de acordo com os métodos bem-conhecidos na prática farmacêutica normal. As preparações líquidas orais podem estar na forma, por exemplo, de suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, por exemplo, sorbitol, xarope, metil celulose, xarope de glicose, gelatina, gorduras comestíveis hidrogenadas, agentes emulsificantes, por exemplo, lequitina, mono-oleato de sorbitana, ou acácia, veículos não-aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo, óleo de amêndoas, óleo de coco fracionado, ésteres oleosos tal como glicerina, propileno glicol, ou álcool etílico, conservantes, por exemplo, p-hidroxibenzoato de metila ou propila ou ácido sórbico, e se desejado, agentes flavorizantes ou corantes convencionais.

[00065] Para aplicação tópica na pele, o fármaco pode ser fabricado em um creme, loção ou pomada. As formulações em creme ou pomada que podem ser usadas para o fármaco são formulações convencionais bem-conhecidas na técnica, por exemplo, como descrito em livros-padrão de farmacêutica tal como a British Pharmacopoeia.

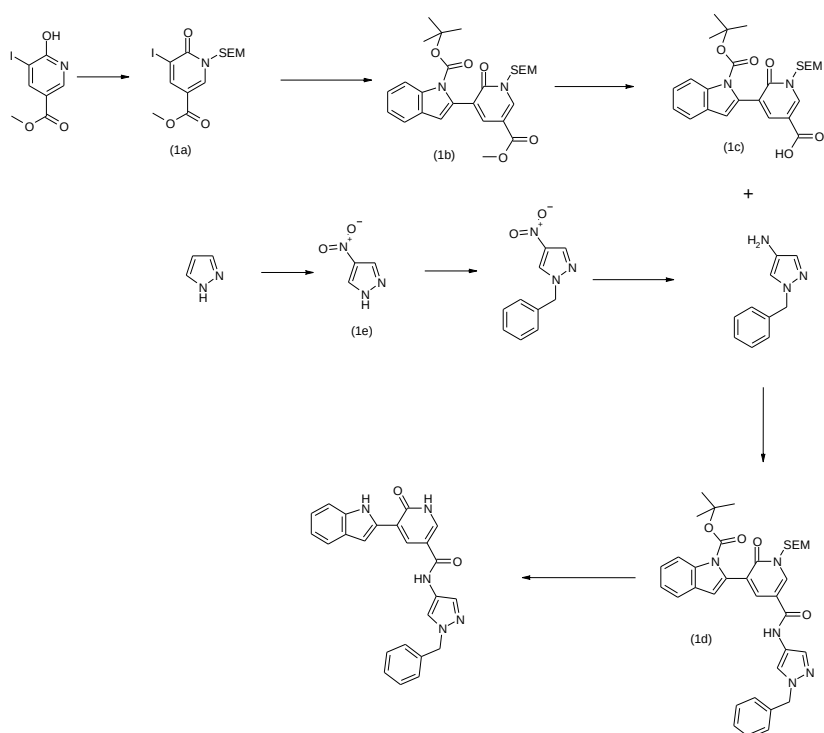
[00066] O ingrediente ativo pode também ser administrado parenteralmente em um meio estéril. Dependendo do veículo e concentração usados, o fármaco pode ou ser suspenso ou dissolvido no veículo. Vantajosamente, os adjuvantes tais como agentes anestésicos locais, conservantes e de tamponagem podem ser dissolvidos no veículo.

[00067] Há múltiplas estratégias sintéticas para a síntese dos compostos (I) aos quais a presente invenção se refere, mas todas contam

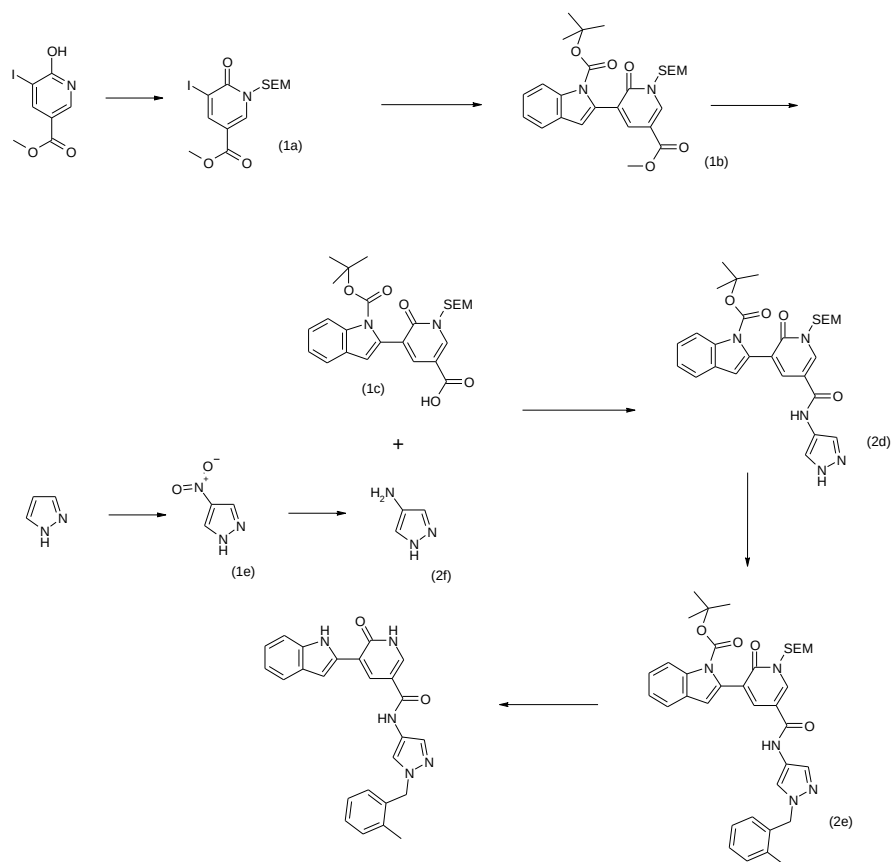
com química conhecida, conhecidas pela química orgânica sintética. Assim, os compostos de acordo com a fórmula (I) podem ser sintetizados de acordo com os procedimentos descritos na literatura-padrão e são bem-conhecidos por um versado na técnica. As fontes de literatura-padrão são "Advanced organic chemistry", 4^a Edição (Wiley), J March, "Comprehensive Organic Transformation", 2^a Edição (Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2^a Edição (Pergamon), A.R. Katritzky), artigos revisados tal como encontrados em "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev", ou fontes de literatura primária identificadas por buscas de literatura-padrão em linha direta ou de fontes secundárias tal como "Chemical Abstracts" ou "Beilstein". Tais métodos de literatura incluem aqueles dos exemplos preparativos citados aqui, e métodos análogos a esses.

[00068] Exemplos de métodos conhecidos na técnica de química orgânica em geral, pelos quais os compostos da presente invenção podem ser preparados, são incluídos nos seguintes esquemas reacionais e procedimentos.

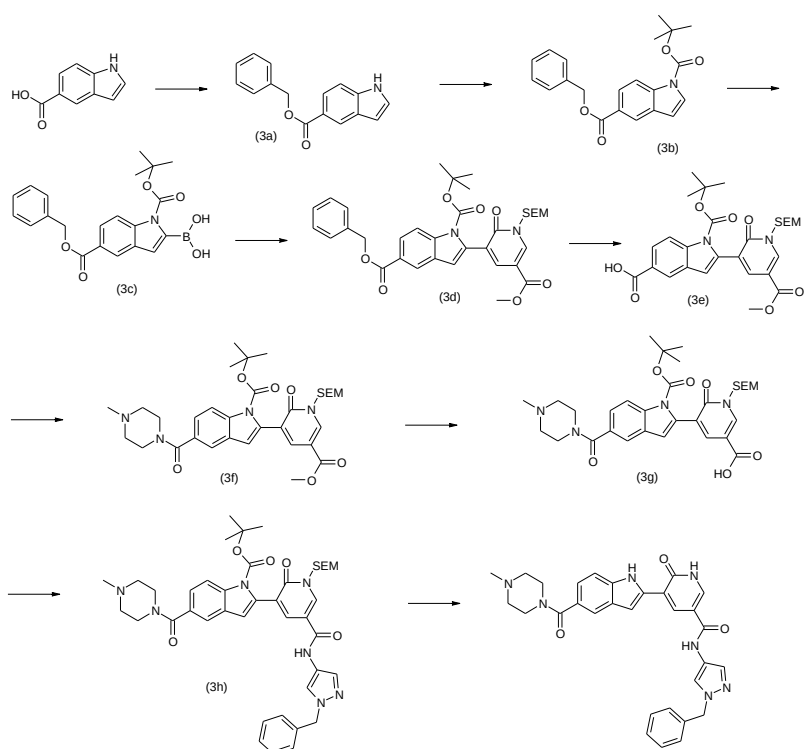
Esquema 1

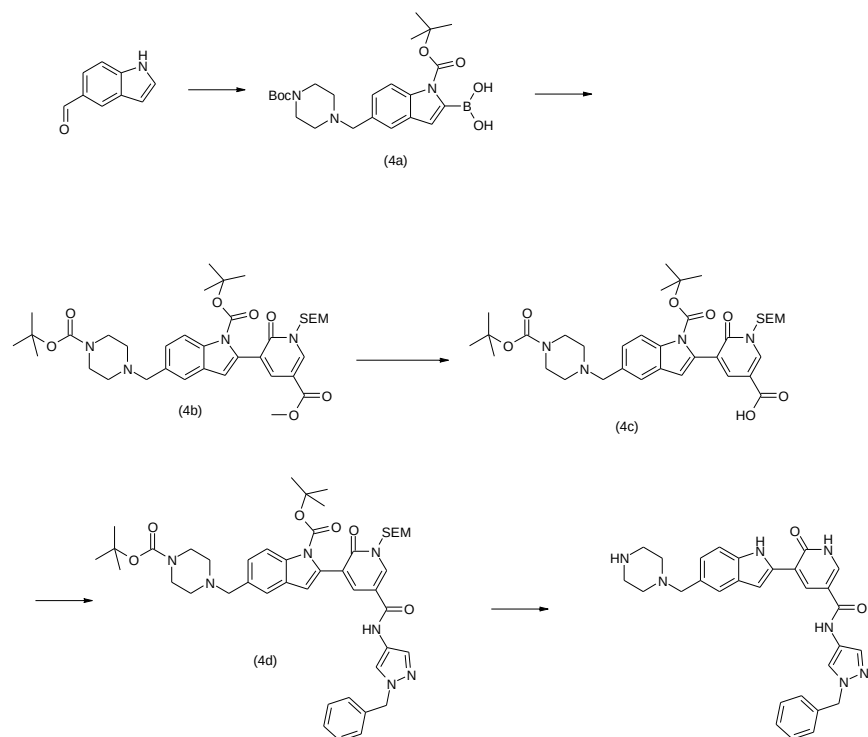
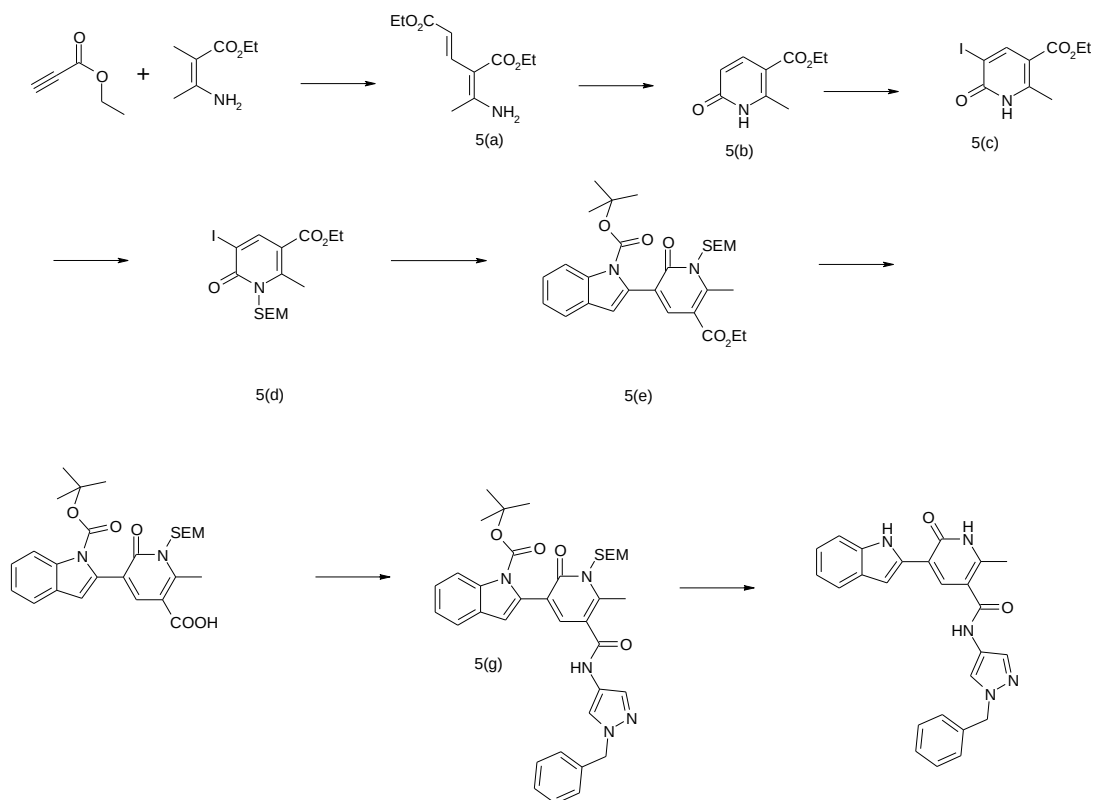


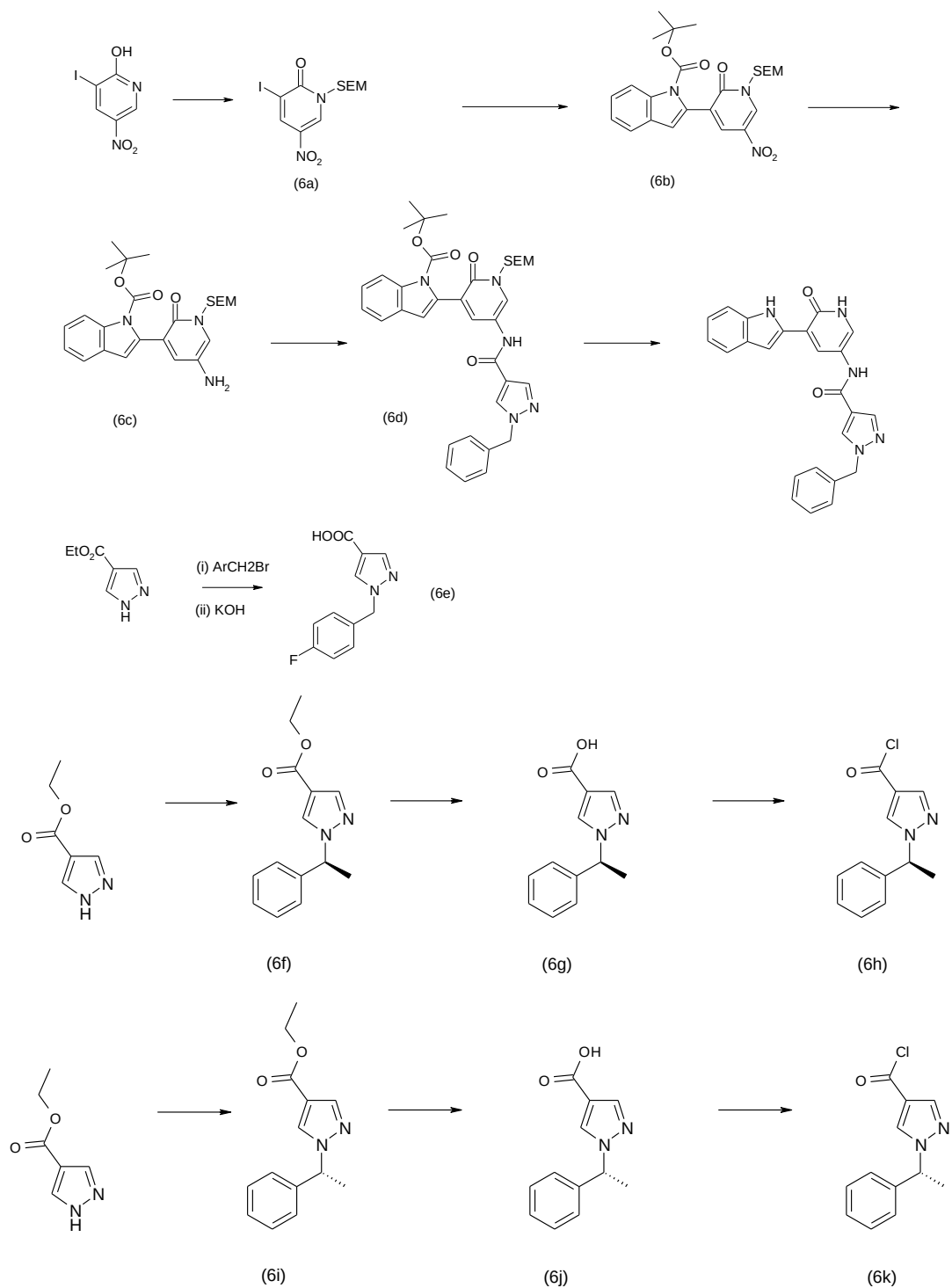
Esquema 2

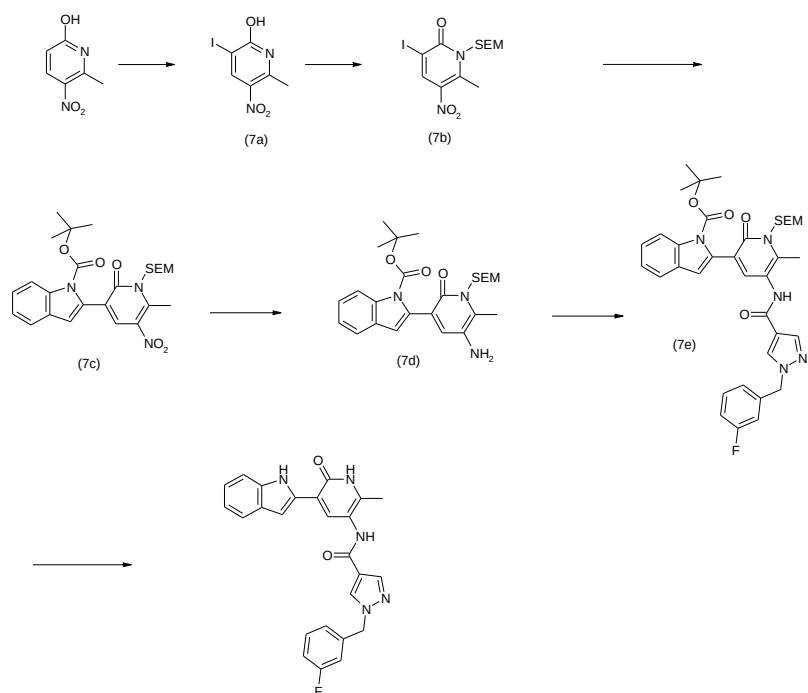
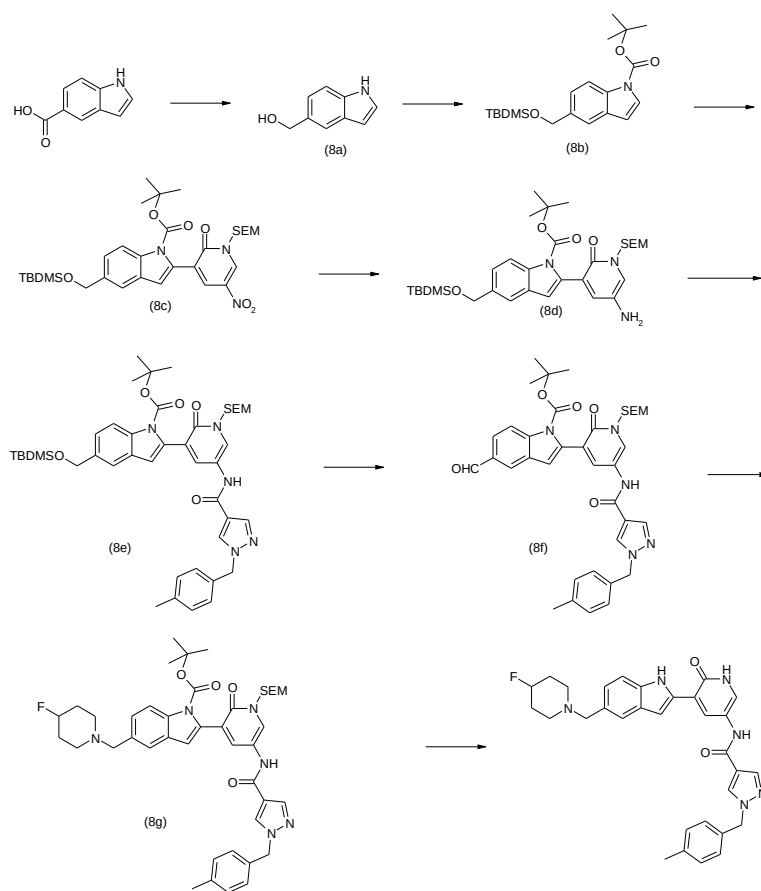


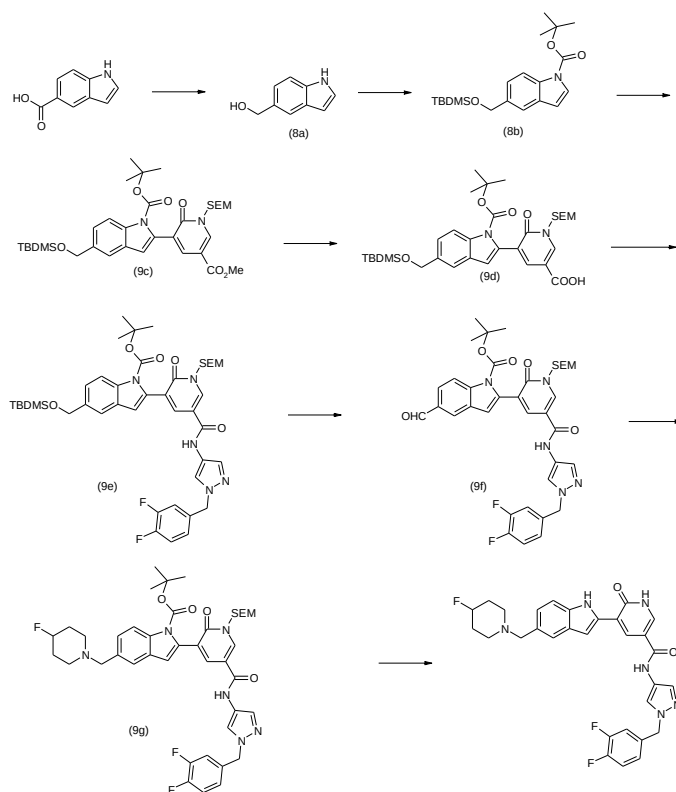
Esquema 3



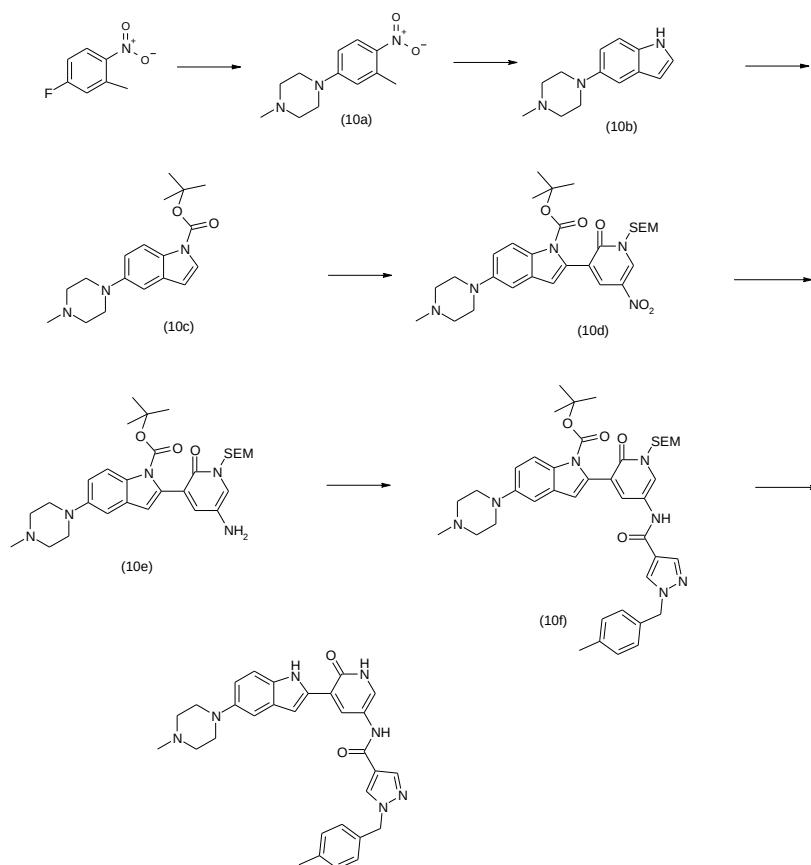
Esquema 4**Esquema 5**

Esquema 6

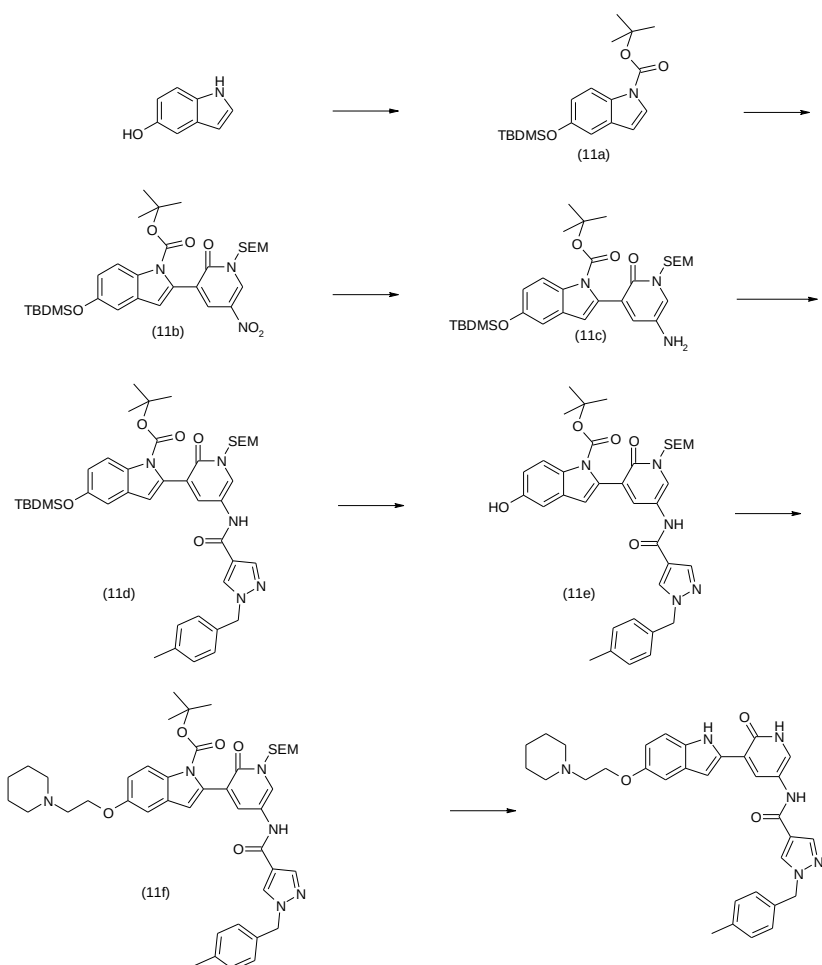
Esquema 7Esquema 8Esquema 9



Esquema 10



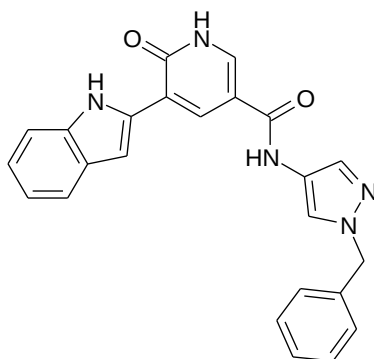
Esquema 11



Exemplos

[00069] Os seguintes exemplos ilustram a preparação de compostos específicos da invenção e não são destinados a serem limitantes do escopo completo da invenção.

Exemplo 1: (1-benzil-1H-pirazol-4-il)-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.



[00070] O composto do título foi preparado de acordo com a via

descrita no esquema 1.

Etapa 1: Preparação de metil éster de ácido 5-iodo-6-(2-trimetilsilanil-etóxi)-nicotínico (1a).

[00071] Metil éster de ácido 6-hidróxi-5-iodo-nicotínico (2,0 g, 7,17 mmols) foi agitado em 1,2-dimetoxietano anidro (60 ml) à temperatura ambiente, com fluoreto de potássio (4,17 g, 71,7 mmols). Cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila (1,20 g, 1,27 ml, 7,17 mmols) foi adicionado por gotejamento e a reação agitada à temperatura ambiente por 3 horas. A mistura reacional foi filtrada através de celite, e a torta de filtro lavada com metanol (2 x 25 ml). O filtrado e as lavagens foram combinados e concentrados em vácuo. O resíduo foi particionado entre água e diclorometano, e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com mais uma parte de diclorometano e as camadas de diclorometano combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO_2 eluindo primeiro com 20% acetato de etila / hexano e então 66% acetato de etila / hexano para primeiramente obter o composto substituído por oxigênio indesejado e então o composto do título desejado como um sólido esbranquiçado, 2,28 g, 78%.

Etapa 2: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-metoxycarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (1b).

[00072] O intermediário (1a), metil éster de ácido 5-iodo-6-(2-trimetilsilanil-etóxi)-nicotínico (1,14 g, 2,79 mmols), ácido 1-(tercbutoxicarbonil) indol-2-borônico (1,09 g, 4,18 mmols), dicloreto de bis(trifenilfosfino) paládio (II) (0,1 g, 0,143 mmol), acetato de potássio (0,82 g, 8,37 mmols) e N,N-dimetilformamida anidra (15 ml) foram combinados em um frasco de micro-ondas de 20 ml. Os conteúdos do frasco foram desgaseificados e então foram aquecidos a 60°C por 20 minutos sob irradiação de micro-ondas. A mistura reacional foi concen-

trada em vácuo. O resíduo foi particionado entre água e diclorometano, e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com mais uma parte de diclorometano e as camadas de diclorometano combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO_2 eluindo com 20% acetato de etila / hexano para obter o composto do título desejado como um óleo, 1,39 g, 100%.

Etapa 3: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-carbóxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (1c).

[00073] O intermediário (1b), terc-butil éster de ácido 2-[5-metoxicarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (2,88 g, 5,78 mmols), foi agitado em uma mistura de tetra-hidrofurano (40 ml) e água (20 ml). Hidróxido de lítio (0,469 g, 11,2 mmols) foi adicionado e a reação agitada em refluxo por 2 horas. Após resfriamento, a mistura reacional foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi levantado em água e o pH ajustado para 5 com a adição cuidadosa de uma solução de ácido clorídrico aquoso a 2M. Essa solução aquosa foi extraída com diclorometano (x3), e os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos (Na_2SO_4), e concentrados em vácuo para obter o composto do título desejado como um sólido amarelo, 2,30 g, 85%.

Etapa 4: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-(1-benzil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (1d).

[00074] O intermediário (1c), terc-butil éster de ácido 2-[5-carbóxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (300 mg, 0,62 mmol), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida (357 mg, 1,86 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (251 mg, 1,86 mmol), N,N-di-isopropiletilamina

(320 mg, 0,431 ml, 2,48 mmols), 1-benzil-1H-pirazol-4-ilamina (322 mg, 1,86 mmol) e tetra-hidrofurano (12 ml) foram combinados em um frasco de micro-ondas de 20 ml. Os conteúdos do frasco foram aquecidos a 90°C por 30 minutos sob irradiação de micro-ondas. A mistura reacional foi concentrada em vácuo. O resíduo foi particionado entre água e diclorometano, e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com mais uma parte de diclorometano e as camadas de diclorometano combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com 20% acetato de etila / hexano e então 2% metanol / diclorometano para obter o composto do título desejado como um sólido, 315 mg, 80%.

Etapa 5: Preparação do Composto do título: (1-benzil-1H-pirazol-4-il)-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

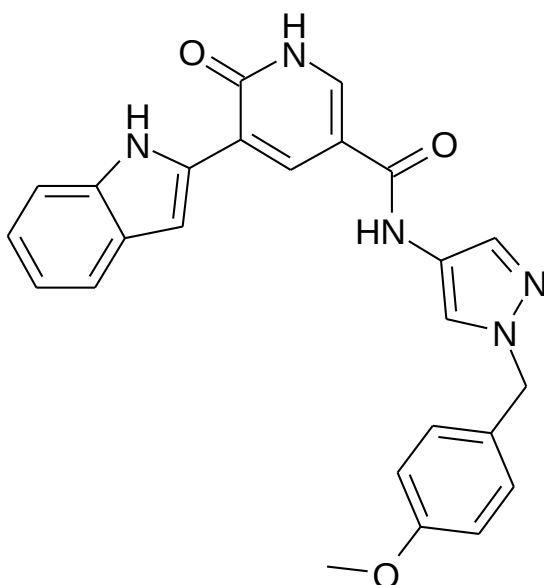
[00075] O intermediário (1d), terc-butil éster de ácido 2-[5-(1-benzil-1H-pirazol-4-ilcarbamoyl)-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (315 mg, 0,492 mmol), foi agitado em tetra-hidrofurano (15 ml) e 1,2-diaminoetano (89 mg, 98 µl, 1,48 mmol) foi adicionado seguido por solução de fluoreto de tetrabutilamônio a 1,0 M em tetra-hidrofurano (2,46 ml, 2,46 mmols). A mistura reacional foi aquecida a refluxo por 18 horas, e resfriada até temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada em vácuo. O resíduo foi particionado entre água e diclorometano, e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com mais uma parte de diclorometano e as camadas de diclorometano combinadas foram lavadas com água (x3), secas (Na₂SO₄) e concentradas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com diclorometano – 8% metanol / diclorometano (gradiente) para obter um sólido. Esse sólido foi triturado com dietil éter para obter o com-

posto do título desejado como um sólido amarelo, 41 mg, 20%.

[00076] LC/MS: Tr = 2,33 Min (270nm), m/z = 410, 411 [M+H].
Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[00077] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 5,33 (s, 2H), 6,97 - 7,01 (m, 1H), 7,07 - 7,11 (m, 1H), 7,24 - 7,38 (m, 6H), 7,49 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 10,30 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 12,30 (s, 1H),

Exemplo 2: [1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.



[00078] O composto do título foi preparado de acordo com a via descrita no esquema 1.

Etapas 1: Preparação de 4-nitro-1H-pirazol (1e).

[00079] Pirazol (16 g, 235 mmols) foi adicionado em partes a ácido sulfúrico, 98% (100 ml) mantendo a temperatura abaixo de 40°C. A essa solução foi adicionado ácido nítrico, 70%, (16 ml) mantendo a temperatura abaixo de 55°C. Após a adição, a reação foi aquecida a 55°C por 3 horas, e então resfriada a 0° C, antes de agitar cuidadosamente a gelo / água (400 ml) com agitação. Essa mistura foi neutralizada pela adição cuidadosa de solução de hidróxido de sódio aquoso a 50% usando resfriamento externo e agitação eficaz. A solução resul-

tante foi extraída com acetato de etila (3 x 300 ml) e os extratos combinados foram lavados com salmoura (2 x 250 ml), secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo para produzir um sólido branco, que foi usado sem purificação adicional, 24,74 g, 93%.

Etapa 2: Preparação de 1-(4-metóxi-benzil)-4-nitro-1H-pirazol.

[00080] 4-nitro-1H-pirazol (565 mg, 5 mmols) foi agitado em acetonitrila (15 ml) com carbonato de potássio (829 mg, 6 mmols) por 5 minutos e então cloreto de 4-metoxibenzila (861 mg, 0,746 ml, 5,5 mmols) foi adicionado. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas, e então particionada entre acetato de etila e uma solução aquosa de ácido clorídrico a 2 M. A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com mais uma parte de acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO_2 eluindo com 20% acetato de etila / hexano e então 50% de acetato de etila / diclorometano para obter o composto do título desejado como um óleo, 1,08 g, 93%.

Etapa 3: Preparação de 1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirazol-4-ilamina.

[00081] 1-(4-metóxi-benzil)-4-nitro-1H-pirazol (240 mg, 1,03 mmol) foi agitado em etanol (10 ml) e o frasco foi evacuado e então purgado com nitrogênio. Platina, sulfetada, 5% em peso em carbono, reduzida, seca (10 mg, quantidade catalítica) foi adicionada e após dois ciclos de vácuo / H_2 para substituir o nitrogênio dentro com hidrogênio, a mistura foi agitada por 18 horas sob pressão de hidrogênio normal (1 atm). A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo para produzir um óleo vermelho, que foi usado sem purificação adicional, 168 mg, 81%.

Etapa 4: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-[1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico.

[00082] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 1, etapa 4, usando o intermediário (1c) e 1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirazol-4-ilamina. Após o tratamento em meio aquoso, o produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com hexano – 50% acetato de etila / hexano. Esse produziu o composto do título como um sólido rosa, 180 mg, 50%.

Etapa 5: Preparação do Composto do título: [1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

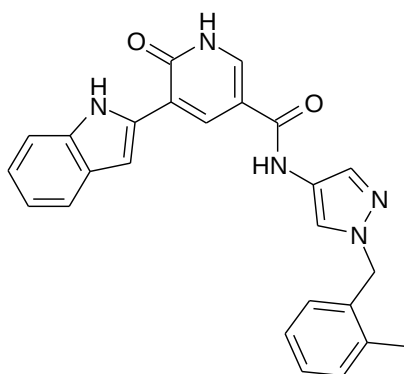
[00083] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 1, etapa 5, com terc-butil éster de ácido 2-[5-[1-(4-metóxi-benzil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico.

[00084] Após o tratamento em meio aquoso usual, o produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com 50% acetato de etila / diclorometano e então 5% de metanol / diclorometano para obter um sólido que foi adicionalmente purificado via HPLC preparativa em pH 9, para obter o composto do título como um sólido amarelo, 40 mg, 36%.

[00085] Tr = 2,29 min (270nm), m/z = 440 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[00086] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 3,75 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,91 - 6,95 (m, 2H), 6,98 - 7,03 (m, 1H), 7,09 - 7,13 (m, 1H), 7,23 - 7,28 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 10,3 (s, 1H), 11,51 (br s, 1H), 12,5 (br s, 1H).

Exemplo 3: [1-(2-metil-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.



[00087] O composto do título foi preparado de acordo com a via descrita no Esquema 2.

Etapa 1: Preparação de 1H-Pirazol-4-ilamina (2f).

[00088] O intermediário (1e), 4-nitro-1H-pirazol (2,8 g, 24,8 mmols), foi agitado em etanol (200 ml) e o frasco foi evacuado e então purgado com nitrogênio. Paládio, 10% em peso em carbono ativado (300 mg, quantidade catalítica) foi adicionado e após dois ciclos de vácuo / H₂ para substituir o nitrogênio dentro com hidrogênio, a mistura foi agitada por 18 horas sob pressão de hidrogênio normal (1 atm). Paládio, 10% em peso de carbono ativado (300 mg) foi adicionado e após dois ciclos de vácuo / H₂ para substituir o nitrogênio dentro com hidrogênio, a mistura foi agitada por mais 4 horas. A mistura reacional foi filtrada através de celite e a torta de filtro foi lavada com etanol (2 x 50 ml). As lavagens combinadas e o filtrado foram concentrados em vácuo. O resíduo obtido foi triturado com acetato de etila para produzir um sólido rosa-claro, 1,48 g, 72%. O filtrado subsequentemente obtido foi concentrado em vácuo para produzir outro lote de material suficientemente puro, 0,54 g, 26%, como um sólido rosa-escuro.

Etapa 2: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[2-oxo-5-(1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (2d).

[00089] A uma solução de intermediário (1c), terc-butil éster de ácido 2-[5-carbóxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (3 g, 6,2 mmols) em tetra-hidrofurano (100 ml)

foi adicionado o intermediário (2f), 1H-pirazol-4-ilamina (0,62 g, 7,46 mmols), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,09 g, 8,07 mmols), N,N-diisopropiletilamina (2,4 g, 3,24 ml, 18,6 mmols) e cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida (1,55 g, 8,07 mmols). A mistura reacional foi aquecida a 40°C por 2 horas. A mistura reacional foi resfriada e particionada entre acetato de etila e solução aquosa de hidrogênio bicarbonato de sódio saturado. A camada de acetato de etila foi separada e lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com hexano – 66% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o composto do título desejado como um sólido amarelo, 1,36 g, 40%.

Etapa 3: Terc-butil éster de ácido 2-[5-[1-(2-metil-benzil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (2e).

[00090] O intermediário (2d), terc-butil éster de ácido 2-[2-oxo-5-(1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (50 mg, 0,091 mmol), Cs₂CO₃ (45 mg, 0,136 mmol) e brometo de 2-metilbenzila (21 mg, 15 µl, 0,11 mmol) foram agitados em N,N-dimetilformamida (5 ml) à temperatura ambiente por 48 horas. Os orgânicos foram separados via filtração e o filtrado foi concentrado em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com hexano – 50% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o composto do título desejado como um sólido, 55 mg, 93%.

Etapa 4: Preparação do Composto do título: [1-(2-metil-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

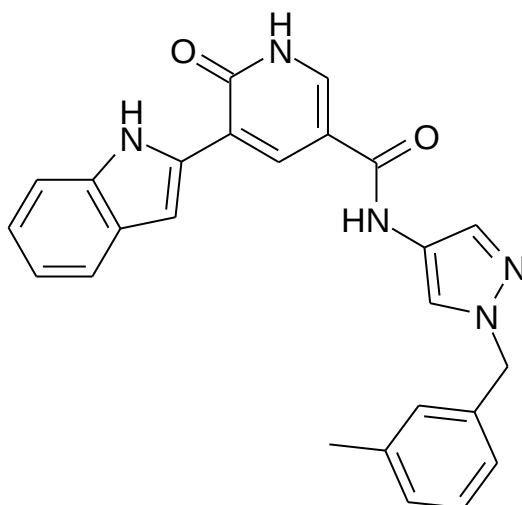
[00091] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 1, etapa 5, com o intermediário

rio (2e), terc-butil éster de ácido 2-[5-[1-(2-metil-benzil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoi]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico. Após o tratamento em meio aquoso usual, o produto bruto resultante foi purificado por trituração com acetonitrila. Isso forneceu o composto do título como um sólido amarelo, 30 mg, 84%.

[00092] LC/MS: Tr = 2,41 min (270nm), m/z = 424 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[00093] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,98 (br t, 2H), 7,08 (br t, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,69 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,12 (br s, 1H), 8,74 (br m, 1H), 10,50 (br s, 1H), 11,57 (br s, 1H).

Exemplo 4: [1-(3-metil-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.



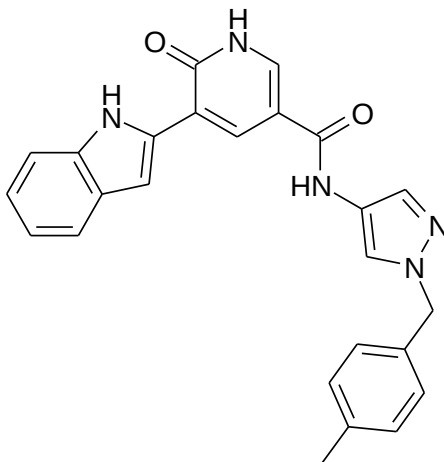
[00094] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 2, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 3.

[00095] LC/MS: Tr = 2,41 min (270 nm), m/z = 424 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[00096] ^1H RMN (d_4 MeOD): δ 2,30 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,05 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 8,61 (d, 1H), NHs não visto.

Exemplo 5: [1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-

indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

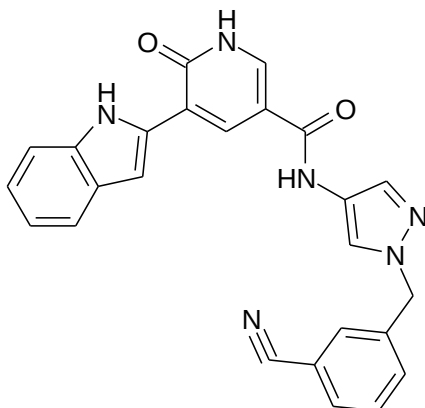


[00097] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 2, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 3.

[00098] LC/MS: Tr = 2,31 min (270 nm), m/z = 424 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[00099] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 3,31 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 6,98 (td, 1H), 7,09 (td, 1H), 7,15 (br s, 4H), 7,24 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,27 (s, 1H), 11,49 (br s, 1H), 12,46 (br s, 1H).

Exemplo 6: [1-(3-ciano-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

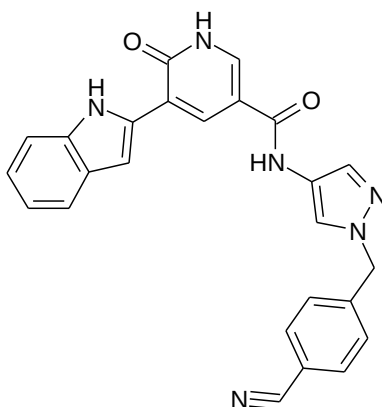


[000100] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 2, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 3.

[000101] LC/MS: Tr = 2,12 min (270 nm), m/z = 435 [M+H]. Tempo de Ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000102] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,78 (dt, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 12,42 (br s, 1H).

Exemplo 7: [1-(4-ciano-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

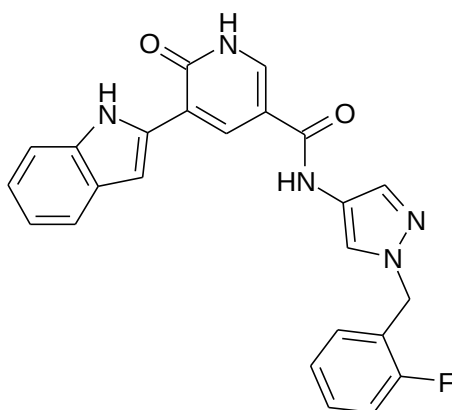


[000103] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 2, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 3.

[000104] LC/MS: Tr = 2,15 min (270 nm), m/z = 435 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000105] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 8,12 (br m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,33 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 12,47 (br s, 1H).

Exemplo 8: [1-(2-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

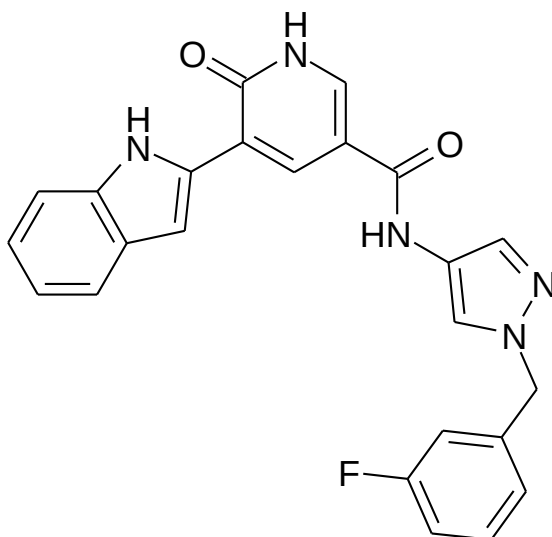


[000106] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 2, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 3.

[000107] LC/MS: Tr = 2,24 min (270 nm), m/z = 428 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000108] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 5,39 (s, 2H), 6,98 (td, 1H), 7,11 (td, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 10,30 (s, 1H), 11,49 (br s, 1H), 12,47 (br s, 1H).

Exemplo 9: [1-(3-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

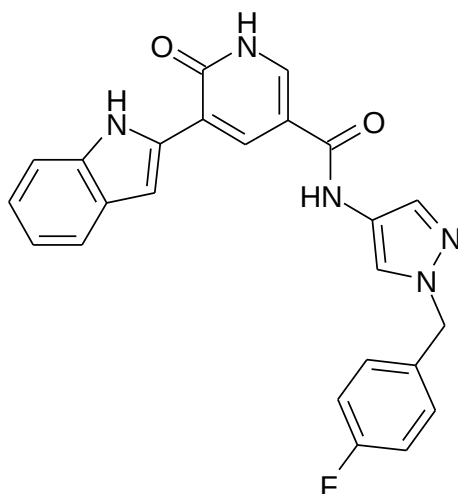


[000109] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 2, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 3.

[000110] LC/MS: Tr = 2,24 min (270 nm), m/z = 428 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000111] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 5,35 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,04 (m, 5H), 7,24 (br s, 1H), 7,40 (qd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,30 (br s, 1H), 11,53 (br s, 1H).

Exemplo 10: [1-(4-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.



[000112] O composto do título foi preparado por modificações simples do protocolo descrito para o exemplo 3, mas ainda usando a via descrita no esquema 2.

[000113] A principal modificação foi para a etapa 3, e essa é descrita abaixo.

[000114] Terc-butil éster de ácido 2-[2-oxo-5-(1H-pirazol-4-ylcarbamoyl)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (2d) (100 mg, 0,182 mmol) foi agitado em acetona (5 ml) com carbonato de potássio (126 mg, 0,91 mmol) e brometo de 4-fluorobenzila (41 mg, 27 μ l, 0,218 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 50°C por 8 horas, e então resfriada à temperatura ambiente. Os inorgânicos foram separados via filtração, e a torta de filtro foi lavada com acetato de etila (2 x 5 ml). As lavagens combinadas e o filtrado foram concentrados em vácuo, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com 20% de acetato de etila / hexano para obter o composto desejado como um óleo, 87 mg, 72%.

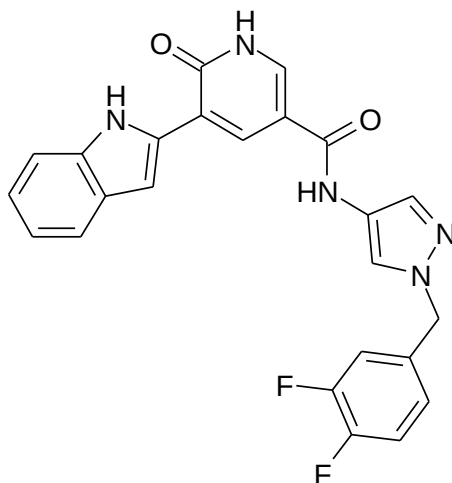
[000115] O composto do título foi isolado como um sólido amarelo.

[000116] LC/MS: Tr = 2,29 min (270 nm), m/z = 428 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000117] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 5,35 (s, 2H), 6,98 - 7,03 (m, 1H), 7,09 - 7,14 (m, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,12 - 8,15 (m, 2H), 8,58

(d, 1H), 10,34 (s, 1H), 11,54 (br s, 1H), 12,1 (br s, 1H).

Exemplo 11: [1-(3,4-difluor-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

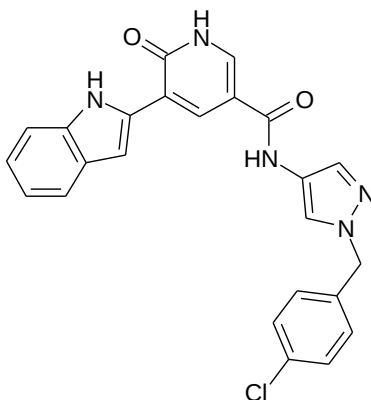


[000118] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 2, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 10.

[000119] LC/MS: Tr = 1,21 min (270 nm), m/z = 446 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000120] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 5,35 (s, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,30 (br s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (q, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (s, 1H) 8,15 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), NH (x3) não visto.

Exemplo 12: [1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

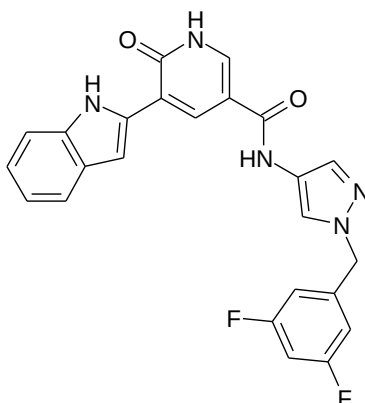


[000121] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 2, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 10.

[000122] LC/MS: Tr = 1,24 min (270 nm), m/z = 444 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000123] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 5,40 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (s, 1H) 8,20 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,45 (s, 1H), NH (x3) não visto.

Exemplo 13: [1-(3,5-difluór-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

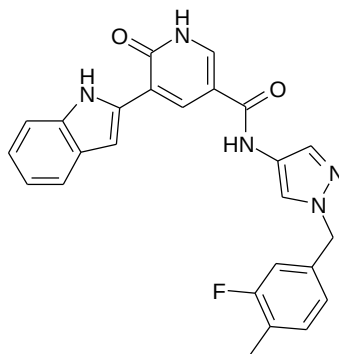


[000124] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 2, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 10.

[000125] LC/MS: Tr = 1,22 min (270 nm), m/z = 446 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000126] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 5,40 (s, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (s, 1H) 8,15 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), NH (x2) não visto.

Exemplo 14: [1-(3-fluór-4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

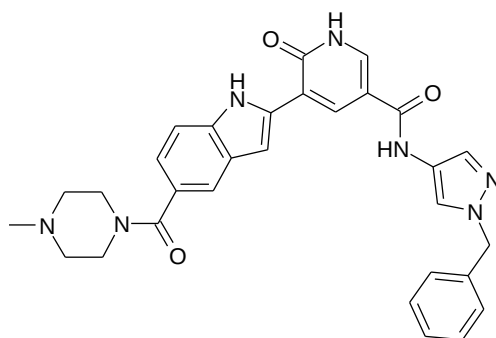


[000127] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 2, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 10.

[000128] LC/MS: Tr = 1,25 min (270 nm), m/z = 442 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000129] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,25 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,00 (m, 3H), 7,10 (t, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), NHs não visto.

Exemplo 15: (1-Benzil-1H-pirazol-4-il)-amida de ácido 5-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.



[000130] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 3.

Etapas 1: Preparação de benzil éster de ácido 1H-indol-5-carboxílico (3a).

[000131] A uma solução de ácido indol-5-carboxílico (2,63 g, 16,34 mmols) em N,N-dimetilformamida (50 ml) foi adicionado bicarbonato de sódio (8,24 g, 98,04 mmols) e brometo de benzila (11,66 ml, 98,04 mmols). A reação foi agitada por 48 horas à temperatura ambiente sob nitrogênio. A reação foi então particionada entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com mais uma porção de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4) e evaporadas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO_2 , eluindo com 20% acetato de etila / hexano seguido por 50% acetato de etila / hexa-

no para obter o composto do título como um óleo, 4,82 g, quantitativo.

Etapas 2: Preparação de 1-terc-butil éster de 5-benzil éster de ácido indol-1,5-dicarboxílico (3b).

[000132] A uma solução do intermediário (3a), benzil éster de ácido 1H-indol-5-carboxílico (4,8 g, 16,34 mmols), em acetonitrila (100 ml) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (3,92 g, 17,97 mmols) e 4-dimetilaminopiridina (0,2 g, 1,63 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente sob nitrogênio por 12 horas. A reação foi concentrada em vácuo e o produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂, eluindo com 20% de acetato de etila / hexano para obter o composto do título como um sólido esbranquiçado, 5,04 g, 88%.

Etapas 3: Preparação de 1-terc-butil éster de 5-benzil éster de ácido indol-2-borônico (3c).

[000133] A uma solução do intermediário (3b), 1-terc-butil éster de 5-benzil éster de ácido indol-1,5-dicarboxílico (5,04 g, 14,36 mmols) em tetra-hidrofurano (50 ml) a 0° C foi adicionado borato de tri-isopropila (5 ml, 21,54 mmols). Solução de di-isopropilamida de lítio preparada recentemente (18,67 mmols) em tetra-hidrofurano (10 ml) foi então adicionada por gotejamento a 0° C e a reação foi agitada a 0° C por 2 horas sob nitrogênio. O pH da mistura reacional foi ajustado para pH 7 pela adição cuidadosa de uma solução aquosa de ácido clorídrico a 2 M e agitada à temperatura ambiente por mais 30 minutos. As camadas orgânicas foram separadas, secas (Na₂SO₄) e concentradas em vácuo. Isso forneceu o composto do título, que foi usado sem purificação adicional, 5,05 g, quantitativo.

Etapas 4: Preparação de 1-terc-butil éster de 5-benzil éster de ácido 2-[5-metoxicarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-indol-1,5-dicarboxílico (3d).

[000134] A uma solução do intermediário (1a), éster de ácido 5-iodo-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico

(2,94 g, 7,18 mmols), em N,N-dimetilformamida (16 ml) foi adicionado o intermediário (3c), 1-terc-butil éster de 5-benzil éster de ácido indol-2-borônico, (5,05 g, 14,36 mmols) e acetato de potássio (2,11 g, 21,54 mmols). A mistura reacional foi desgaseificada por 10 minutos após o que dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (0,25 g, 0,359 mmol) foi adicionado e a mistura reacional desgaseificada por mais 10 minutos. A mistura reacional foi então aquecida a 60°C em micro-ondas por 20 minutos. A mistura reacional foi concentrada em vácuo, e o resíduo particionado entre diclorometano e água. A camada orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com mais uma porção de diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e evaporadas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂, eluindo com 20% acetato de etila / hexano para obter o composto do título como um óleo amarelo, 2,07 g, 46%.

Etapa 5: Preparação de 1-terc-butil éster de ácido 2-[5-metoxycarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1,5-dicarboxílico (3e).

[000135] A uma solução desgaseificada do intermediário (3d), 5-1-terc-butil éster de benzil éster de ácido 2-[5-metoxycarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1,5-dicarboxílico, (2,07 g, 3,27 mmols) em metanol (30 ml) foi adicionado paládio, 10% em peso em carbono ativado (50 mg) e a reação desgaseificada novamente. A reação foi aquecida a 30°C por 72 horas sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura reacional foi então filtrada através de uma almofada de celite e a almofada enxaguada com metanol quente (20 ml). O filtrado combinado e as lavagens foram concentrados em vácuo e derramados em 4 x 10 g de colunas PE-AX. As colunas foram então purgadas com metanol e eluídas com 20% de ácido acético / metanol. As camadas orgânicas foram concentradas em vácuo. Ao resíduo foi adicionado éter e esse foi concentrado em vácuo. Esse processo foi

preparado mais duas vezes e forneceu o composto do título desejado como um sólido marrom, 627 mg, 35%.

Etapa 6: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-metoxycarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-indol-1-carboxílico (3f).

[000136] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 3, Etapa 2, com o intermediário (3e), 1-terc-butil éster de ácido 2-[5-metoxycarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1,5-dicarboxílico. Após o tratamento em meio aquoso usual, o produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂, eluindo com 6% de metanol / diclorometano para obter o composto do título como uma goma amarela, 219 mg, 95%.

Etapa 7: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-carbóxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-indol-1-carboxílico (3g).

[000137] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 1, etapa 3, com o intermediário (3f), terc-butil éster de ácido 2-[5-metoxycarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-indol-1-carboxílico. Após tratamento usual, o composto do título desejado foi isolado como um sólido amarelo, 142 mg, 66%.

Etapa 8: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-(1-benzil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-indol-1-carboxílico (3h).

[000138] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 1, etapa 4, com o intermediário (3g), Terc-butil éster de ácido 2-[5-carbóxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-indol-1-carboxílico. Após tratamento usual, o produto bruto foi purifica-

do por cromatografia rápida em SiO₂, eluindo com 5% de metanol / diclorometano para obter o composto do título como uma espuma marrom, 178 mg, quantitativo.

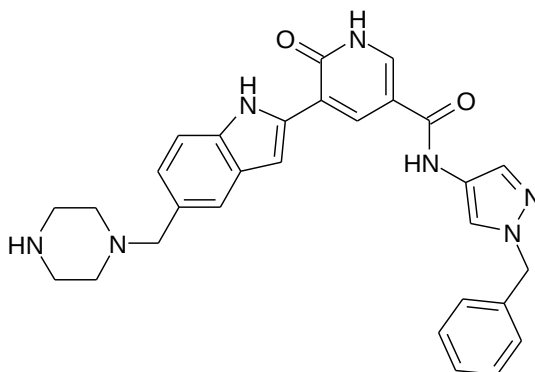
Etapa 9: Preparação do composto do título (1-benzil-1H-pirazol-4-il)-amida de ácido 5-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

[000139] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 1, etapa 5, com o intermediário (3h), terc-butil éster de ácido 2-[5-(1-benzil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-indol-1-carboxílico. Após tratamento usual, o produto bruto foi levantado em metanol (1 ml) e carregado em uma coluna SCX de 5g. A coluna foi purgada com metanol e então eluída com solução de amônia a 7N em metanol. O eluente foi concentrado em vácuo e o resíduo purificado novamente por HPLC preparativa em pH 4 para obter o composto do título como um sólido marrom, 13 mg, 10%.

[000140] LC/MS Tr = 1,52 min (270 nm), m/z = 536 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000141] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 2,21 (s, 3H), 2,33 (br m, 4H), 3,53 - 3,56 (br m, 4H), 3,33 (s, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,31 (m, 6H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 10,31 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 12,5 (s, 1H).

Exemplo 16: (1-Benzil-1H-pirazol-4-il)-amida de ácido 6-oxo-5-(5-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.



[000142] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 4.

Etapa 1: Preparação de terc-butil éster de ácido indol-2-borônico-5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-indol-1-carboxílico (4a).

[000143] A uma solução agitada de indol-5-carboxaldeído (2 g, 13,8 mmols) em tolueno (10 ml) foram adicionados 4-dimetilaminopiridina (1 mol%, 10 mg) e dicarbonato de di-terc-butila (3,14 g, 14,5 mmols) e a mistura agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. Após esse tempo, piperazina-1-carboxilato de terc-butila (2,56 g, 13,8 mmols) foi adicionado seguido por triacetóxi boroidreto de sódio (4,44 g, 20,7 mmols) em partes. Após agitação por 90 minutos, uma solução de 2,5% em volume de ácido acético em água (10 ml) foi adicionada, agitada brevemente e a camada orgânica separada. Essa camada foi lavada com água (50 ml) e concentrada à quase secura. Metanol (50 ml) foi adicionado e a reação concentrada à secura. O resíduo foi triturado com tolueno e os licores concentrados à secura para produzir o indol protegido. Esse resíduo foi dissolvido em tetra-hidrofurano anidro (6 ml).

[000144] Essa solução foi adicionada via seringa em um frasco purgado com nitrogênio e resfriada a 5°C. borato de tri-isopropila (4,77 ml, 20,7 mmols) foi adicionado, seguido pela adição lenta de solução de di-isopropilamida de lítio a 2M em tetra-hidrofurano (8,95 ml, 17,9 mmols), assegurando que a temperatura permaneceu entre 0 e 5°C. A mistura foi agitada a 5°C por uma hora, então arrefecida pela adição de uma solução aquosa de ácido clorídrico a 2M (2 ml). O pH foi ajustado para 7 com solução aquosa de amônia, o banho de gelo removido e a mistura bifásica resultante agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄) e concentrada em vácuo para obter o composto do título, 6,34 g, quantitativo.

Etapa 2: Preparação de terc-butil éster de ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-2-[5-metoxycarbonil-2-oxo-1-(2-

trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (4b).

[000145] O intermediário (4a), terc-butil éster de ácido indol-2-borônico-5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-indol-1-carboxílico (6,34 g, 13,8 mmols), acetato de potássio (2,59 g, 26,4 mmols) e o intermediário (1a), metil éster de ácido 5-iodo-6-(2-trimetilsilanil-etóxi)-nicotínico (3,51 g, 8,6 mmols) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (70 ml). A reação foi desgaseificada três vezes usando ciclos alternados de vácuo e nitrogênio seco e então dicloreto de bis(trifenilfosfino)paládio (II) (0,45 g, 0,64 mmol) foi adicionado. A mistura foi novamente desgaseificada, então aquecida sob uma atmosfera de nitrogênio a 60°C por uma hora. A mistura foi resfriada, concentrada à secura e o resíduo foi particionado entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com mais uma porção de acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com hexano – 20% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o composto do título desejado como um sólido de cor cobre, 2,4 g, 40%.

Etapa 3: Preparação de terc-butil éster de ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-2-[5-carbóxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (4c).

[000146] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 1, etapa 3, com o intermediário (4b), Terc-butil éster de ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-2-[5-metoxycarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico. Após tratamento usual, o composto do título foi isolado como uma espuma marrom, 2,35 g, quantitativo.

Etapa 4: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-(1-benzil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-indol-1-

carboxílico (4d).

[000147] O intermediário (4c), terc-butil éster de ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-2-[5-carbóxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico, (1 g, 1,46 mmol), benzil-1H-pirazol-4-il amina (0,75 g, 4,39 mmols), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,59 g, 4,39 mmols) e tetra-hidrofurano (15 ml) foram localizados em um frasco de micro-ondas. A essa solução foram adicionados N,N-di-isopropiletilamina (0,58 g, 0,78 ml, 4,49 mmols) e cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida (0,84 g, 4,39 mmols), o frasco tampado e aquecido no micro-ondas a 90°C por 30 minutos. Após resfriamento, a mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo particionado entre água e diclorometano. A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com mais uma porção de diclorometano. As camadas de diclorometano combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com diclorometano – 15% de metanol / diclorometano (gradiente) para obter o composto do título desejado como uma espuma amarela, 1,0 g, 82%.

Etapa 5: Preparação do Composto do título (1-benzil-1H-pirazol-4-il)-amida de ácido 6-oxo-5-(5-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

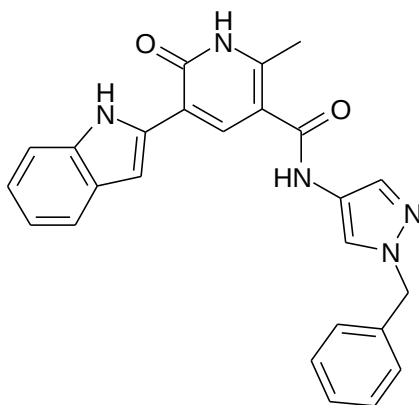
[000148] A uma solução do intermediário (4d), terc-butil éster de ácido 2-[5-(1-benzil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-indol-1-carboxílico, (120 mg, 0,14 mmol) em metanol (4 ml) foi adicionado ácido clorídrico, 37% (0,75 ml). A mistura foi aquecida a 90°C por 3 horas. A reação foi deixada atingir temperatura ambiente e o pH ajustado para 7 pela adição cuidadosa de solução de amônia a 7N em metanol. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo bruto resultante foi purificado via

HPLC preparativa em pH 9, para obter o composto do título como um sólido amarelo, 1,83 mg, 3%.

[000149] LC/MS: Tr = 1,59 min (270 nm), m/z = 508 [M+H]⁺. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000150] ¹H RMN (d₄ MeOD): δ 2,71 (br t, 4H), 3,18 (t, 4H), 3,70 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,29 (m, 5H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), NHs não visto.

Exemplo 17: (1-benzil-1H-pirazol-4-il)-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.



[000151] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 5.

Etapa 1: Preparação de dietil éster de ácido (E)-4-[1-amino-et-(Z)-ilideno]-pent-2-enodioico (5a).

[000152] Propiolato de etila (39,2 g, 41 ml, 400 mmols) foi adicionado a 3-aminocrotonato de etila (51,75 g, 400 mmols) e a mistura aquecida a 90°C por 90 minutos para obter um óleo vermelho-escuro. A mistura foi deixada resfriando, para obter o produto como um sólido laranja-escuro, 87,0 g (96%).

Etapa 2: Preparação de Etil éster de ácido 2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico (5b).

[000153] Uma solução do intermediário (5a), dietil éster de ácido (E)-4-[1-amino-et-(Z)-ilideno]-pent-2-enodioico (51 g, 225 mmols), em N,N-dimetilformamida (250 ml) foi aquecida a 175°C por 24 horas para ob-

ter uma solução marrom-escura. A solução resultante foi deixada resfriando e um precipitado marrom-clarolentamente formado. O precipitado foi removido por filtração e os sólidos lavados com diclorometano (75 ml) e hexano (100 ml) para obter um pó amarelo-claro. Os sólidos foram secos em vácuo (60°C) para obter o composto do título como um pó amarelo-claro, 14,45 g (36%).

Etapa 3: Preparação de etil éster de ácido 5-iodo-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico (5c).

[000154] N-Iodosuccinimida (40 g, 180 mmols) foi adicionada a uma suspensão do intermediário (5b), etil éster de ácido 2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico (18,1 g, 100 mmols) em acetonitrila (400 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio. A suspensão resultante foi aquecida a 95°C por 5 horas para obter uma solução laranja inicial. Um precipitado esbranquiçado foi lentamente formado. A suspensão resultante foi deixada resfriando e foi derramada em água (1200 ml) para obter um precipitado esbranquiçado. A camada orgânica separada por filtração e os sólidos lavados com água (500 ml) para obter um pó esbranquiçado. Os sólidos foram secos em vácuo (60°C) para obter o produto como um pó esbranquiçado, 28,3 (92%).

Etapa 4: Preparação de etil éster de ácido 5-iodo-2-metil-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico (5d).

[000155] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 1, etapa 1, usando o intermediário (5c), etil éster de ácido 5-iodo-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico. Após tratamento usual o produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com 20% de acetato de etila / hexano para obter o produto como um óleo amarelo/verde, 30,5 g (76%).

Etapa 5: Preparação de etil éster de ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridina-3-

carboxílico (5e).

[000156] Um frasco de micro-ondas (20 ml) foi carregado com o intermediário (5d), etil éster de ácido 5-iodo-2-metil-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico (0,87 g, 1,99 mmol), carbonato de potássio (0,825 g, 5,97 mmols), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)indol-2-borônico (0,624 g, 2,39 mmols), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), complexo com diclorometano (0,082g, 5 mol%), tetra-hidrofurano (14 ml) e água (2,3 ml). Os conteúdos do frasco foram desgaseificados e então aquecidos a 60°C por 1 hora sob irradiação de micro-ondas. Após resfriamento, a mistura reacional foi particionada entre salmoura (50 ml) e acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ com hexano – 15% acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o composto do título como uma espuma amarela, 1,02 g, 97%.

Etapa 6: Preparação de ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico (5f).

[000157] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 1, etapa 3, usando o intermediário (5e), etil éster de ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico. Após o tratamento usual, o composto do título foi isolado como um sólido amarelo, 419 mg, 92%.

Etapa 7: Preparação de (1-benzil-1H-pirazol-4-il)-amida de ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico (5g).

[000158] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 16, etapa 4, com o intermediário (5f), ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico. Após o tratamento usual,

o produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com hexano – 33% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o composto do título desejado como um sólido amarelo, 110 mg, 84%.

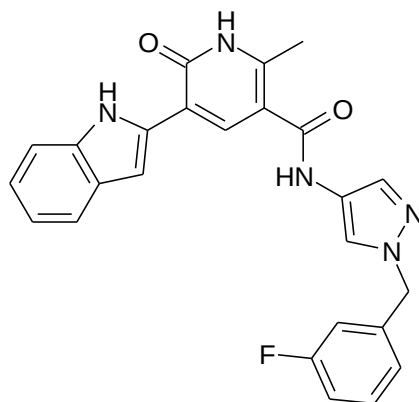
Etapa 8: Preparação do composto do título: (1-benzil-1H-pirazol-4-il)-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

[000159] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 1, etapa 5, com o intermediário (5g), (1-benzil-1H-pirazol-4-il)-amida de ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico. A purificação do produto bruto foi executada usando trituração com acetonitrila. O composto do título foi isolado como um sólido amarelo, 14 mg, 20%.

[000160] LC/MS: Tr = 2,29 min (270 nm), m/z = 424 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000161] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 2,46 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,97 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,22 - 7,38 (m, 6H), 7,47 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 12,28 (br s, 1H).

Exemplo 18: [1-(3-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.



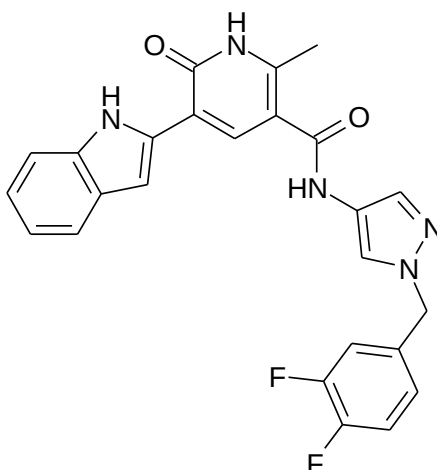
[000162] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 5, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 17.

[000163] LC/MS: Tr = 2.28 min (270 nm), m/z = 442 [M+H]. Tempo

de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000164] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,47 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,97 - 7,16 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 12,28 (br s, 1H).

Exemplo 19: [1-(3,4-difluór-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

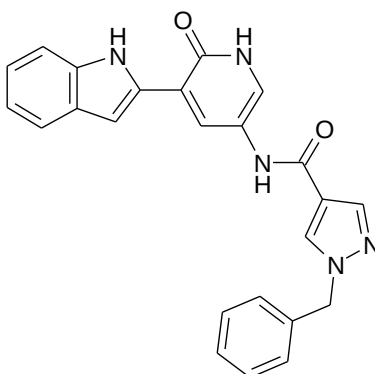


[000165] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 5, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 17.

[000166] LC/MS: Tr = 2,32 min (270 nm), m/z = 460 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000167] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,47 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,98 - 7,59 (m, 9H), 8,17 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 12,28 (br s, 1H).

Exemplo 20: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000168] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 6.

Etapa 1: Preparação de 3-iodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona (6a).

[000169] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 1, etapa 1, usando 2-hidróxi-3-iodo-5-nitro piridina. Após o tratamento usual, o produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo primeiro com hexano e então 20% de acetato de etila / hexano para primeiramente obter o composto substituído de oxigênio indesejado e então o composto do título desejado como um óleo amarelo, 4,36 g, 59%.

Etapa 2: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (6b).

[000170] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 17, etapa 5, usando o intermediário (6a), 3-iodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona. Após o tratamento usual, o produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com hexano – 20% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o composto do título desejado como um óleo 0,523 g, 64%.

Etapa 3: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (6c).

[000171] Um frasco de fundo redondo foi carregado com o intermediário (6b), terc-butil éster de ácido 2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico, (0,485 g, 1 mmol), tetra-hidrofurano (5 ml) e acetato de paládio (11 mg, 5 % em mol). O frasco foi vedado e purgado com nitrogênio. Enquanto purgando o frasco com nitrogênio, uma solução de fluoreto de potássio (116 mg, 2 mmols) em água (2 ml), que foi completamente desgaseificada, foi adicionada via seringa. A entrada de nitrogênio foi removida e subs-

tituída com um balão de nitrogênio. Poli(metil-hidrossiloxano) (0,44 ml) foi adicionado por gotejamento e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi diluída com diclorometano (20 ml) e solução aquosa com bicarbonato de sódio saturado (20 ml). A camada orgânica foi separada, filtrada através de um leito de celite e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com hexano – 50% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o composto do título desejado como um sólido marrom 0,308 g, 67%.

Etapa 4: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-[(1-benzil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (6d).

[000172] A uma solução de (6c), terc-butil éster de ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (0,3 g, 0,659 mmol), em acetonitrila (10 ml) foram adicionados ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,111 g, 0,549 mmol) e trietilamina (0,133 g, 0,184 ml, 1,32 mmol). Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametilurônio (0,312 g, 0,823 mmol) foi adicionado por último e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo foi particionado entre acetato de etila (25 ml) e solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio saturado (20 ml). A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com mais uma porção de acetato de etila (25 ml). As camadas de acetato de etila combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na₂SO₄) e concentradas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com hexano – 35% de acetato de etila / hexano – 50% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o composto do título desejado como um sólido marrom-claro, 0,246 g, 70%.

Etapa 5: Preparação do composto do título: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-

di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.

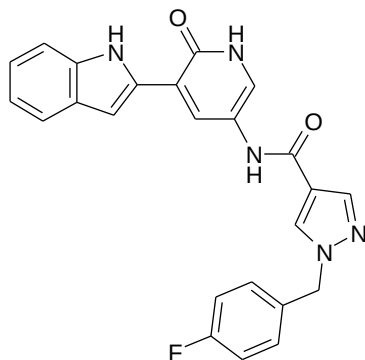
[000173] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 1, etapa 5, com o intermediário (6d), terc-butil éster de ácido 2-[5-[(1-benzil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico.

[000174] O produto bruto resultante foi purificado por trituração com acetonitrila, para obter o composto do título como um sólido amarelo, 64 mg, 42%.

[000175] LC/MS: Tr = 2,16 min (270 nm), m/z = 410 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000176] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,06 - 7,10 (m, 2H), 7,29 - 7,41 (m, 5H), 7,52 (t, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 21: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(4-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000177] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 6, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 20, mas usando o intermediário (6e) na etapa 4.

Preparação de ácido 1-(4-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico (6e).

[000178] Etil éster de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (1 g, 7,14 mmols) foi agitado em acetona (15 ml) com carbonato de potássio (4,93 g, 35,7 mmols) e brometo de 4-fluorobenzila (1,62 g, 0,746 ml, 8,56 mmols) foi adicionado. A reação foi aquecida a 50°C por 4 horas.

A reação foi resfriada e os inorgânicos foram separados via filtração. A torta de filtro foi lavada com acetato de etila (2 x 10 ml) e as lavagens combinadas e o filtrado foram concentrados em vácuo.

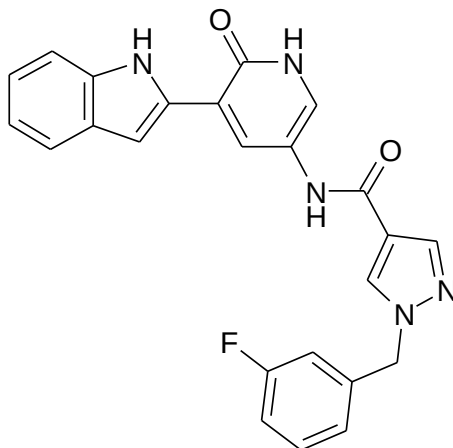
[000179] O resíduo foi submetido a refluxo em metanol (10 ml) contendo hidróxido de potássio (0,8 g, 14,28 mmols) por 18 horas. A reação foi resfriada e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em H₂O e lavado com diclorometano. A camada aquosa foi separada e cuidadosamente acidificada usando uma solução aquosa de ácido clorídrico a 6N. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com quantidades abundantes de água e seco em vácuo para obter o composto do título, 1,05 g, 67%.

[000180] O composto do título, exemplo 21, foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido verde, 80 mg, 51%.

[000181] LC/MS: Tr = 1,14 min (270 nm), m/z = 428 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000182] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 5,44 (s, 2H), 6,96 - 7,01 (m, 1H), 7,05 - 7,20 (m, 5H), 7,40 - 7,47 (m, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 2H), 7,80 - 7,84 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

Exemplo 22: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(3-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



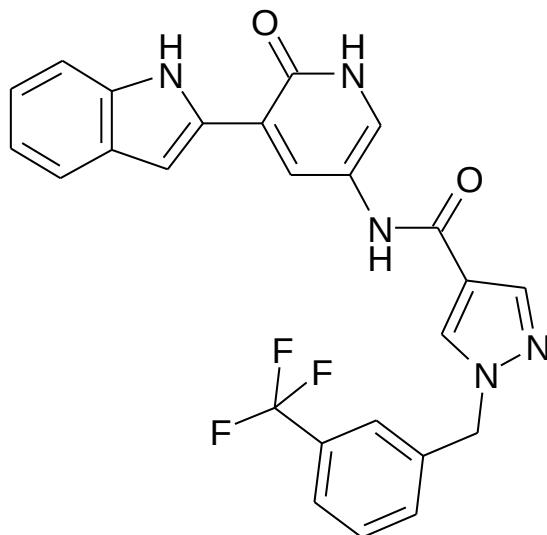
[000183] O composto do título foi preparado pela via descrita no es-

quema 6, seguindo o mesmo procedimento experimental dos exemplos 20 e 21.

[000184] LC/MS: Tr = 1,14 min (270 nm), m/z = 428 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000185] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 5,44 (s, 2H), 6,96 - 7,01 (m, 1H), 7,05 - 7,22 (m, 5H), 7,40 - 7,47 (m, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,02 (br s, 1H).

Exemplo 23: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(3-trifluorometil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

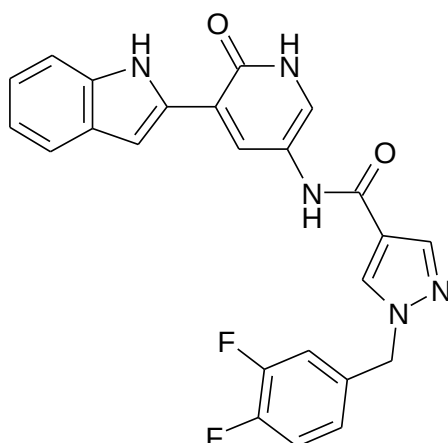


[000186] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 6, seguindo o mesmo procedimento experimental dos exemplos 20 e 21.

[000187] LC/MS: Tr = 1,21 min (270 nm), m/z = 478 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000188] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 5,53 (s, 2H), 6,96 - 7,01 (m, 1H), 7,05 - 7,10 (m, 2H), 7,49 - 7,72 (m, 6H), 7,80 - 7,84 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,02 (br s, 1H).

Exemplo 24: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(3,4-difluor-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

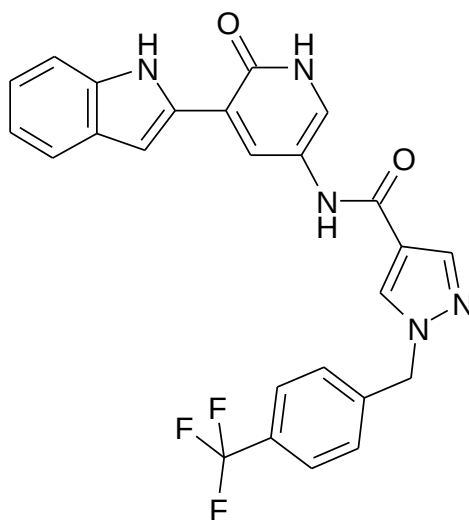


[000189] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 6, seguindo o mesmo procedimento experimental dos exemplos 20 e 21.

[000190] LC/MS: Tr = 1,16 min (270 nm), m/z = 446 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000191] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,96 - 7,01 (m, 1H), 7,05 - 7,10 (m, 2H), 7,12 - 7,18 (m, 1H), 7,37 - 7,55 (m, 4H), 7,81 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

Exemplo 25: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(4-trifluorometil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



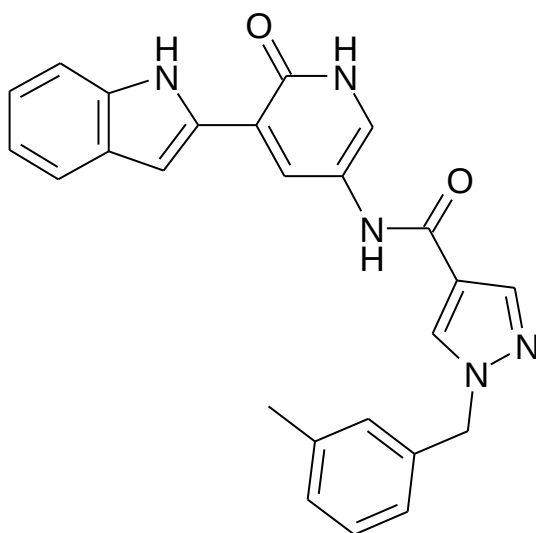
[000192] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 6, seguindo o mesmo procedimento experimental dos exem-

plos 20 e 21.

[000193] LC/MS: Tr = 1,21 min (270 nm), m/z = 478 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000194] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 5,54 (s, 2H), 6,95 - 7,01 (m, 1H), 7,05 - 7,10 (m, 2H), 7,44 - 7,56 (m, 4H), 7,76 (d, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 11,91 (br s, 1H), NH não visto.

Exemplo 26: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(3-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

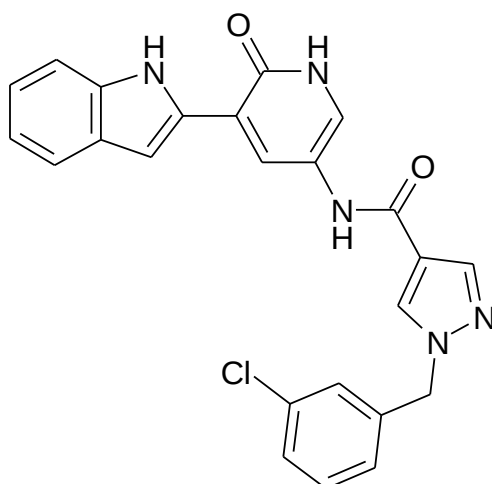


[000195] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 6, seguindo o mesmo procedimento experimental dos exemplos 20 e 21.

[000196] LC/MS: Tr = 2,29 min (270 nm), m/z = 424 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000197] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,30 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,95 - 7,01 (m, 1H), 7,04 - 7,17 (m, 5H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,55 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

Exemplo 27: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(3-cloro-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

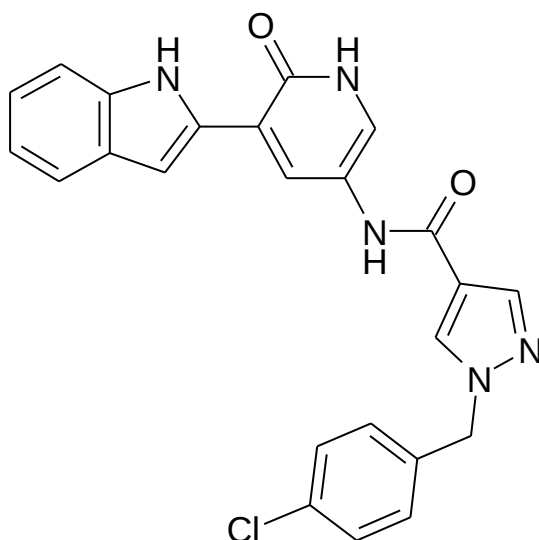


[000198] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 6, seguindo o mesmo procedimento experimental dos exemplos 20 e 21.

[000199] LC/MS: Tr = 2,31 min (270 nm), m/z = 444, 446 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000200] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 5,43 (s, 2H), 6,95 - 7,11 (m, 3H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,34 - 7,57 (m, 5H), 7,81 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,02 (br s, 1H).

Exemplo 28: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



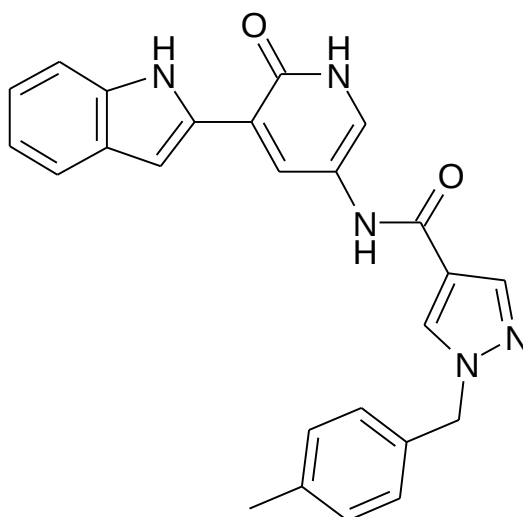
[000201] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 6, seguindo o mesmo procedimento experimental dos exem-

plos 20 e 21.

[000202] LC/MS: Tr = 2,31 min (270 nm), m/z = 444, 446 [M+H].
Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000203] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,96 - 7,11 (m, 3H), 7,29 - 7,34 (m, 2H), 7,43 - 7,56 (m, 4H), 7,81 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,02 (br s, 1H).

Exemplo 29: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

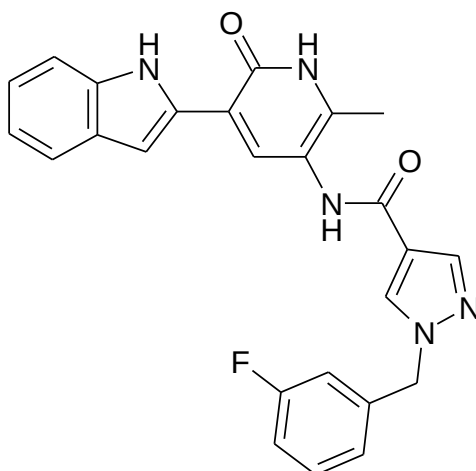


[000204] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 6, seguindo o mesmo procedimento experimental dos exemplos 20 e 21.

[000205] LC/MS: Tr = 2,28 Min (270 nm), m/z = 424 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000206] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,94 - 7,11 (m, 3H), 7,19 (m, 4H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

Exemplo 30: [5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(3-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000207] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 7.

Etapa 1: Preparação de 3-iodo-6-metil-5-nitro-1H-piridin-2-ona (7a).

[000208] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental do exemplo 17, etapa 3, usando 2-hidróxi-6-metil-5-nitropiridina. O tratamento usual forneceu o composto do título como um sólido amarelo-claro, 4,95 g, 81%.

Etapa 2: Preparação de 3-iodo-6-metil-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona (7b).

[000209] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental do exemplo 1, etapa 1, usando o intermediário (7a), 3-iodo-6-metil-5-nitro-1H-piridin-2-ona. Após o tratamento usual, o produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo primeiro com hexano e então 10% de acetato de etila / hexano para primeiramente obter o composto substituído de oxigênio indesejado e então o composto do título desejado como um óleo amarelo, 3,6 g, 42%.

Etapa 3: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[6-metil-5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (7c).

[000210] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 17, etapa 5, com o intermedi-

ário (7b), 3-iodo-6-metil-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona. Após o tratamento usual, o produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ com hexano – 10% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o composto do título como um sólido de cor creme, 3,46 g, 72%.

Etapa 4: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-amino-6-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (7d).

[000211] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 20, etapa 3, com o intermediário (7c), terc-butil éster de ácido 2-[6-metil-5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico.

Após o tratamento usual, o produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ com hexano – 65% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o composto do título como uma espuma amarela, 2,27 g, 83%.

Etapa 5: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-{[1-(3-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-6-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (7e).

[000212] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental usado no exemplo 20, etapa 4, com o intermediário (7d), terc-butil éster de ácido 2-[5-amino-6-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico, e ácido 1-(3-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico, que foi sintetizado de acordo com o protocolo descrito para o intermediário (6a) no exemplo 21. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ com hexano – 50% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o composto do título como um óleo amarelo, 80 mg, 70%.

Etapa 6: Preparação do composto do título: [5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(3-flúor-benzil)-1H-

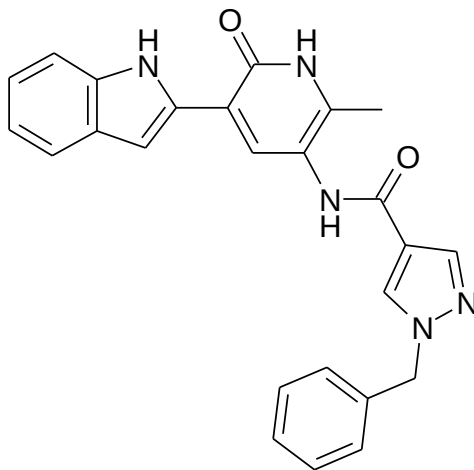
pirazol-4-carboxílico.

[000213] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental do exemplo 1, etapa 5, com o intermediário (7e), terc-butil éster de ácido 2-[5-[[1-(3-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-6-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico. O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido verde-claro, 8 mg, 15%.

[000214] LC/MS: Tr = 1,93 min (270 nm), m/z = 442 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000215] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 2,18 (s, 3H), 5,45 (s, 2H) 6,95 - 7,01 (m, 1H), 7,04 - 7,1 (m, 1H), 7,12 - 7,22 (m, 4H), 7,42 - 7,56 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 11,45 (br s, 1H), 12,18 (br s, 1H).

Exemplo 31: [5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



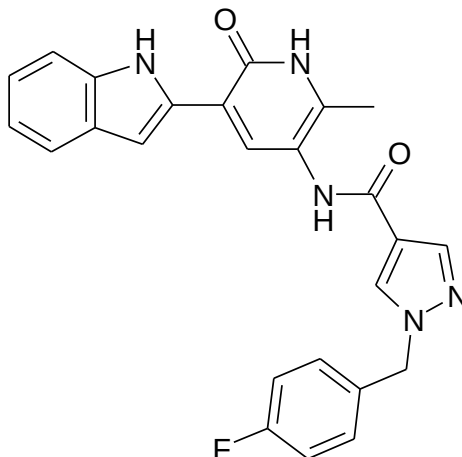
[000216] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 7, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 30.

[000217] LC/MS: Tr = 2,15 min (270 nm), m/z = 424 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000218] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 2,16 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 5H), 7,44 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 11,42 (s,

1H), 12,14 (br s, 1H).

Exemplo 32: [5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(4-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

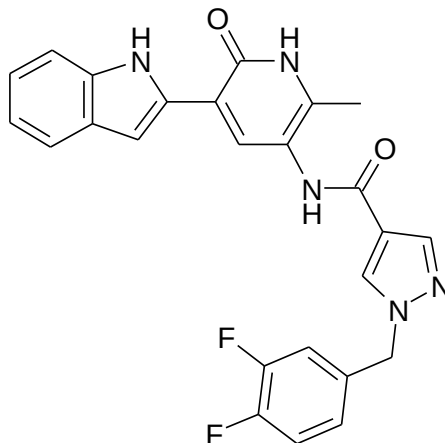


[000219] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 7, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 30.

[000220] LC/MS: Tr = 2,18 min (270 nm), m/z = 442 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000221] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 2,16 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,19 - 7,39 (m, 4H), 7,44 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 12,14 (br s, 1H).

Exemplo 33: [5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(3,4-diflúor-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



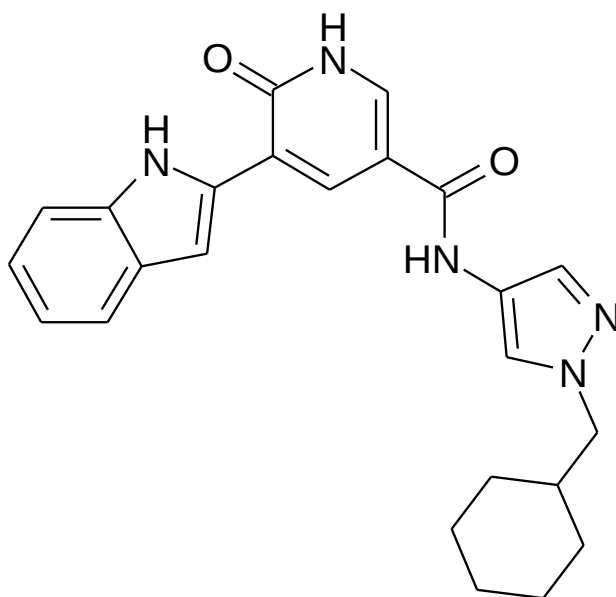
[000222] O composto do título foi preparado pela via descrita no es-

quema 7, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 30.

[000223] LC/MS: Tr = 2,21 min (270 nm), m/z = 460 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000224] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,16 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,38 - 7,50 (m, 4H), 7,96 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 12,15 (br s, 1H).

Exemplo 34: (1-ciclo-hexilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

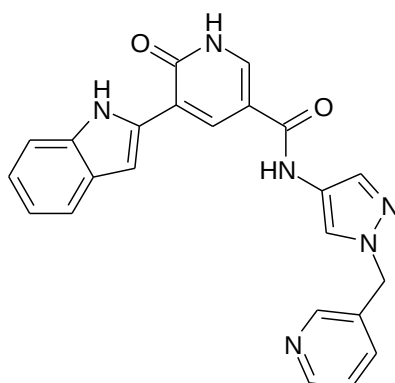


[000225] O composto do título foi preparado de acordo com a via geral descrita no esquema 1.

[000226] LC/MS: Tr = 2,20 min (270 nm), m/z = 416 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000227] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,92 - 1,02 (m, 2H), 1,15 - 1,26 (m, 3H), 1,53 (d, 2H), 1,6 - 1,72 (m, 3H), 1,75 - 1,85 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 6,99 - 7,03 (m, 1H), 7,09 - 7,13 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,56 - 7,59 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H), 10,28 (br s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,49 (br s, 1H).

Exemplo 35: (1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

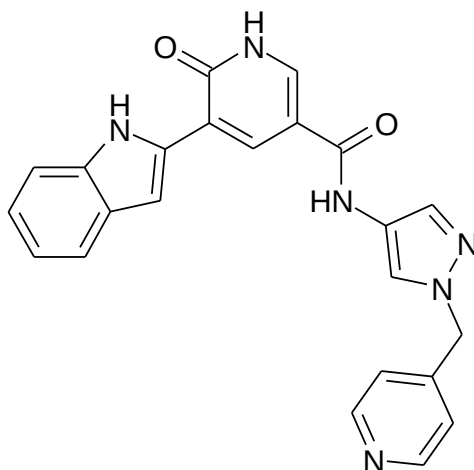


[000228] O composto do título foi preparado de acordo com a via geral descrita no esquema 1.

[000229] LC/MS: Tr = 1,83 min (270 nm), m/z = 409 [M-H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos / neg).

[000230] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 5,38 (s, 2H), 6,98 (td, 1H), 7,10 (td, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,38 (ddd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,65 (dt, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,51 (m, 2H), 8,56 (d, 1H), 10,31 (s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,50 (br s, 1H).

Exemplo 36: (1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.



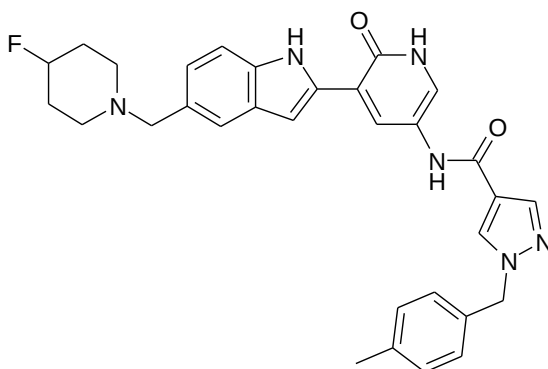
[000231] O composto do título foi preparado de acordo com a via geral descrita no esquema 1.

[000232] LC/MS: Tr = 1,78 min (270nm), m/z = 411 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos / neg).

[000233] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,98 (td, 1H), 7,09 (t,

1H), 7,12 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 10,34 (s, 1H), 11,53 (br s, 1H), 12,45 (br s, 1H).

Exemplo 37: {5-[5-(4-flúor-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000234] O composto do título foi preparado de acordo com a via descrita no esquema 8.

Etapas 1: Preparação de (1H-indol-5-il)-metanol (8a).

[000235] A uma solução mecanicamente agitada de ácido indol-5-carboxílico (26,3 g, 163 mmols) em tetra-hidrofurano (600 ml), foi adicionada uma solução de hidreto de alumínio e lítio a 1,0 M em tetra-hidrofurano (200 ml, 200 mmols) por gotejamento à temperatura ambiente. Uma solução de hidreto de alumínio e lítio a 2,0M em tetra-hidrofurano (22 ml, 44 mmols) foi adicionada por gotejamento à temperatura ambiente, e então a mistura reacional foi cuidadosamente aquecida até refluxo e mantida nesta temperatura por 1 hora. A mistura reacional foi resfriada até temperatura ambiente e então água (13 ml) foi adicionada por gotejamento, seguida por uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% (13 ml), e água (20 ml). A suspensão foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, filtrada através de um leito de celite e a torta de filtro lavada com acetato de etila (2 x 200 ml). O filtrado e as lavagens foram combinados e as camadas orgânicas foram separadas, secas (Na₂SO₄) e concentradas em vácuo, para obter

o óleo vermelho-escuro. O produto bruto resultante foi suspenso em hexano (200 ml), e acetato de etila (10 ml) foi adicionado. Essa mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas, e os sólidos foram separados via filtração e lavados com hexano para obter o composto do título como um sólido marrom-claro, 22,25 g, 93%.

Etapa 2: Preparação de terc-butil éster de ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico (8b).

[000236] A uma solução mecanicamente agitada de (1H-indol-5-il)-metanol (8a) (22,2 g, 151 mmols) em diclorometano (300 ml) à temperatura ambiente foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (39,0 g, 52,6 ml, 302 mmols) seguido por uma solução de cloreto de terc-butildimetilsilila (25 g, 166 mmols) em diclorometano (400 ml). 4-dimetilaminopiridina (1,84 g, 15,1 mmols) foi adicionada e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo foi levantado em acetato de etila (400 ml), lavado com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 0,5N (600 ml), salmoura, seco (Na_2SO_4) e concentrado em vácuo para produzir um óleo vermelho.

[000237] Esse óleo vermelho foi dissolvido em diclorometano (350 ml) e a esse foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (36,2 g, 166 mmols) por gotejamento à temperatura ambiente como uma solução em diclorometano (50 ml). 4-dimetilaminopiridina (1,84 g, 15,1 mmols) foi adicionada e a reação agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo foi levantado em acetato de etila (300 ml), lavado com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 0,5N (200 ml), salmoura, seco (Na_2SO_4) e concentrado em vácuo para produzir um óleo marrom-claro. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO_2 eluindo primeiro com hexano e então com 10% de acetato de etila / hexano para obter o composto do título desejado como um sólido branco, 52,22 g, 96%.

Etapa 3: Preparação de terc-butil éster de ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[3-nitro-6-oxo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-ciclo-hexa-3-dienil]-indol-1-carboxílico (8c).

[000238] A uma solução de di-isopropilamina (2,1 g, 2,89 ml, 20,8 mmols) em tetra-hidrofurano anidro (10 ml) foi adicionada solução de butil lítio a 2,5M em hexanos (7,71 ml, 19,3 mmols) por gotejamento em -78°C. Após a adição, a mistura reacional foi deixada atingir 0° C, onde ela foi agitada por 30 minutos para formar a solução de di-isopropil amida de lítio.

[000239] Terc-butil éster de ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico (8b) (5,89 g, 16,3 mmols) foi agitado em tetra-hidrofurano (80 ml) e tri-isopropil borato (4,18 g, 5,13 ml, 22,2 mmols) foi adicionado, e a mistura reacional foi resfriada a -5°C. A essa foi adicionada a solução de di-isopropil amida de lítio anteriormente descrita por gotejamento mantendo a temperatura entre -5°C e 0° C. Após a adição, a reação foi agitada a -5°C por 30 min e então deixada alcançar a temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada em vácuo para produzir o terc-butil éster de ácido indol-2-borônico-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico, que foi dissolvido em tetra-hidrofurano (100 ml). Água (20 ml), carbonato de potássio (6,17 g, 44,6 mmols), 3-iodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona, intermediário (6a) (5,87 g, 14,8 mmols) em tetra-hidrofurano (20 ml) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (0,605 g, 5% em mol) foram adicionados. A suspensão vermelha foi desgaseificada por 10 minutos e então aquecida a 60°C por 2 horas. A mistura reacional foi resfriada e foi particionada entre acetato de etila (200 ml) e solução aquosa de bicarbonato de sódio saturado (200 ml). A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com mais uma porção de acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram lavadas com sal-

moura, secas (Na_2SO_4), filtradas através de um plugue de celite e concentradas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO_2 eluindo com hexano – 15% acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o composto do título desejado como um sólido amarelo, 8,44 g, 90%.

Etapa 4: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico (8d).

[000240] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8 e usando o procedimento experimental do exemplo 20, etapa 3, com o intermediário (8c), terc-butil éster de ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[3-nitro-6-oxo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-ciclo-hexa-,3-dienil]-indol-1-carboxílico (11,58 g, 18,4 mmols). O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO_2 com hexano – 50% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o composto como uma espuma amarela-escura, 10,21 g, 93%.

Etapa 5: Preparação de terc-butil éster de ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (8e).

[000241] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8 e usando o procedimento experimental do exemplo 20, etapa 4, com o intermediário (8d), terc-butil éster de ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico (1,0 g, 1,67 mmol) e ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,43 g, 1,99 mmol) que foi sintetizado de acordo com o protocolo descrito para o intermediário (6e) no exemplo 21.

[000242] O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO_2 com hexano – 50% de acetato de etila / hexano (gradi-

ente) para obter o composto do título como um óleo rosa, 0,721 g, 54%.

Etapa 6: Preparação de terc-butil éster de ácido 5-formil-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (8f).

[000243] O intermediário (8e), terc-butil éster de ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (0,72 g, 0,9 mmol), foi agitado em tetra-hidrofurano (20 ml) e resfriado a 0° C. Solução de fluoreto de tetrabutyl amônio a 1,0 M em tetra-hidrofurano (0,9 ml, 0,9 mmol) foi adicionada por gotejamento a 0° C, e então a reação foi deixada alcançar temperatura ambiente, onde ela foi agitada por mais 2 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (30 ml), lavada com água (30 ml), solução aquosa de ácido clorídrico a 0,5N (30 ml), salmoura, seca (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo para produzir uma espuma verde.

[000244] Essa espuma verde foi dissolvida em diclorometano anidro (20 ml) e dióxido de manganês (1,17 g, 13,5 mmols) foi adicionado. A reação foi submetida a refluxo por 1 hora e, após resfriamento, a mistura foi filtrada através de um leito de celite. A torta de filtro foi lavada com tetra-hidrofurano (20 ml) e o filtrado foi concentrado em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ com hexano – 50% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o composto do título como um sólido bege, 0,454 g, 74%.

Etapa 7: Preparação de terc-butil éster de ácido 5-(4-flúor-piperidin-1-ilmetil)-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (8g).

[000245] A uma solução do intermediário (8f), terc-butil éster de ácido 5-formil-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-2-

oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (150 mg, 0,22 mmol) em diclorometano (10 ml) foram adicionados cloridrato de 4-fluoropiperidina (61 mg, 0,44 mmol), triacetóxi boroidreto de sódio (140 mg, 0,66 mmol) e ácido acético (1 gota). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e então diluída com acetato de etila. A mistura foi lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca (Na_2SO_4) e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO_2 com hexano – acetato de etila (gradiente) e então troca iônica usando uma coluna SCX-2 para obter o composto do título como um sólido amarelo, 96 mg, 57%.

Etapas 8: Preparação do composto do título: {5-[5-(4-flúor-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

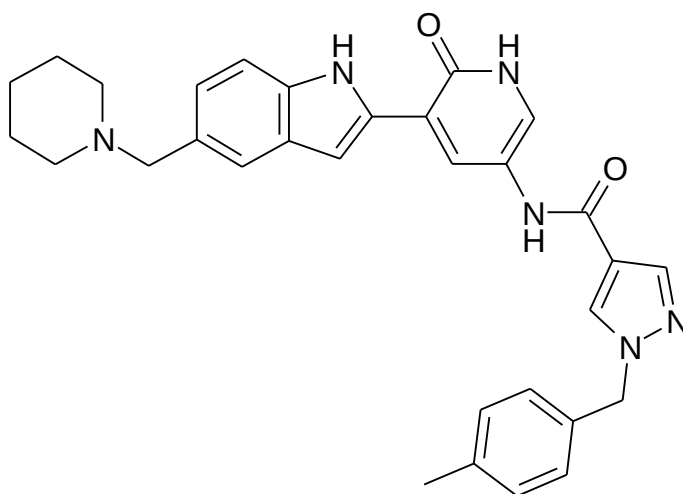
[000246] Um frasco de micro-ondas de 2-5 ml foi carregado com o intermediário (8g), terc-butil éster de ácido 5-(4-flúor-piperidin-1-ilmetil)-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (96 mg, 0,125 mmol), tetra-hidrofurano (3 ml), 1,2-diaminoetano (38 mg, 42 μl , 0,63 mmol) e finalmente solução de fluoreto de tetrabutil amônio a 1,0M em tetra-hidrofurano (0,63 ml, 0,63 mmol). O frasco foi aquecido sob irradiação de micro-ondas a 120°C por 20 min. Após o resfriamento, a mistura reacional foi diluída com acetato de etila (20 ml) e lavada com água (4 x 20 ml) e salmoura (4 x 20 ml). As camadas orgânicas foram secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo. O sólido amarelo resultante foi purificado via trituração usando acetonitrila, para obter o composto do título como um sólido amarelo, 42 mg, 63%.

[000247] LC/MS: Tr = 1,51 min (270 nm), m/z = 539 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000248] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,66 - 1,88 (m, 4H), 2,26 - 2,32 (m,

5H), 2,55 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,59 - 4,75 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,00 - 7,05 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 38: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidropiridin-3-il]-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

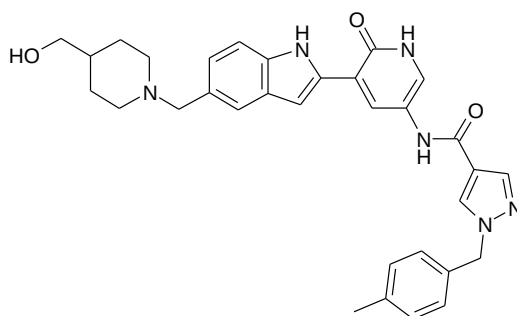


[000249] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 37. Ele foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 70 mg, 66%.

[000250] LC/MS: Tr = 1,51 min (270 nm), m/z = 521 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000251] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,37 - 1,48 (m, 6H), 2,29 - 2,33 (m, 7H), 3,45 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,00 - 7,04 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,40 - 7,44 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 39: {5-[5-(4-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



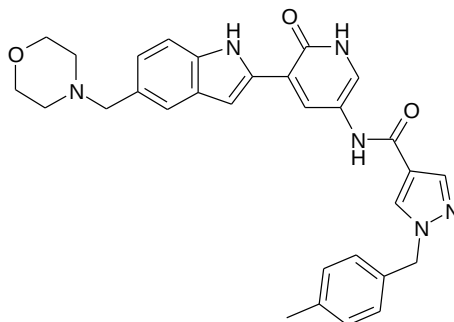
[000252] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 37.

[000253] O produto bruto foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ com diclorometano - 40% de metanol / diclorometano (gradiente) e então trituração com dietil éter para obter o composto do título como um sólido amarelo, 9 mg, 13%.

[000254] LC/MS: Tr = 1,44 min (270 nm), m/z = 551 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000255] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,06 - 1,15 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 4,36 (t, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,99 - 7,03 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,39 - 7,43 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), NH não visto.

Exemplo 40: [5-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



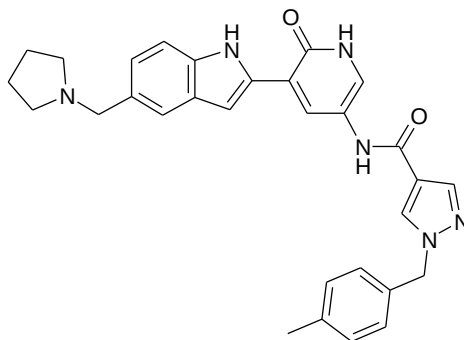
[000256] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 37.

[000257] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 39 mg, 51%.

[000258] LC/MS: Tr = 1,41 min (270 nm), m/z = 523 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000259] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,56 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 7,00 - 7,05 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,43 - 7,46 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

Exemplo 41: [6-oxo-5-(5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



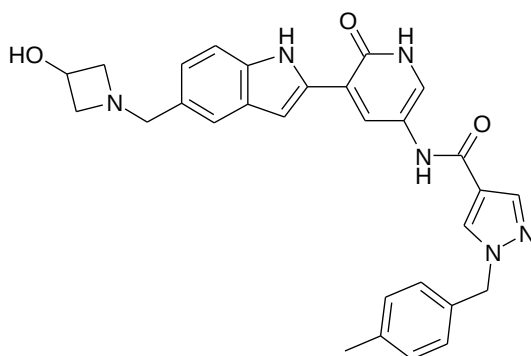
[000260] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 37.

[000261] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 35 mg, 56%.

[000262] LC/MS: Tr = 1,47 min (270 nm), m/z = 507 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000263] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,68 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,00 - 7,05 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,42 - 7,44 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 42: {5-[5-(3-hidróxi-azetidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



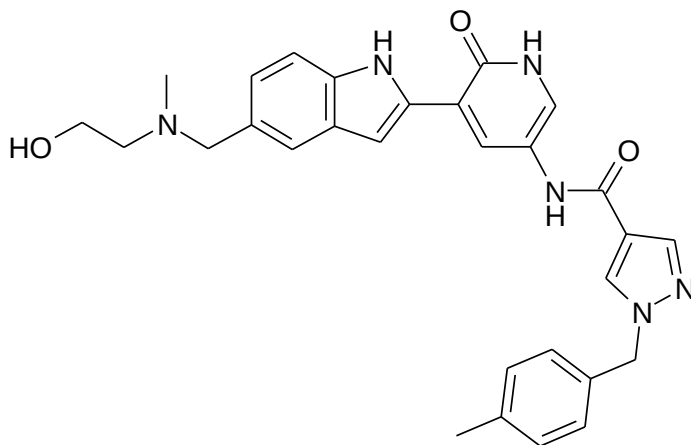
[000264] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 37.

[000265] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 18 mg, 40%.

[000266] LC/MS: Tr = 1,42 min (270 nm), m/z = 509 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000267] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 4,16 (m, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,97 - 7,02 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,38 - 7,42 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,90 (br s, 1H).

Exemplo 43: [5-(5-[(2-hidróxi-etil)-metil-amino]-metil)-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000268] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo

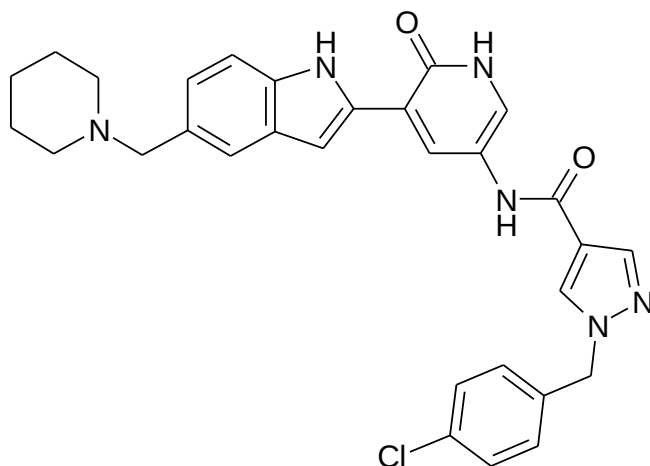
37.

[000269] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 37 mg, 50%.

[000270] LC/MS: Tr = 1,42 min (270 nm), m/z = 511 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000271] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,15 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,43 (t, 2H), 3,48 - 3,55 (m, 4H), 4,32 (t, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,00 - 7,05 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,42 - 7,44 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 44: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidropiridin-3-il]-amida de ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000272] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 37.

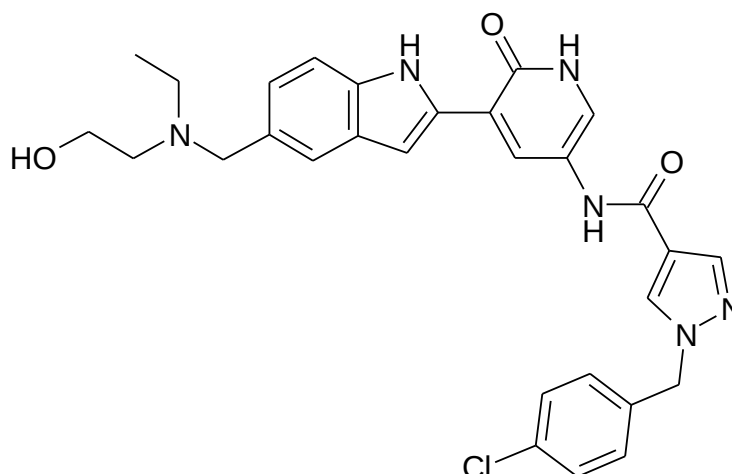
[000273] O composto do título foi purificado por cromatografia rápida em SiO_2 com diclorometano – solução de 12% de metanol / diclorometano – 12% de metanol / 2% de amônia a 7N em metanol / diclorometano (gradiente) e isolado como um sólido amarelo, 2,1 mg, 12%.

[000274] LC/MS: Tr = 0,93 min (270 nm), m/z = 541 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000275] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,24 - 1,26 (m, 2H), 1,34 - 1,39 (m, 2H), 1,48 - 1,49 (m, 4H), 2,32 - 2,36 (m, 2H), 3,45 - 3,51 (m, 2H), 5,41

(s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,41 - 7,42 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,79 (1H, s), 11,51(1H, s), NH não visto.

Exemplo 45: [5-(5-{[etil-(2-hidróxi-etil)-amino]-metil}-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



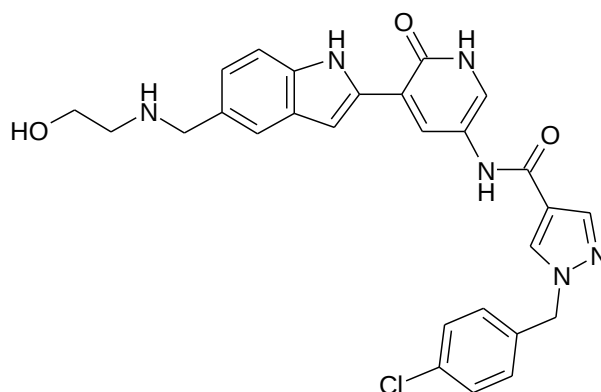
[000276] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 37.

[000277] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila para obter o composto do título como um sólido marrom, 8 mg, 20%.

[000278] LC/MS: Tr = 0,91 min (270 nm), m/z = 545 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000279] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,27 (t, 3H), 3,11 - 3,18 (m, 4H), 3,66 - 3,75 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,76 (s, 1H), NH não visto.

Exemplo 46: (5-{5-[(2-hidróxi-etilamino)-metil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



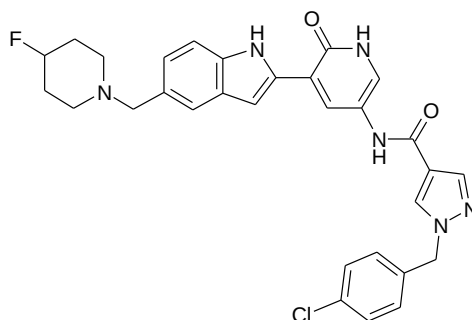
[000280] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 37.

[000281] O produto bruto resultante foi levantado em metanol (1 ml) e carregado em uma coluna SCX de 5g. A coluna foi purgada com metanol e então eluída com solução de amônia a 7N em metanol. O eluente foi concentrado em vácuo e o resíduo purificado novamente por HPLC preparativa em pH 4 para obter o composto do título como um sólido amarelo, 3 mg, 8%.

[000282] LC/MS: Tr = 0,90 min (270 nm), m/z = 456 [Fragmento]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000283] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,90 - 2,93 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), NHs não visto.

Exemplo 47: {5-[5-(4-flúor-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000284] O composto do título foi preparado pela via descrita no es-

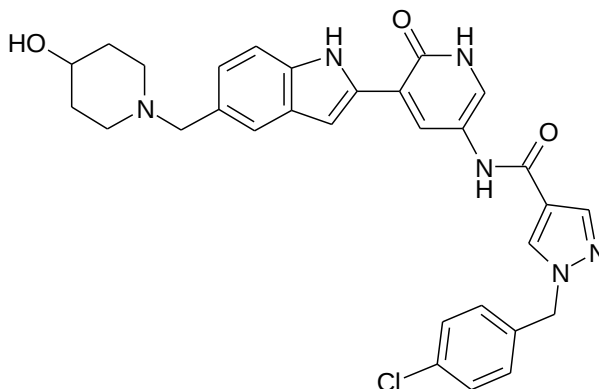
quema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 37.

[000285] O composto do título foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ com diclorometano – solução de 10% de metanol / diclorometano – 10% de metanol / 1% de amônia a 7N em metanol / diclorometano (gradiente) e isolado como um sólido amarelo, 30 mg, 65%.

[000286] LC/MS: Tr = 1,73 min (270 nm), m/z = 560, 561 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000287] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,23 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,79 - 1,86 (m, 2H), 2,29 - 2,33 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,61 - 4,73 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,42 - 7,46 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,98 (s, 1H).

Exemplo 48: {5-[5-(4-hidróxi-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



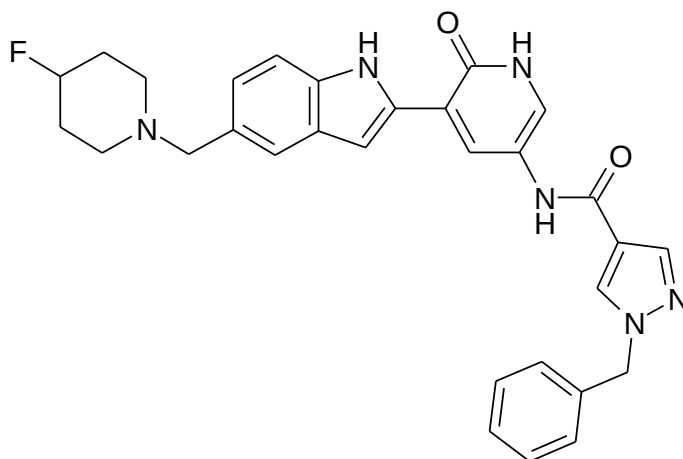
[000288] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 37.

[000289] O composto do título foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ com diclorometano – solução de 10% de metanol / diclorometano – 10% de metanol / 1% de amônia a 7N em metanol / diclorometano (gradiente) e então por trituração com acetonitrila. O composto desejado foi isolado como um sólido amarelo, 8 mg, 10%.

[000290] LC/MS: Tr = 0,91 min (270 nm), m/z = 557 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000291] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,36 - 1,39 (m, 2H), 1,68 - 1,71 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,01 - 7,03 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,44 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), OH não visto.

Exemplo 49: {5-[5-(4-flúor-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



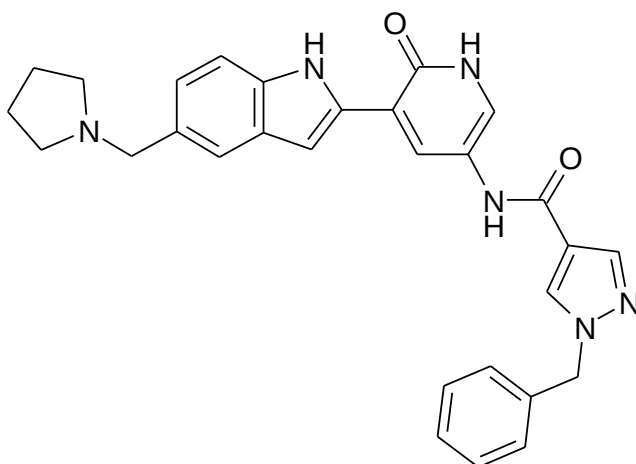
[000292] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 37.

[000293] A purificação por trituração com acetonitrila forneceu o composto do título como um sólido amarelo, 51 mg, 85%.

[000294] LC/MS: Tr = 0,91 min (270nm), m/z = 525 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos / neg).

[000295] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,68 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,66 (dm, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,40 (m, 7H), 7,85 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 11,51 (br s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 50: [6-oxo-5-(5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



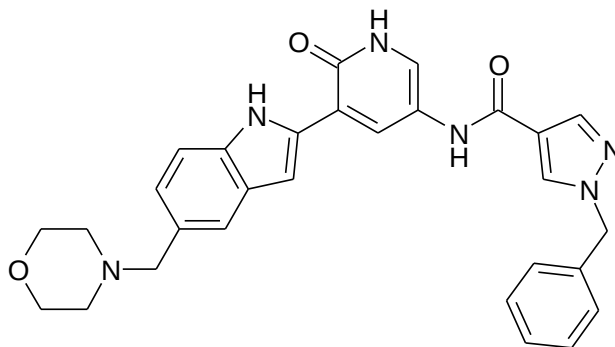
[000296] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 37.

[000297] A purificação por trituração com acetonitrila forneceu o composto do título como um sólido amarelo, 38 mg, 46%.

[000298] LC/MS: Tr = 0,90 min (270 nm), m/z = 493 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos / neg).

[000299] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,68 (br s, 4H), 2,43 (br s, 4H), 3,61 (br s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,38 (m, 7H), 7,84 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,22 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 51: [5-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000300] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 37, com uma leve modificação no protocolo da etapa 5.

Etapa 5: Preparação de terc-butil éster de ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (8e).

[000301] O intermediário (8d), terc-butil éster de ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico, (600 mg, 1 mmol) foi agitado em diclorometano (50 ml) à temperatura ambiente com trietilamina (202 mg, 0,278 ml, 2 mmols). A mistura reacional foi resfriada a 5°C e então uma solução de cloreto de 1-benzil-1H-pirazol-4-carbonila (265 mg, 1,2 mmol), que foi preparada de acordo com o protocolo abaixo, em diclorometano (10 ml), foi adicionada por gotejamento. Após a adição, a reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas e então a mistura reacional foi lavada com solução de hidrogeno carbonato de sódio saturado (2 x 50 ml), salmoura (50 ml), seca (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com hexano – 50% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o composto desejado como uma espuma verde-clara, 750 mg, 96%.

Preparação de cloreto de 1-benzil-1H-pirazol-4-carbonila usando na etapa 5, acima.

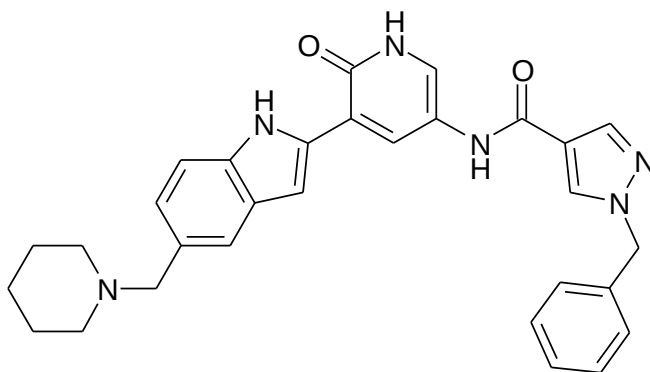
[000302] O ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,6 g, 7,92 mmols) foi agitado como uma suspensão em tolueno (20 ml) à temperatura ambiente e cloreto de tionila (1,88 g, 1,15 ml, 15,8 mmols) foi adicionado. A mistura reacional foi lentamente aquecida a refluxo e o aquecimento continuou por 4 horas. Após resfriamento, a reação foi concentrada em vácuo. Tolueno foi adicionado ao resíduo e concentrado em vácuo. Isso foi repetido mais três vezes com tolueno e duas vezes com iso-hexano. O óleo bruto obtido foi usado sem purificação adicional, 1,65 g, 95%.

[000303] O composto do título que foi purificado por trituração com acetonitrila forneceu o composto do título como um sólido amarelo, 25 mg, 36%.

[000304] LC/MS: Tr = 1,64 min (270 nm), m/z = 509 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000305] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,29 - 2,39 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,52 - 3,60 (m, 4H), 5,41 (s, 2H), 7,00 - 7,02 (m, 2H), 7,28 - 7,46 (m, 7H), 7,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 - 8,19 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 52: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000306] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

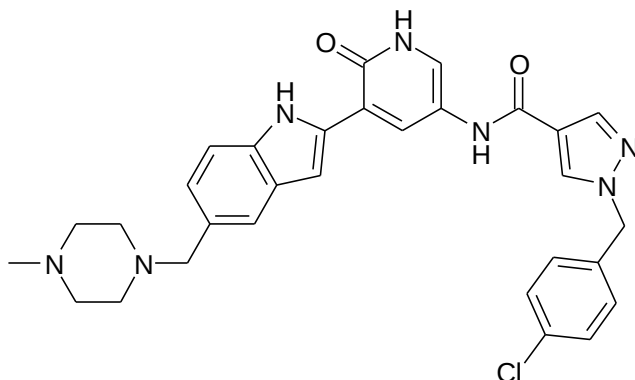
[000307] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 0,467 g, 42%.

[000308] LC/MS: Tr = 1,44 min (270 nm), m/z = 507 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000309] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,37 (m, 2H), 1,47 (m, 4H), 2,32 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,00 - 7,03 (m, 2H), 7,28 - 7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 53: {5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazol-4-

carboxílico.



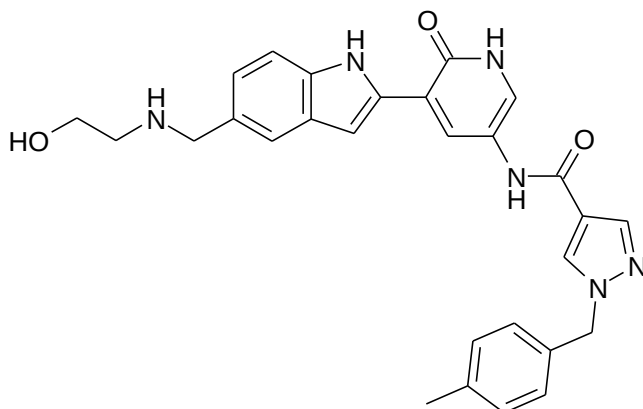
[000310] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000311] O composto do título foi purificado por HPLC preparativa em pH 9 e isolado como um sólido amarelo, 3 mg, 4%.

[000312] LC/MS: Tr = 1,64 min (270 nm), m/z = 556 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000313] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,14 (s, 3H), 2,20 - 2,40 (m, 8H), 3,48 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,0 - 7,48 (m, 8H), 7,81 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,92 (br s, 1H).

Exemplo 54: (5-{5-[(2-hidróxi-etilamino)-metil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000314] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo

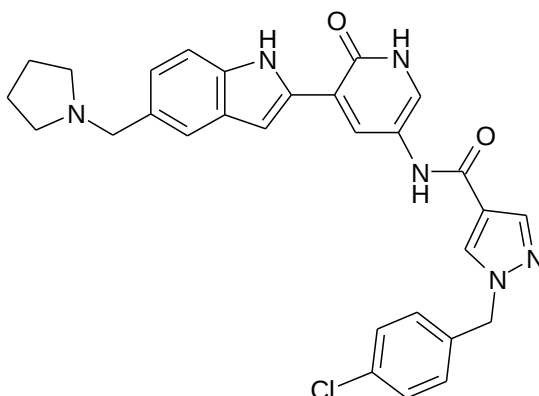
51.

[000315] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 5 mg, 9%.

[000316] LC/MS: Tr = 1,41 min (270 nm), m/z = 497 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000317] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,60 (q, 2H), 3,47 (q, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,45 (t, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,41 - 7,45 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,48 (s, 1H).

Exemplo 55: [6-oxo-5-(5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidropiridin-3-il]-amida de ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000318] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

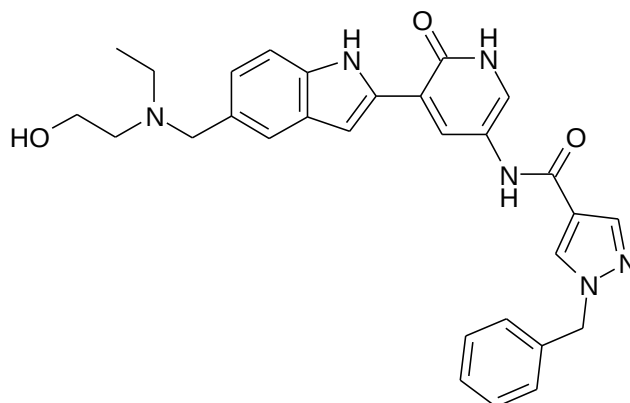
[000319] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 33 mg, 49%.

[000320] LC/MS: Tr = 0,96 min (270 nm), m/z = 527 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000321] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,62 (m, 4H), 2,40 - 2,48 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,96 - 7,46 (m, 8H), 7,80 - 7,84 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,90 - 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 56: [5-(5-{[etil-(2-hidróxi-etil)-amino]-metil}-1H-indol-2-il)-6-

oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



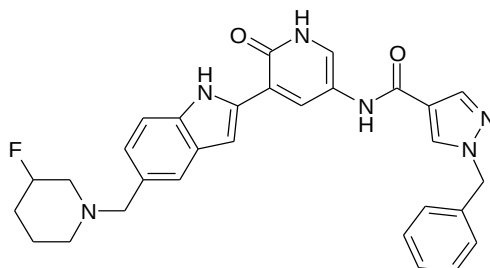
[000322] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000323] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 13 mg, 17%.

[000324] LC/MS: Tr = 0,88 min (270 nm), m/z = 511 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000325] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 0,97 - 1,01 (t, 3H), 3,41 - 3,47 (q, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,24 - 4,27 (t, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,99 - 7,44 (m, 9H), 7,81 - 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 - 8,17 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,90 - 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 57: {5-[5-(3-flúoropiperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



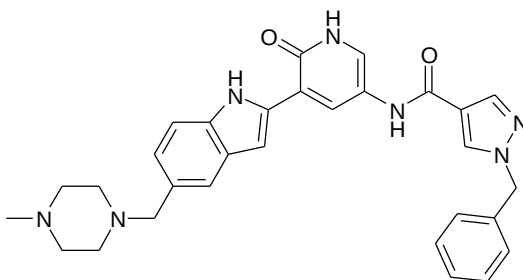
[000326] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000327] O composto do título foi purificado por trituração com acetoni-trila, e isolado como um sólido amarelo, 25 mg, 33%.

[000328] LC/MS: Tr = 0,91 min (270 nm), m/z = 525 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000329] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,40 - 1,60 (m, 2H), 1,64 - 1,73 (m, 1H), 1,76 - 1,80 (m, 1H), 2,17 - 2,25 (m, 1H), 2,26 - 2,36 (m, 1H), 2,40 - 2,47 (m, 1H), 2,64 - 2,76 (m, 1H), 3,49 - 3,59 (d, 2H), 4,51 - 4,69 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,01 - 7,46 (m, 9H), 7,81 - 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 - 8,17 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,85 - 11,95 (br s, 1H).

Exemplo 58: {5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000330] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

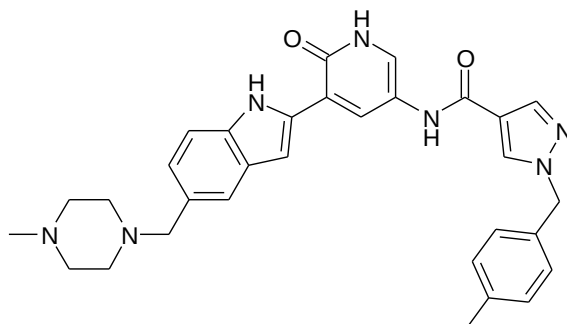
[000331] O composto do título foi purificado por trituração com acetoni-trila, e isolado como um sólido amarelo, 34 mg, 47%.

[000332] LC/MS: Tr = 1,55 min (270 nm), m/z = 522 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000333] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,14 (s, 3H), 2,24 - 2,41 (m, 8H), 3,48 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,00 - 7,44 (m, 9H), 7,81 - 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 - 8,18 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 11,94 - 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 59: {5-[5-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-

di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



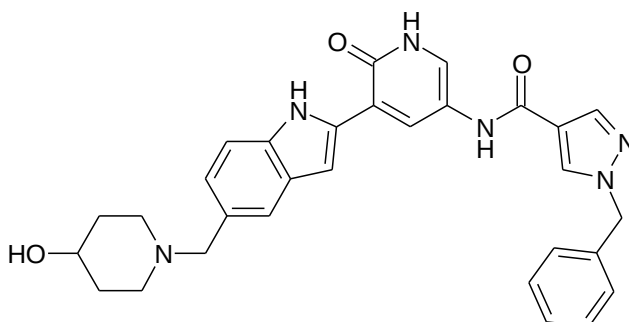
[000334] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000335] O composto do título foi purificado por trituração com acetoni-trila, e isolado como um sólido amarelo, 63 mg, 62%.

[000336] LC/MS: Tr = 1,39 min (270 nm), m/z = 536 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000337] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,14 (s, 3H), 2,26 - 2,44 (m, 11H), 3,48 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,00 - 7,03 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,41 - 7,44 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

Exemplo 60: {5-[5-(4-hidróxi-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000338] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do

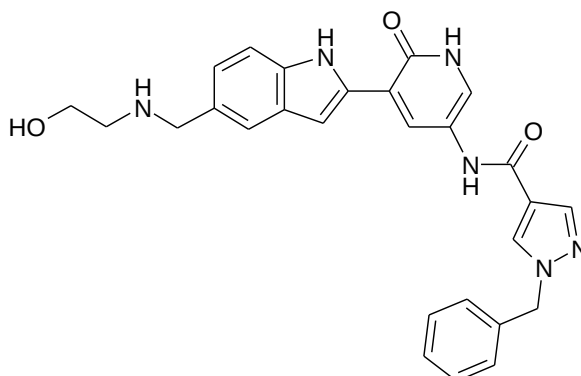
exemplo 51.

[000339] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 18 mg, 35%.

[000340] LC/MS: Tr = 1,59 min (270 nm), m/z = 523 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000341] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,30 - 1,43 (m, 2H), 1,64 - 1,73 (m, 2H), 1,97 - 2,03 (t, 2H), 2,63 - 2,72 (m, 2H), 3,40 - 3,44 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 4,49 - 4,50 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,99 - 7,43 (m, 9H), 7,82 - 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 - 8,17 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 11,90 (br s, 1H).

Exemplo 61: (5-{5-[(2-hidróxi-etilamino)-metil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000342] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

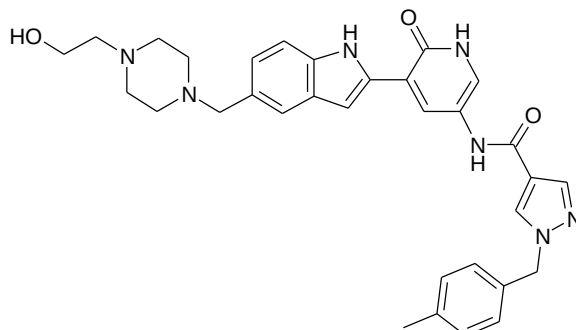
[000343] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 8 mg, 15%.

[000344] LC/MS: Tr = 1,58 min (270 nm), m/z = 422 [Fragmento]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000345] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 2,57 - 2,61 (t, 2H), 3,45 - 3,49 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,39 - 4,46 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,99 - 7,45 (m, 9H), 7,82 - 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17 - 8,18 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78(s, 1H), 11,51 (s, 1H).

Exemplo 62: (5-{5-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-il}-6-

oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



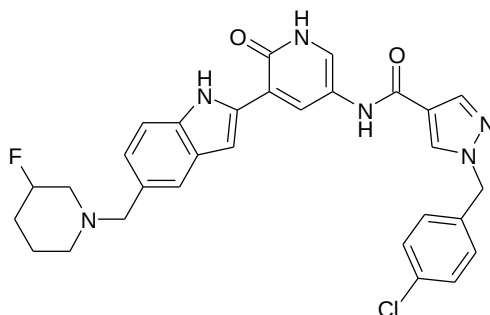
[000346] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000347] O composto do título foi purificado por trituração com acetoni-trila, e isolado como um sólido amarelo, 26 mg, 23%.

[000348] LC/MS: Tr = 1,38 min (270 nm), m/z = 566 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000349] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,32 - 2,45 (m, 10H), 3,44 - 3,48 (m, 4H), 4,32 (t, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,00 - 7,03 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,41 - 7,44 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 63: {5-[5-(3-flúor-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000350] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo

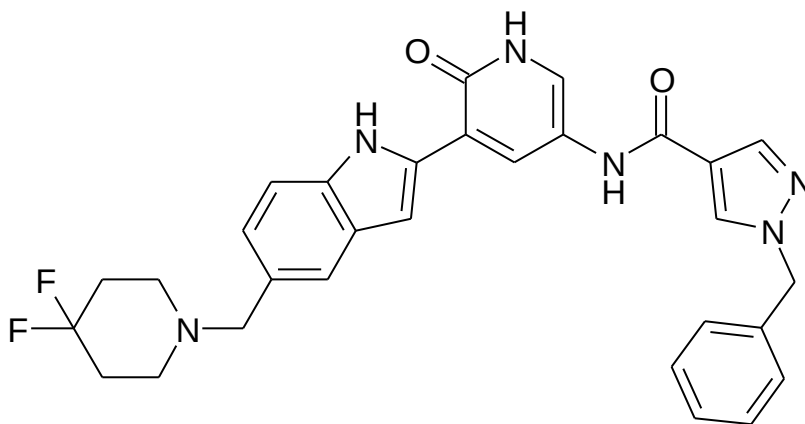
51.

[000351] O composto do título foi purificado por HPLC preparativa em pH 9 e isolado como um sólido amarelo, 4 mg, 6%.

[000352] LC/MS: Tr = 0,95 min (270 nm), m/z = 559 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000353] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,39 - 1,55 (m, 2H), 1,64 - 1,73 (m, 1H), 1,76 - 1,89 (m, 1H), 2,19 - 2,25 (m, 1H), 2,28 - 2,35 (m, 1H), 2,41 - 2,46 (m, 1H), 2,64 - 2,76 (m, 1H), 3,54 - 3,55 (d, 2H), 4,50 - 4,70 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,00 - 7,48 (m, 8H), 7,82 - 7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17 - 8,18 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 11,93 - 12,02 (br s, 1H).

Exemplo 64: {5-[5-(4,4-difluór-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000354] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

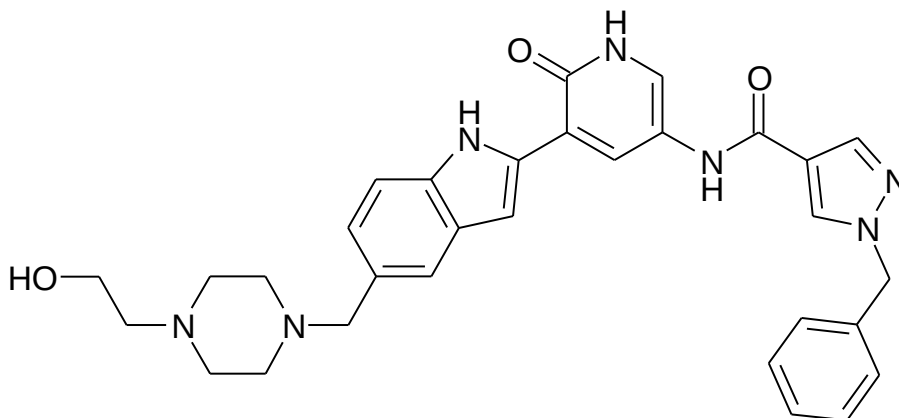
[000355] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 17 mg, 48%.

[000356] LC/MS: Tr = 0,94 min (270 nm), m/z = 422 [outro]. Tempo

de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000357] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,90 - 1,99 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,01 - 7,46 (m, 9H), 7,82 - 7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,19 - 8,20 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).

Exemplo 65: (5-{5-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



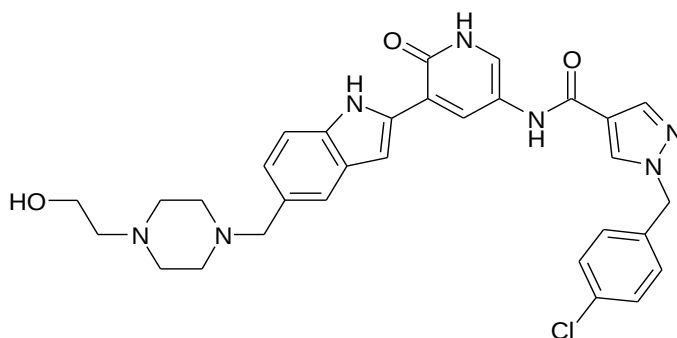
[000358] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000359] O composto do título foi purificado por HPLC preparativa em pH 9 e isolado como um sólido amarelo, 4 mg, 5%.

[000360] LC/MS: Tr = 0,85 min (270nm), m/z = 552 [M+H]. Tempo de ensaio 1,9 min (super curto pos).

[000361] ^1H RMN (d_4 MeOD): δ 2,74 - 3,13 (m, 10H), 3,70 - 3,73 (t, 2H), 3,97 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,05 - 7,58 (m, 9H), 7,90 - 7,91 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,24 - 8,25 (d, 1H), 8,50 (s, 1H).

Exemplo 66: (5-{5-[4-(2-hidróxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



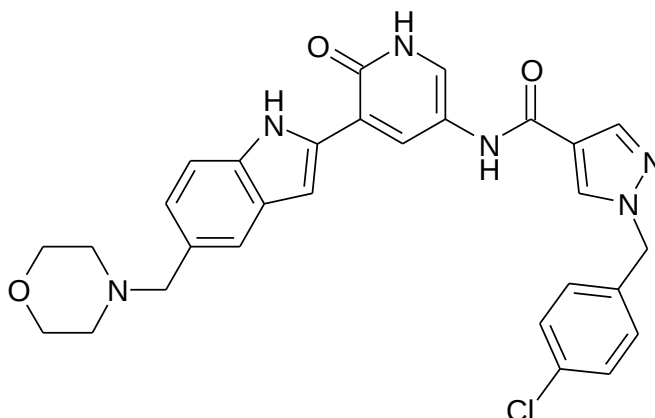
[000362] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000363] O composto do título foi purificado por HPLC preparativa em pH 9 seguido por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 0,5 mg, 1%.

[000364] LC/MS: Tr = 0,89 min (270 nm), m/z = 586 [M+H]. Temo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000365] ^1H RMN (d_4 MeOD): δ 2,48 - 2,71 (m, 8H), 3,62 - 3,68 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 7,02 - 7,51 (m, 8H), 7,93 - 7,94 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,21 - 8,22 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,54 (s, 1H).

Exemplo 67: [5-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-amida de ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000366] O composto do título foi preparado pela via descrita no es-

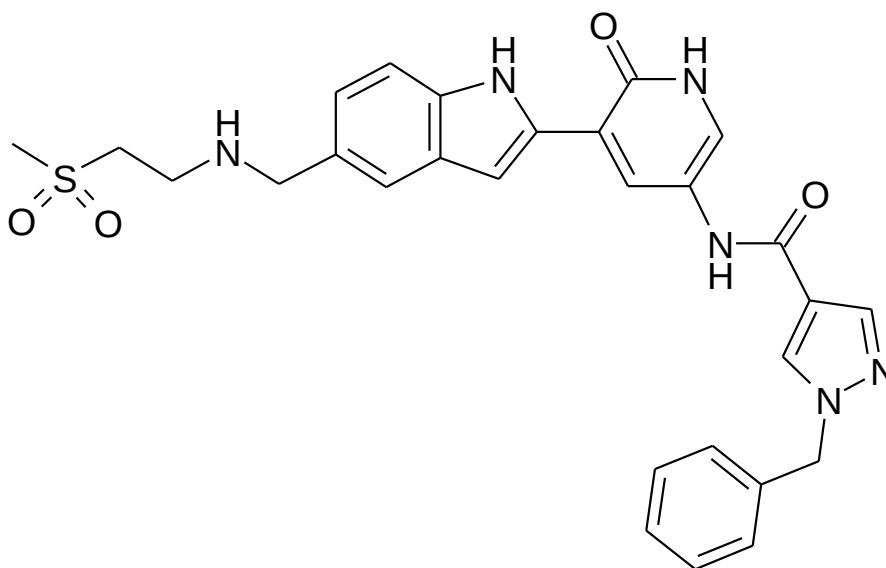
quema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000367] O composto do título foi purificado por HPLC preparativa em pH 9 e isolado como um sólido amarelo, 6 mg, 10%.

[000368] LC/MS: Tr = 0,92 min (270 nm), m/z = 456 [Fragmento]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000369] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,32 - 2,38 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,55 - 3,57 (m, 4H), 5,41 (s, 2H), 7,01 - 7,05 (m, 2H), 7,28 - 7,32 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 4H), 7,82 - 7,83 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,17 - 8,18 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,96 - 12,04 (br s, 1H).

Exemplo 68: (5-{5-[(2-metanossulfonil-etilamino)-metil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000370] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

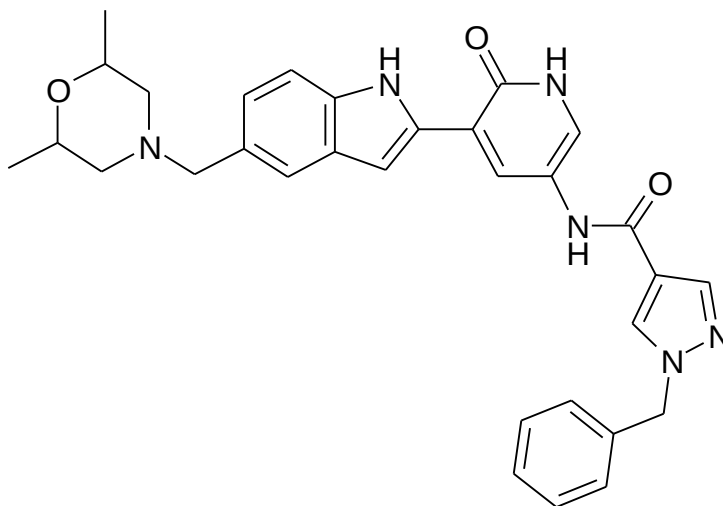
[000371] O composto do título foi purificado por HPLC preparativa em pH 9 e isolado como um sólido amarelo, 3 mg, 4%.

[000372] LC/MS: Tr = 0,86 min (270 nm), m/z = 422 [Fragmento].

Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000373] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 3,13 (s, 3H), 3,52 - 3,62 (m, 4H), 4,22 - 4,28 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,12 - 7,40 (m, 7H), 7,58 - 7,60 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,26 - 8,27 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 12,04 - 12,11 (br s, 1H).

Exemplo 69: {5-[5-(2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



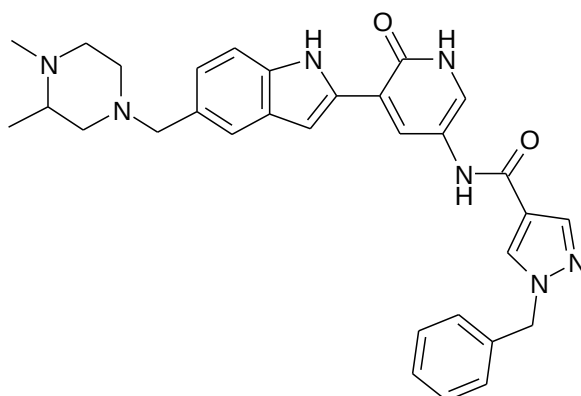
[000374] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000375] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 2 mg, 10%.

[000376] LC/MS: Tr = 0,92 min (254 nm), m/z = 537 $[M+H]$. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000377] ^1H RMN (d_4 MeOD): δ 1,10 (d, 6H), 1,76, (t, 2H), 2,79 (d, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,62 - 3,72 (m, 2H), 5,4 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 6H), 7,49 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,25 (s, 1H)

Exemplo 70: {5-[5-(3,4-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



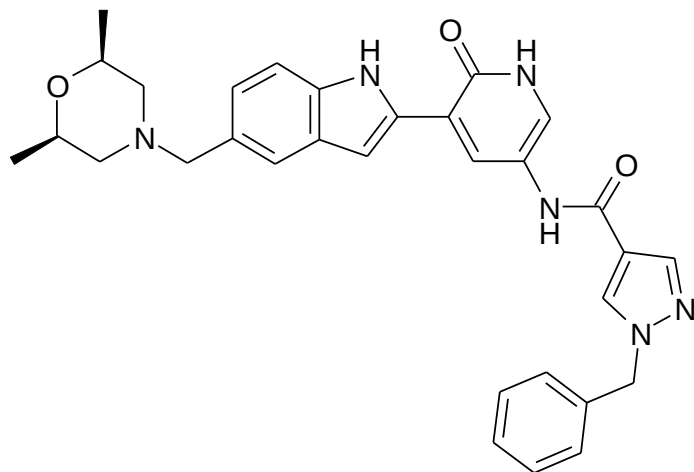
[000378] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000379] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 17 mg, 23%.

[000380] LC/MS: Tr = 0,87 min (254 nm), m/z = 536 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000381] ^1H RMN (d_4 MeOD): δ 1,03 (d, 3H), 1,91 (t, 1H), 2,15 - 2,26 (br m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,75 - 2,88 (m, 3H), 3,55 - 3,63 (m, 2H), 5,4 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 8,04 - 8,1 (dd, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 6H), 7,48 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

Exemplo 71: {5-[5-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000382] O composto do título foi preparado pela via descrita no es-

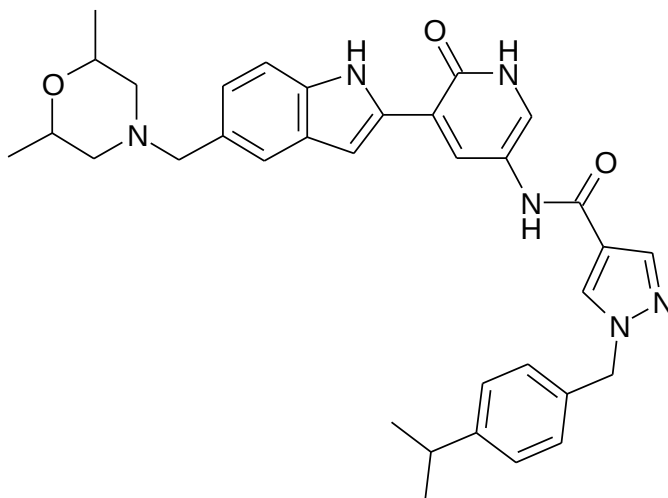
quema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000383] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 84 mg, 62%.

[000384] LC/MS: Tr = 1,56 min (270 nm), m/z = 537 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000385] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,00 (d, 6H), 1,62 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,01 - 7,04 (m, 2H), 7,28 - 7,46 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 72: {5-[5-(2,6-dimetilmorfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-isopropilbenzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000386] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

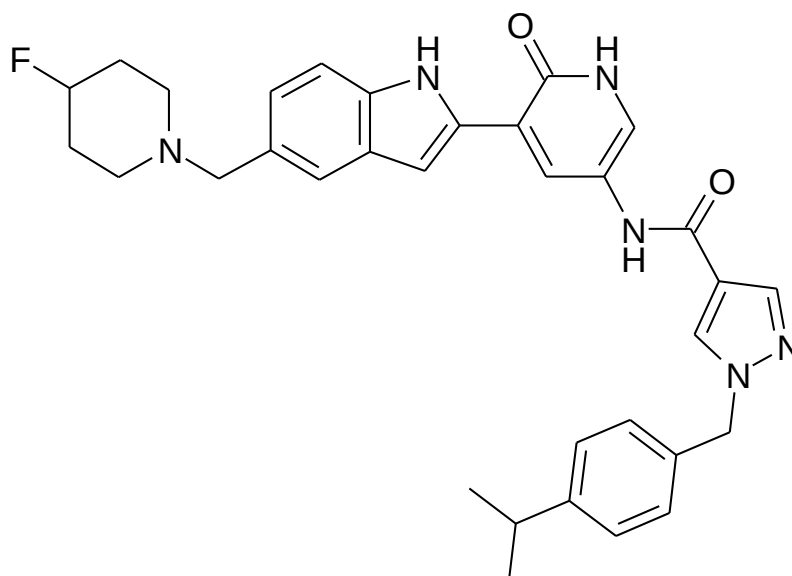
[000387] O composto do título foi purificado por cromatografia rápida em sílica eluindo com diclorometano / metanol (19:1) para obter uma goma marrom-clara seguida por trituração com dietil éter, e isolado como um pó amarelo, 30 mg, 23%.

[000388] LC/MS: Tr = 1,76 min (270 nm), m/z = 579 [M+H]. Tempo

de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000389] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,10 (br s, 6H), 1,25 (d, 6H), 1,70 (br s, 2H), 2,80 (br m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,60 (br m, 3H), 5,40 (s, 2H), 7,10 (br s, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,50 (br s, 2H), 7,90 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 73: {5-[5-(4-fluoropiperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-isopropilbenzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000390] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

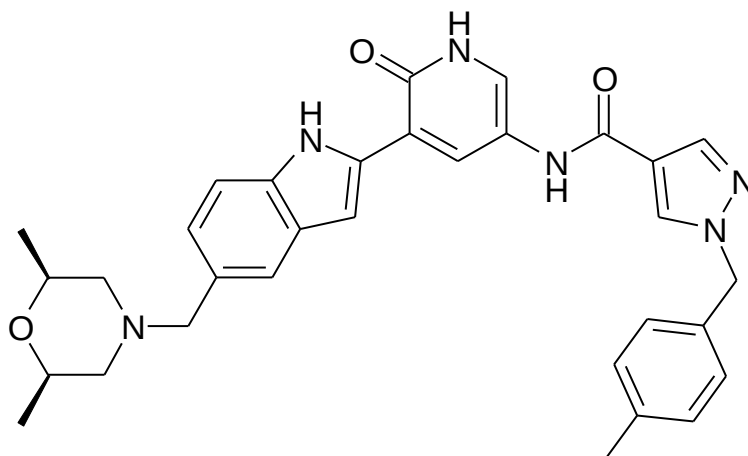
[000391] O composto do título foi purificado por cromatografia rápida em sílica eluindo com diclorometano / metanol (19:1) para obter uma goma marrom-clara seguida por trituração com dietil éter, e isolado como um pó amarelo, 35 mg, 23%.

[000392] LC/MS: Tr = 1,65 min (270 nm), m/z = 567 $[\text{M}+\text{H}]$. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000393] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,25 (d, 6H), 1,75 (br m, 2H), 1,90 (br m, 2H), 2,35 (br m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 4,70 (br s,

1H), 4,80 (br s, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,54 (br s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 74: {5-[5-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



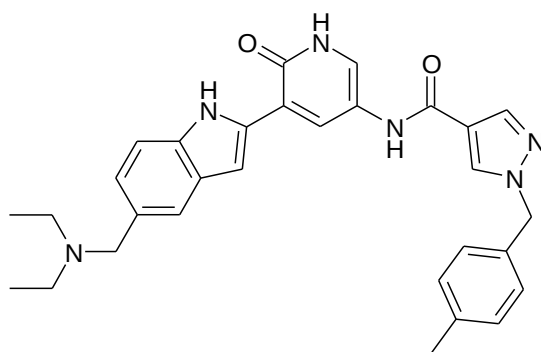
[000394] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000395] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 34 mg, 42%.

[000396] LC/MS: Tr = 0,98 min (270 nm), m/z = 551 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000397] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,0 (d, 6H), 1,62 (dd, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,68 (dd, 2H) 3,46 (s, 2H), 3,5 - 3,6 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,0 - 7,05 (m, 2H), 7,2 (s, 4H), 7,40 - 7,46 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,79 (br s, 1H), 11,55 (br s, 1H), 11,95 (br s, 1H)

Exemplo 75: [5-(5-dietilaminometil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



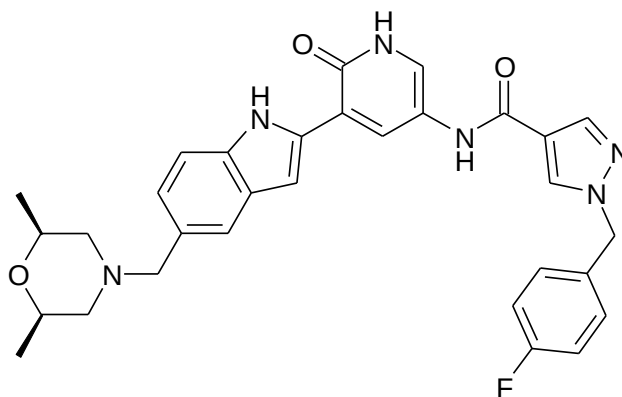
[000398] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000399] O composto do título foi purificado por trituração com acetoni-trila, e isolado como um sólido amarelo, 36 mg, 48%.

[000400] LC/MS: Tr = 0,95 min (270 nm), m/z = 509 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000401] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,98 (q, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,46 (q, 4H), 3,55 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,41 - 7,44 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 11,5 (br s, 1H), 11,95 (br s, 1H).

Exemplo 76: {5-[5-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



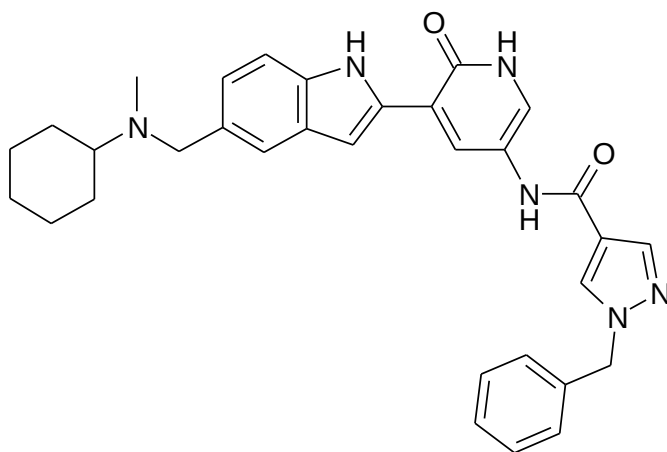
[000402] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000403] O composto do título foi purificado por trituração com acetoni-trila, e isolado como um sólido amarelo, 2 mg, 6%.

[000404] LC/MS: Tr = 1,57 min (270 nm), m/z = 555 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000405] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,00 (d, 6H), 1,60 (t, 2H), 2,7 (d, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,89 (br, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,20 (t, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (br, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

Exemplo 77: (5-{5-[(ciclo-hexil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000406] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

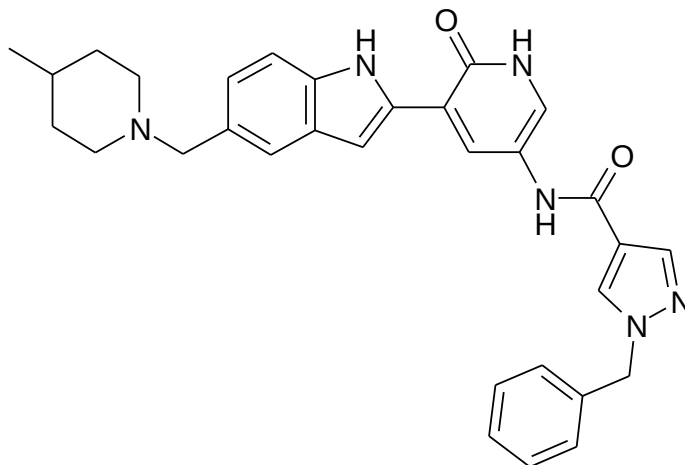
[000407] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 26 mg, 44%.

[000408] LC/MS: Tr = 1,65 min (270 nm), m/z = 535 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000409] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,05 - 1,33 (m, 5H), 1,57 (m, 1H), 1,73 - 1,81 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,98 - 7,04 (m, 2H), 7,28 - 7,43 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 78: {5-[5-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-

di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



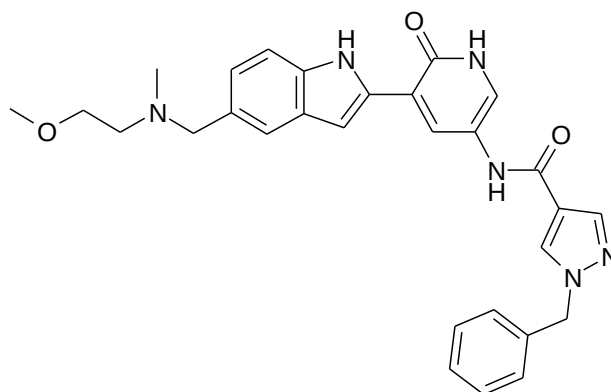
[000410] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000411] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 34 mg, 62%.

[000412] LC/MS: Tr = 1,61 min (270 nm), m/z = 521 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000413] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,87 (d, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,29 (m, 1H), 1,53 (d, 2H), 1,87 (t, 2H), 2,78 (d, 2H), 3,46 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,00 - 7,02 (m, 2H), 7,28 - 7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 79: [5-(5-[(2-metóxi-etil)-metil-amino]-metil)-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



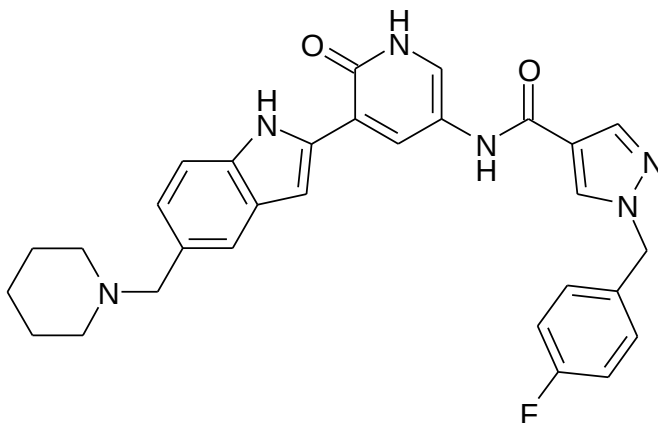
[000414] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000415] O composto do título foi purificado por trituração com acetoni-trila, e isolado como um sólido amarelo, 20 mg, 31%.

[000416] LC/MS: Tr = 1,52 min (270 nm), m/z = 511 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000417] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,15 (s, 3H), 2,50 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,44 (t, 2H), 3,52 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,00 - 7,04 (m, 2H), 7,28 - 7,45 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 80: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(4-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



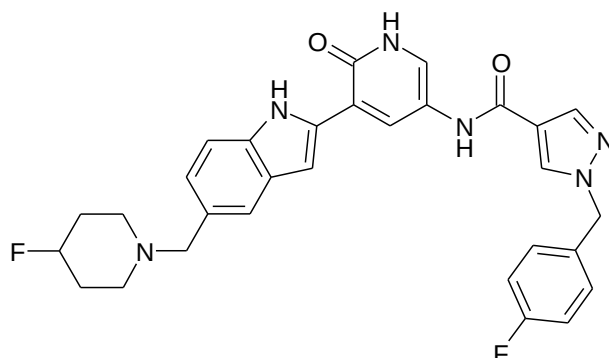
[000418] O composto do título foi preparado pela via descrita no Esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do Exemplo 51.

[000419] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila seguido por HPLC preparativa em pH 4 e isolado como um sólido amarelo, 3 mg, 5%.

[000420] LC/MS: Tr = 0,93 min (270 nm), m/z = 525 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000421] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,4 (m, 2H), 1,50 (m, 5H), 2,40 (m, 3H), 3,45 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,02 (br, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,52 (s, 1H)

Exemplo 81: {5-[5-(4-flúor-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



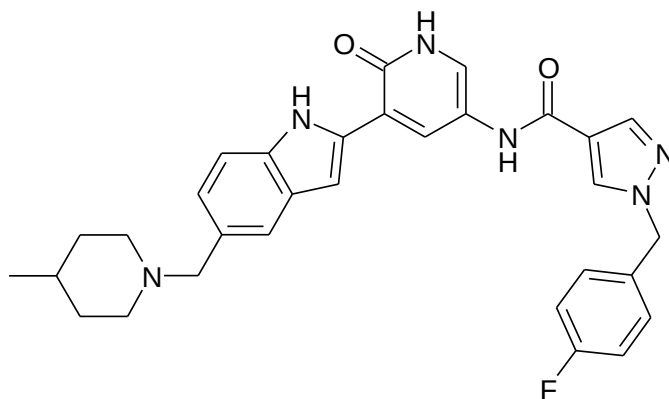
[000422] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000423] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 20 mg, 37%.

[000424] LC/MS: Tr = 1,58 min (270 nm), m/z = 543 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000425] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,70 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,65 (br d, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,95 (br s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15(s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,75 (s, 1H).

Exemplo 82: {5-[5-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000426] O composto do título foi preparado pela via descrita no es-

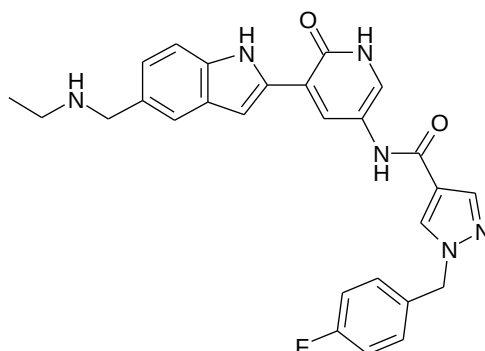
quema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000427] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 49 mg, 48%.

[000428] LC/MS: Tr = 1,63 min (270 nm), m/z = 539 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000429] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 0,90 (d, 3H), 1,10 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,58 (d, 2H), 1,85 (t, 2H), 2,80 (d, 2H), 3,40 (s, 2H), 5,4 (s, 2H), 6,90 (br, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,84 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,75 (s, 1H).

Exemplo 83: [5-(5-etilaminometil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(4-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000430] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

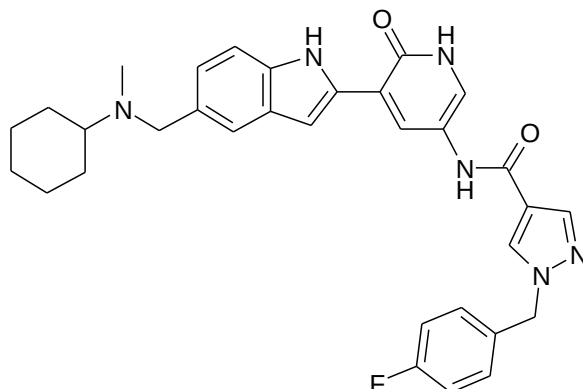
[000431] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila seguido por HPLC preparativa em pH 4, para produzir o composto do título como um sólido amarelo, 16 mg, 18%.

[000432] LC/MS: Tr = 0,92 min (270 nm), m/z = 440 [Fragmento]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000433] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,05 (t, 3H), 2,65 (q, 2H), 3,88 (s, 2H), 5,4 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,6 (s, 1H).

Exemplo 84: (5-{5-(ciclo-hexil-metil-amino)-metil}-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-amida de ácido 1-(4-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-

carboxílico.



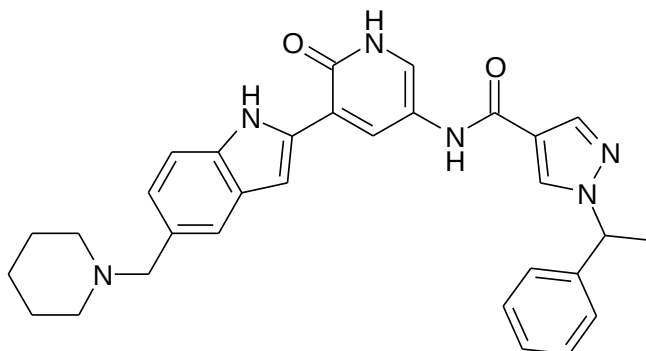
[000434] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000435] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila seguido por HPLC preparativa em pH 9, para produzir o composto do título como um sólido amarelo, 12 mg, 15%.

[000436] LC/MS: Tr = 1,68 min (270 nm), m/z = 553 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000437] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,0 - 1,2 (m, 4H), 1,2 - 1,4 (m, 2H), 1,6 (d, 1H), 1,66 - 1,84 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 3,62, (s, 2H), 5,4 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,04 - 7,08 (dd, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 11,5 (s, 1H).

Exemplo 85: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidropiridin-3-il]-amida de ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



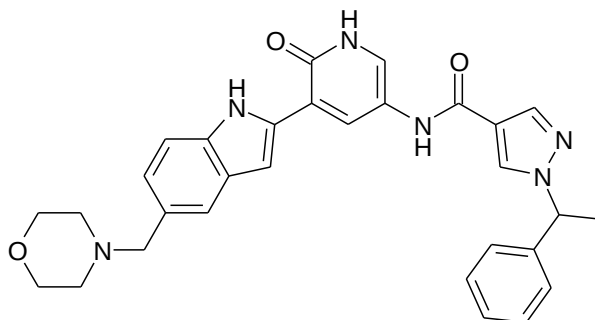
[000438] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000439] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 37 mg, 54%.

[000440] LC/MS: Tr = 0,95 min (270 nm), m/z = 521 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000441] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,32 - 1,42 (m, 2H), 1,43 - 1,52 (m, 4H), 1,83 - 1,84 (d, 3H), 2,25 - 2,36 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 5,67 - 5,72 (q, 1H), 7,01 - 7,44 (m, 9H), 7,82 - 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 - 8,17 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,92 - 12,03 (br s, 1H).

Exemplo 86: [5-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-amida de ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000442] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

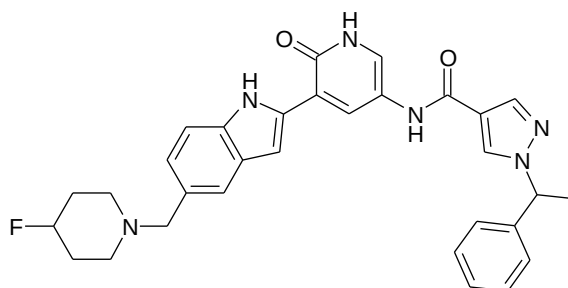
[000443] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 15 mg, 23%.

[000444] LC/MS: Tr = 0,89 min (270 nm), m/z = 523 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000445] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,83 - 1,85 (d, 3H), 2,35 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,55 - 3,57 (m, 4H), 5,67 - 5,74 (q, 1H), 6,99 - 7,46 (m, 9H), 7,82 - 7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 - 8,17 (d, 1H), 8,45 (s,

1H), 9,78 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,90 - 12,05 (br s, 1H).

Exemplo 87: {5-[5-(4-flúor-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



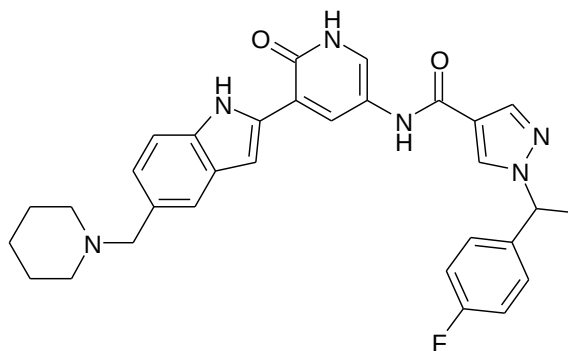
[000446] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000447] O composto do título foi purificado por trituração com acetoni-trila, e isolado como um sólido amarelo, 16 mg, 46%.

[000448] LC/MS: Tr = 0,93 min (270 nm), m/z = 539 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000449] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,66 - 1,76 (m, 2H), 1,83 - 1,85 (m, 5H), 2,23 - 2,32 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,60 - 4,70 (d, 1H), 5,67 - 5,72 (q, 1H), 7,0 - 7,05 (m, 2H), 7,26 - 7,45 (m, 7H), 7,82 - 7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 - 8,17 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,95 - 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 88: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1-H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-[1-(4-flúor-fenil)-etil]-1H-pirazol-4-carboxílico.



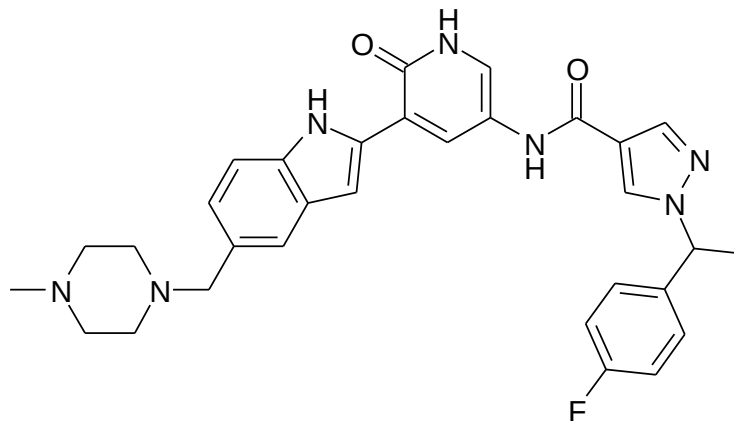
[000450] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000451] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 3 mg, 9%.

[000452] LC/MS: Tr = 0,95 min (254 nm), m/z = 539 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000453] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,36 - 1,40 (br s, 2H), 1,43 - 1,50 (br m, 4H), 1,82 (d, 3H), 2,26 - 2,32 (br m, 4H), 3,44 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,32 - 7,44 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 89: {5-[5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-[1-(4-flúor-fenil)-etil]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000454] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

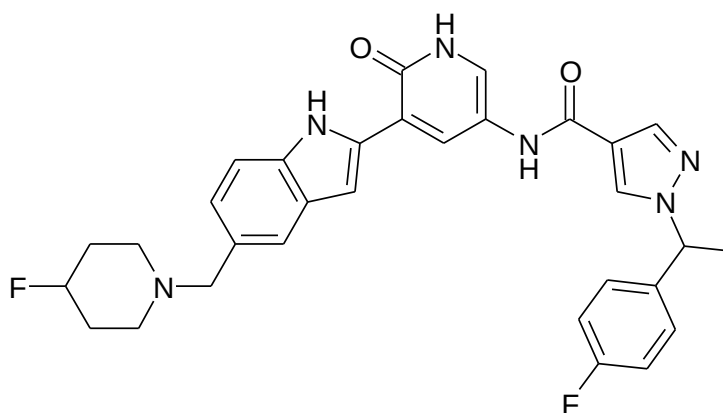
[000455] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 9 mg, 30%.

[000456] LC/MS: Tr = 0,89 min (254 nm), m/z = 554 [M+H]. Tempo

de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000457] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,80 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,2 - 2,4 (br m, 8H), 3,42 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,18 - 7,22 (m, 2H), 7,36 - 7,40 (m, 2H), 7,4 - 7,48 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 90: {5-[5-(4-flúor-piperidin-1ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-[1-(flúor-fenil)-etil]-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000458] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

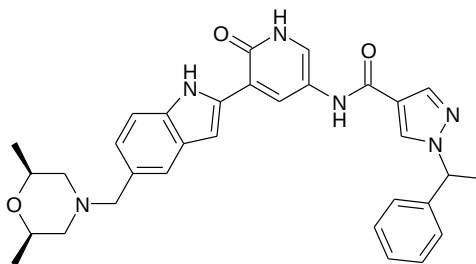
[000459] O composto do título foi purificado por trituração com acetoni-trila, e isolado como um sólido amarelo, 2 mg, 14%.

[000460] LC/MS: Tr = 0,95 min (254 nm), m/z = 557 $[\text{M}+\text{H}]$. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000461] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,60 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,90 (m, 2H), 1,81 (d, 3H), 2,20 - 2,30 (m, 2H), 2,43 - 2,55 (m, 2H obscurecido por pico de DMSO), 3,50 (s, 2H), 4,56 - 4,76 (m, 1H), 5,70 (q, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,32 - 7,38 (m, 2H), 7,4 - 7,46 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 91: {5-[5-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-

carboxílico.



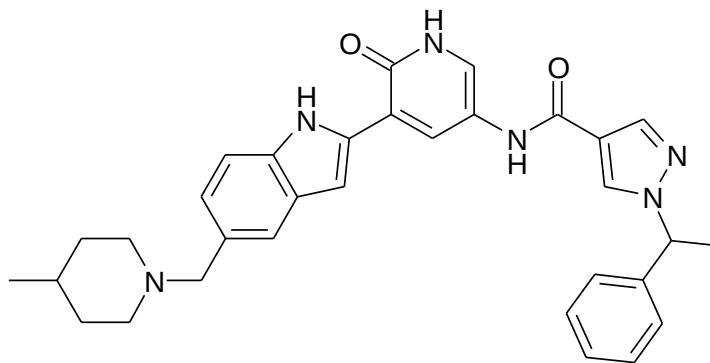
[000462] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000463] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 34 mg, 31%.

[000464] LC/MS: Tr = 1,61 min (270 nm), m/z = 550 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000465] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,0 (d, 6H), 1,62 (t, 2H), 1,82 (d, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 5,7 (q, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,20 - 7,42 (m, 7H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

Exemplo 92: {5-[5-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



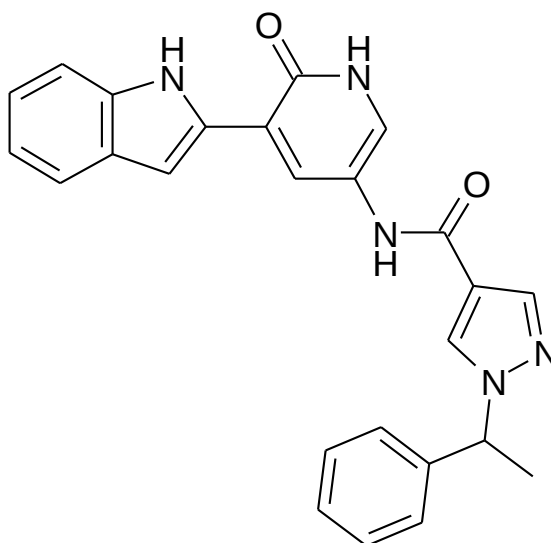
[000466] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000467] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 57 mg, 49%.

[000468] LC/MS: Tr = 1,66 min (270 nm), m/z = 535 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000469] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,87 (d, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00 - 7,03 (m, 2H), 7,28 - 7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 93: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-amida de ácido 1-(1-feniletil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



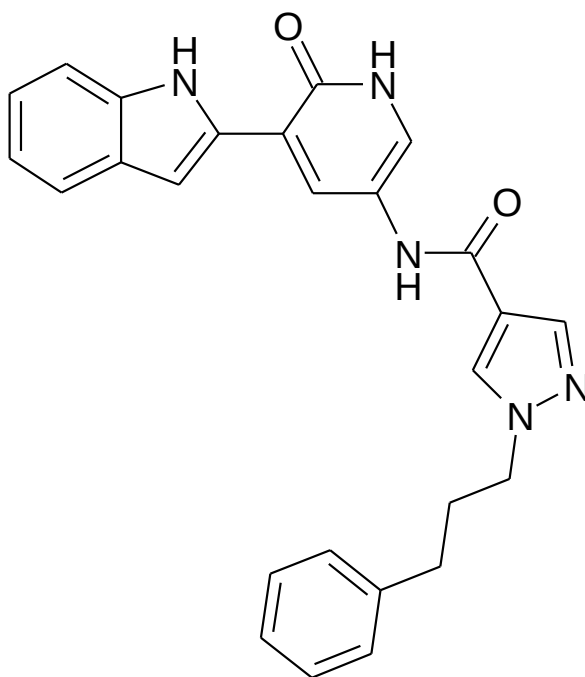
[000470] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 6, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 20, exceto que o ácido carboxílico relevante, ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico, foi convertido em cloreto de 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carbonila e então acoplado à amina usando o mesmo procedimento experimental descrito no exemplo 51.

[000471] O composto do título foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ com acetato de etila e isolado como um sólido amarelo, 57 mg, 49%.

[000472] LC/MS: Tr = 2,03 min (270 nm), m/z = 424 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000473] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,85 (d, 3H), 5,70 (q, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,54 (br s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 94: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(3-fenil-propil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



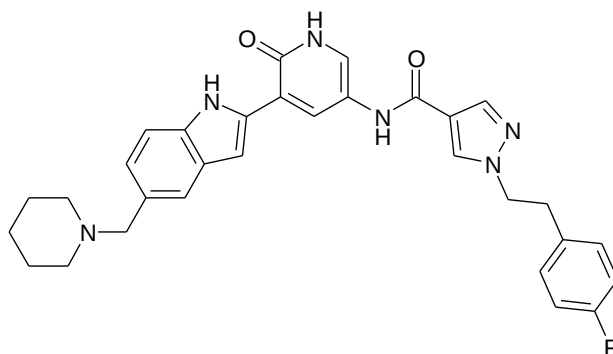
[000474] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 6, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 20, exceto que o ácido carboxílico relevante, ácido 1-(3-fenil-propil)-1H-pirazol-4-carboxílico, foi convertido em cloreto de 1-(3-fenil-propil)-1H-pirazol-4-carbonila e então acoplado à amina usando o mesmo procedimento experimental descrito no exemplo 51.

[000475] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila e isolado como um sólido amarelo, 30 mg, 48%.

[000476] LC/MS: Tr = 2,22 min (270 nm), m/z = 436 [M-H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos / neg).

[000477] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,12 (t, 2H), 2,55 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,07 (m, 2H) 7,22 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,52 (t, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,77 (br s, 1H), 11,57 (br s, 1H), 12,0 (br s, 1H).

Exemplo 95: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidropiridin-3-il]-amida de ácido 1-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-1H-pirazol-4-carboxílico.



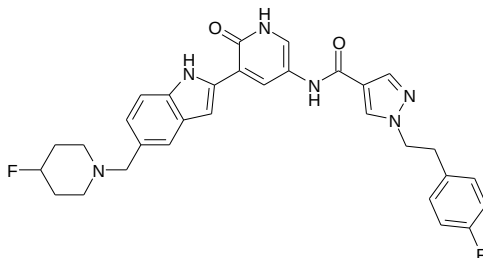
[000478] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000479] O composto do título foi purificado por trituração com dietil éter, e isolado como um sólido amarelo, 30 mg, 42%.

[000480] LC/MS: Tr = 0,94 min (270 nm), m/z = 539 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000481] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,34 - 1,42 (m, 2H), 1,46 - 1,52 (m, 4H), 2,30 - 2,37 (m, 4H), 3,11 - 3,16 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,38 - 4,42 (t, 2H), 6,97 - 7,21 (m, 6H), 7,40 - 7,43 (m, 2H), 7,82 - 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17 - 8,18 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 11,95 - 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 96: {5-[5-(4-flúor-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-1H-pirazol-4-carboxílico.



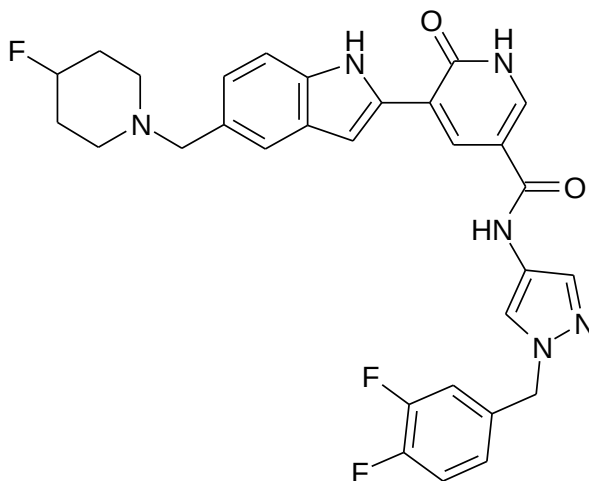
[000482] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000483] O composto do título foi purificado por trituração com dietil éter, e isolado como um sólido amarelo, 36 mg, 51%.

[000484] LC/MS: Tr = 0,94 min (270 nm), m/z = 557 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000485] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,69 - 1,92 (m, 4H), 2,24 - 2,33 (m, 2H), 3,11 - 3,18 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 4,38 - 4,42 (t, 2H), 4,59 - 4,75 (m, 1H), 7,00 - 7,21 (m, 6H), 7,41 - 7,44 (m, 2H), 7,83 - 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,19 - 8,20 (m, 2H), 9,78 (s, 1H), 11,62 - 11,69 (br s, 1H).

Exemplo 97: [1-(3,4-diflúor-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-[5-(4-flúor-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.

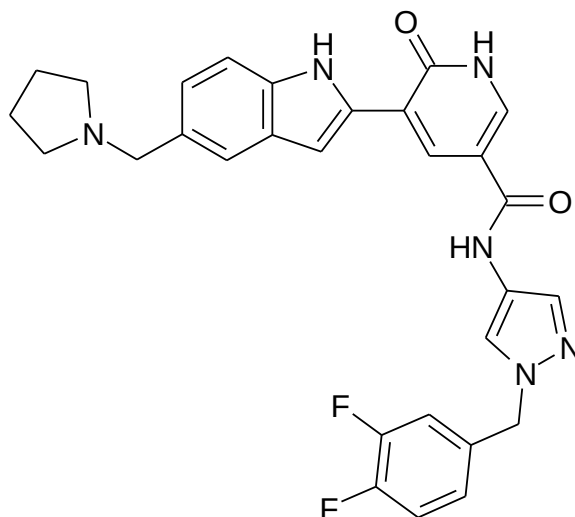


[000486] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 9, usando o intermediário (8b) e aplicando o mesmo procedimento experimental do exemplo 1. O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila seguido por HPLC preparativa em pH 4 e isolado como um sólido amarelo, 24mg, 14%.

[000487] LC/MS: Tr = 0,95 min (270 nm), m/z = 561 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000488] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,75 (br m, 2H), 1,85 (br m, 2H), 2,30 (br m, 2H), 2,55 (br m, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,48 (br s, 1H).

Exemplo 98: [1-(3,4-difluor-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 6-oxo-5-(5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.



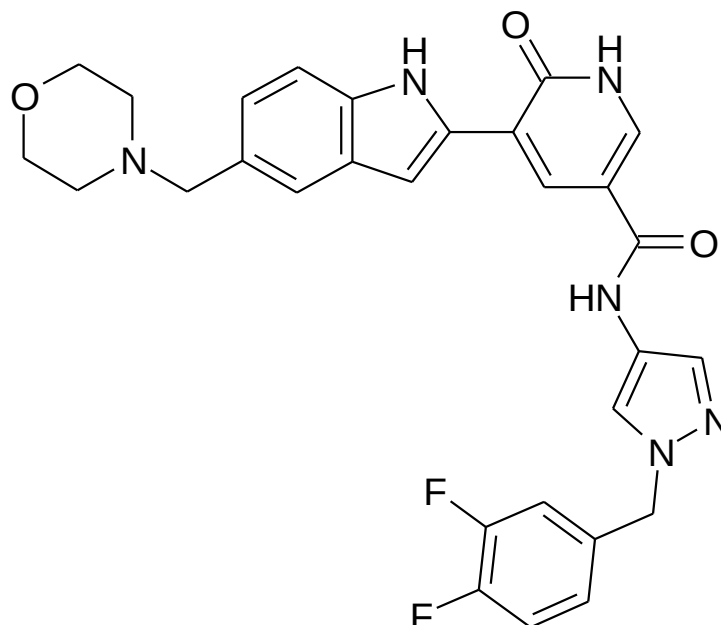
[000489] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 9, usando o intermediário (8b) e aplicando o mesmo procedimento experimental do exemplo 1. O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila seguido por HPLC preparativa em pH 4 e isolado como um sólido amarelo, 12 mg, 8%.

[000490] LC/MS: Tr = 0,95 min (270 nm), m/z = 529 [M+H]. Tempo

de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000491] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,75 (br s, 4H), 2,60 (s, 4H), 3,75 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,51 (br s, 1H).

Exemplo 99: [1-(3,4-difluór-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.



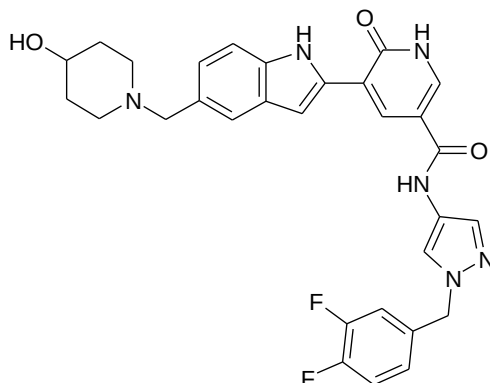
[000492] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 9, usando o intermediário (8b) e aplicando o mesmo procedimento experimental do exemplo 1. O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila e isolado como um sólido amarelo, 65 mg, 27%.

[000493] LC/MS: Tr = 1,70 min (270 nm), m/z = 545 $[\text{M}+\text{H}]$. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000494] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,40 (br s, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,60 (t, 4H), 5,30 (s, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), 11,46 (br s, 1H), 12,44 (br s, 1H).

Exemplo 100: [1-(3,4-difluorobenzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-[5-(4-hidroxipiperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-

carboxílico.

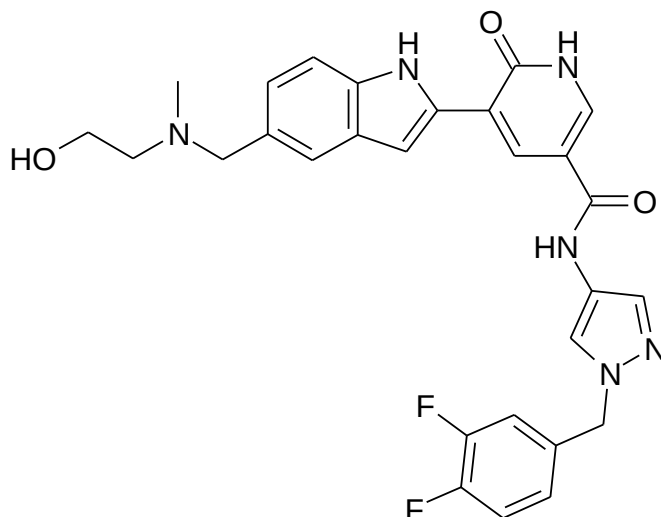


[000495] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 9, usando o intermediário (8b) e aplicando o mesmo procedimento experimental do exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa em pH 4 e isolado como um sólido amarelo, 15 mg (7%).

[000496] LC/MS: Tr = 0,91 min (270 nm); m/z = 559 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000497] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,45 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,35 (br s, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,45 (s, 1H), 11,52 (br s, 1H).

Exemplo 101: [1-(3,4-difluorobenzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-((2-hidroxietil)-metilamino)-metil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico.

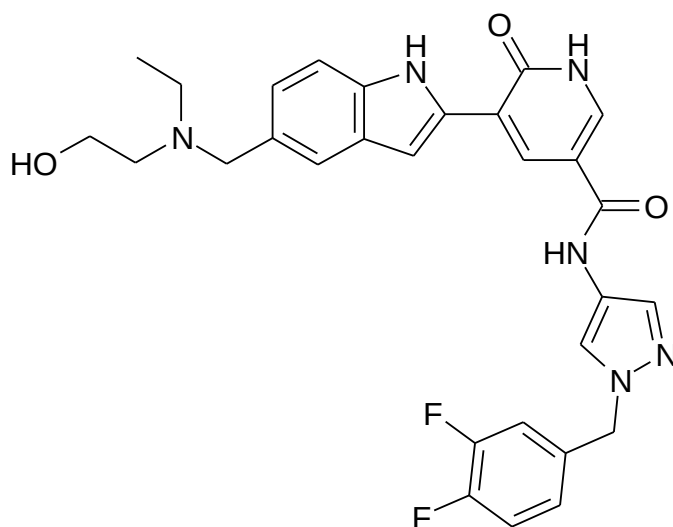


[000498] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 9, usando o intermediário (8b) e aplicando o mesmo procedimento experimental do exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa em pH 4 e isolado como um sólido amarelo, 21 mg, 11%.

[000499] LC/MS: Tr = 0,91 min (270 nm), m/z = 533 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000500] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,25 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), 11,50 (br s, 1H).

Exemplo 102: [1-(3,4-difluorobenzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(5-{[etil-(2-hidroxietil)amino]-metil}-1H-indol-2il)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico.

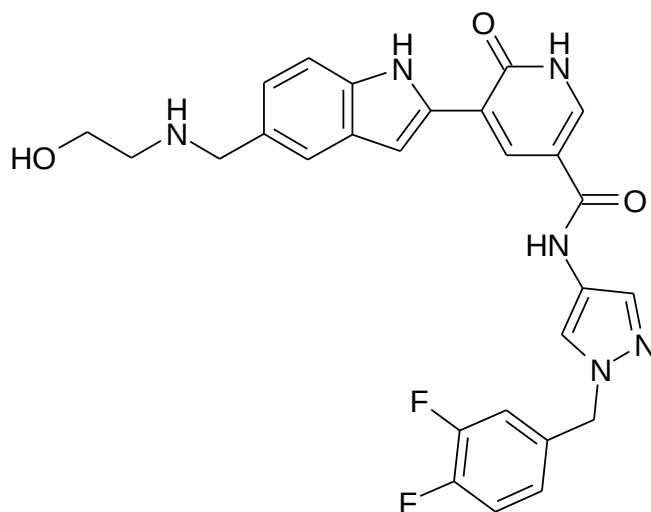


[000501] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 9, usando o intermediário (8b) e aplicando o mesmo procedimento experimental do exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa em pH 4 e isolado como um sólido amarelo, 18 mg, 9%.

[000502] LC/MS: Tr = 0,93 min (270 nm), m/z = 547,2 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000503] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,05 (t, 3H), 2,55 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,69 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,10 (dd, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), 11,50 (br s, 1H).

Exemplo 103: [1-(3,4-difluorobenzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-{5-[(2-hidroxietilamino)-metil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidropiridina-3-carboxílico.



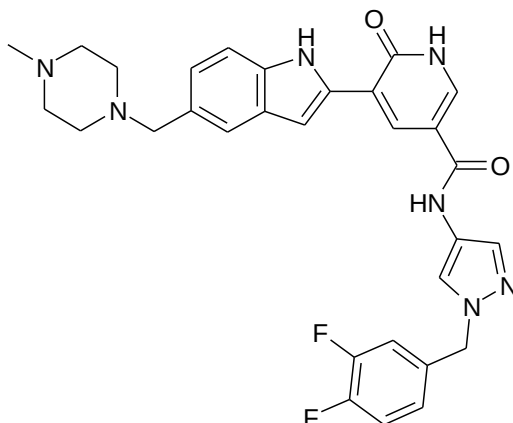
[000504] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 9, usando o intermediário (8b) e aplicando o mesmo procedimento experimental do exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa em pH 4 e isolado como um sólido amarelo, 12 mg, 6%.

[000505] LC/MS: Tr = 0,91 min (270 nm), m/z = 458 [Fragmento]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000506] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,75 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,93 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,58 (br s, 1H).

Exemplo 104: [1-(3,4-difluor-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-

carboxílico.

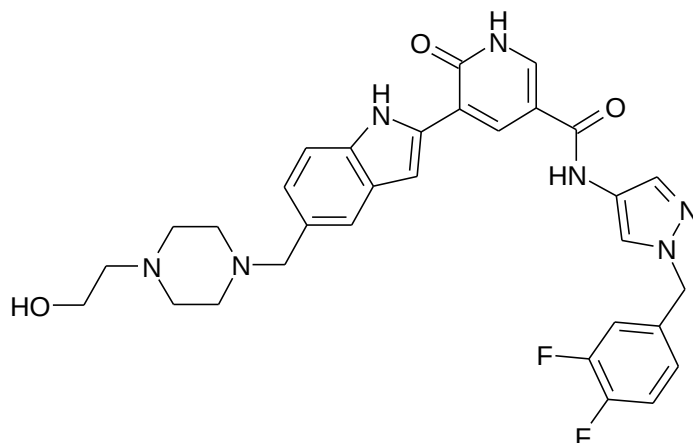


[000507] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 9, usando o intermediário (8b) e aplicando o mesmo procedimento experimental do exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa em pH 4 e isolado como um sólido amarelo, 10 mg, 5%.

[000508] LC/MS: Tr = 0,92 min (270 nm), m/z = 558 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000509] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,35 (s, 3H), 2,55 (br s, 6H), 3,95 (br s, 4H), 5,50 (s, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,50 (br s, 1H).

Exemplo 105: [1-(3,4-difluorobenzil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-{5-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico.

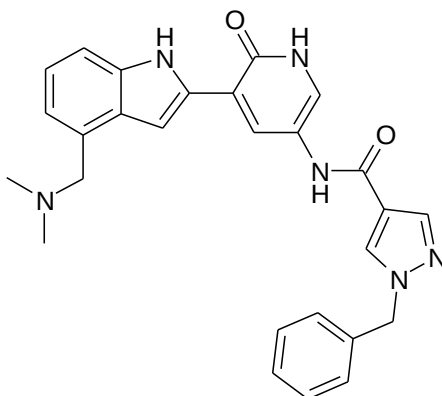


[000510] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 9, usando o intermediário (8b) e aplicando o mesmo procedimento experimental do exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa em pH 4 e isolado como um sólido amarelo, 8 mg, 3%.

[000511] LC/MS: Tr = 0,91 min (270 nm), m/z = 588 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000512] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,40 (m, 10H), 3,45 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,50 (br s, 1H).

Exemplo 106: [5-(4-dimetilaminometil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000513] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51, exceto que (1H-indol-4-il)-metanol foi usado.

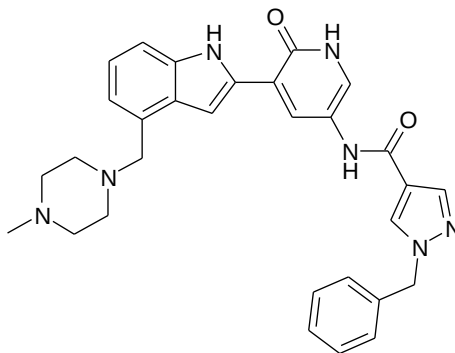
[000514] O composto do título foi purificado por trituração com acetoni-trila, e isolado como um sólido amarelo, 13 mg, 33%.

[000515] LC/MS Tr = 0,88 min (270 nm), m/z = 467 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos / neg).

[000516] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,19 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,89 (d, 1h), 7,01 (t, 1H), 7,14 (br d, 1h), 7,38 (m, 6H), 7,88 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 11,60 (s,

1H).

Exemplo 107: {5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



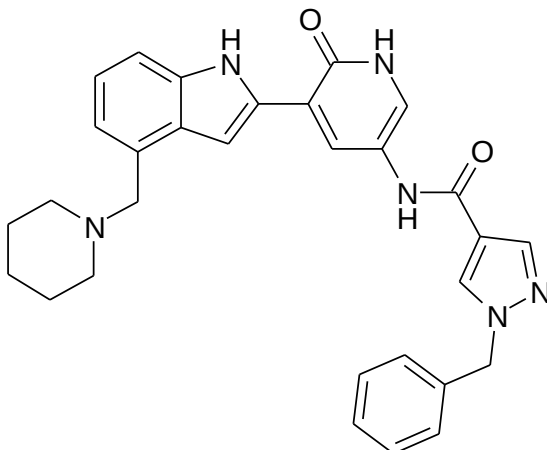
[000517] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51, exceto que (1H-indol-4-il)-metanol foi usado.

[000518] O composto do título foi purificado por trituração com acetoneitrila, e isolado como um sólido amarelo, 17 mg, 26%.

[000519] LC/MS Tr = 0,89 min (270 nm), m/z = 522 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos / neg).

[000520] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 2,13 (s, 3H), 2,33 (br s, 4H), 2,41 (br s, 4H), 3,33 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,14 (br s, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,85 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 108: [6-oxo-5-(4-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



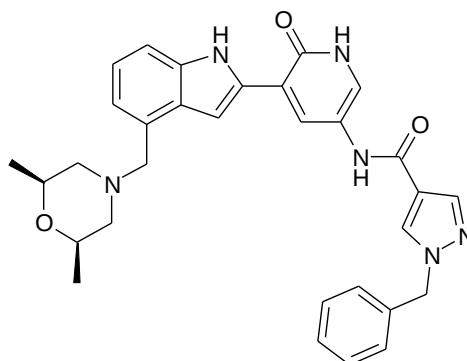
[000521] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51, exceto que (1H-indol-4-il)-metanol foi usado. A etapa final, desproteção, foi alcançada usando a seguinte alternativa ao procedimento usual.

[000522] Terc-butil éster de ácido 2-[5-[(1-benzil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-indol-1-carboxílico (110 mg, 0,149 mmol) foi agitado em diclorometano (5 ml) a -78°C e então a solução de tribrometo de boro a 1,0 M em diclorometano (2 ml, 2 mmols) foi adicionada por gotejamento. Após a adição, o resfriamento foi removido e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura reacional foi resfriada para -78°C e metanol (2 ml) foi adicionado. Novamente, o resfriamento foi removido e a reação agitada à temperatura ambiente, seguida por concentração em vácuo. O resíduo foi particionado entre acetato de etila e água. As camadas orgânicas foram separadas, lavadas com hidrogeno bicarbonato de sódio, secas (Na₂SO₄) e concentradas em vácuo para fornecer um sólido amarelo-escuro. Esse foi purificado por trituração com acetato de etila para obter o composto do título como um sólido amarelo, 31 mg, 41%.

[000523] LC/MS Tr = 1,55 min (270 nm), m/z = 507 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000524] ¹H RMN (d₄-MeOD): δ 1,57 (m, 2H), 1,73 (m, 4H) 2,92 (m, 4H), 4,17 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,48 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,34 (s, 1H).

Exemplo 109: {5-[4-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



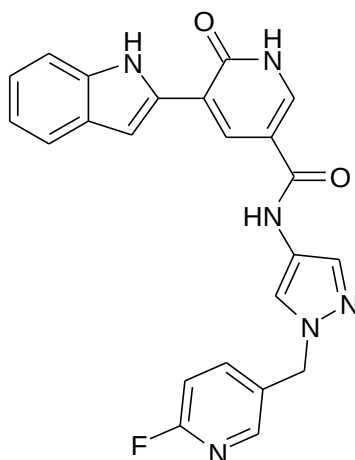
[000525] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51, exceto que (1H-Indol-4-il)-metanol foi usado e o método de desproteção alternativo descrito no exemplo 108 foi adaptado.

[000526] O composto do título foi purificado por trituração com acetato de etila, e isolado como um sólido amarelo, 45 mg, 56%.

[000527] LC/MS Tr = 1,56 min (270 nm), m/z = 537 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000528] ¹H RMN (d₄-MeOD): δ 1,11 (d, 6H), 1,88 (t, 2H) 2,86 (d, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,37 (m, 6H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,28 (m, 2H).

Exemplo 110: [1-(6-flúor-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridina-3-carboxílico.



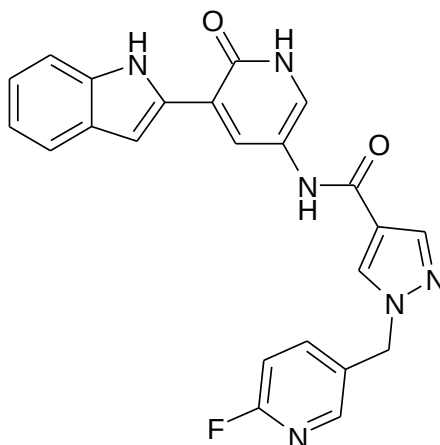
[000529] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 1, seguindo o mesmo procedimento experimental dos exemplos 1 e 2.

[000530] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 4 mg, 8%.

[000531] LC/MS Tr = 1,12 min (270 nm), m/z = 429 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos / neg).

[000532] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 5,38 (s, 2H), 7,00 (td, 1H), 7,09 (td, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,24 (br d, 1H), 7,49 (br d, 1H), 7,55 (br d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,87 (td, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,21 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,31 (br s, 1H), 11,50 (br s, 1H).

Exemplo 111: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(6-flúor-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000533] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 6, seguindo o mesmo procedimento experimental dos exemplos 20 e 21.

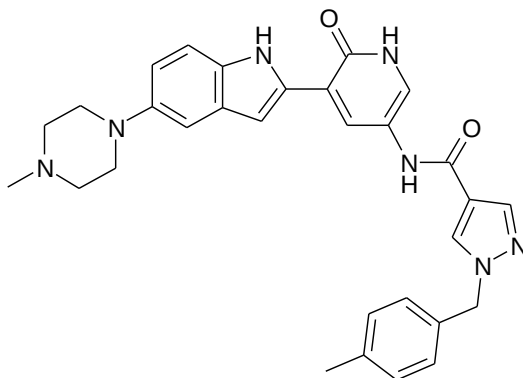
[000534] O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa em pH 4 para obter o produto como um sólido amarelo, 3 mg, 11%.

[000535] LC/MS Tr = 1,08 min (270 nm), m/z = 429 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos / neg).

[000536] ^1H RMN (d_4 -MeOD): δ 5,45 (s, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 8,33 (s, 1H).

Exemplo 112: {5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-

carboxílico.



[000537] O composto do título foi preparado de acordo com a via descrita no esquema 10.

Etapa 1: Preparação de 1-metil-4-(3-metil-4-nitro-fenil)-piperazina (10a).

[000538] Uma mistura de 5-flúor-2-nitrotolueno (2,5 g, 16 mmols), N-metilpiperazina (2 ml, 18 mmols) e carbonato de potássio (2,7 g, 19 mmols) em DMSO (7 ml) foi agitada e aquecida 100°C por 2 horas. A mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente e então diluída com acetato de etila (100 ml), lavada com água (3 x 30 ml), salmoura, seca (MgSO₄) e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com diclorometano – 40% de metanol / diclorometano (gradiente) para obter o composto do título desejado como um sólido amarelo, 3,67 g, 97%.

Etapa 2: Preparação de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (10b).

[000539] Uma solução de 1-metil-4-(3-metil-4-nitro-fenil)-piperazina (10a), (2,63 g, 11,2 mmols), N,N-dimetilformamida dimetil acetal (4,7 mL, 35,84 mmols) e pirrolidina (1,5 ml, 17,9 mmols) em N,N-dimetilformamida anidra (20 ml) foi aquecida a 120°C por 18 horas. A mistura reacional foi concentrada em vácuo, levantada em etanol (50 ml) contendo 2 ml de água e a essa foi adicionado formiato de amônio (3,67 g, 58,2 mmols). Paládio, 10% em peso em carbono ativado (0,84 g) foi adicionado e a suspensão foi agitada e aquecida a 50°C por 30 minutos. A mistura reacional foi então filtrada através de uma almofada de celite e a almofada enxaguada com metanol quente (20 ml). O fil-

trado combinado e as lavagens foram concentrados em vácuo e o resíduo foi levantado em acetato de etila (100 ml), lavado com solução aquosa de bicarbonato de sódio saturado (2 x 100 ml), salmoura, seco (MgSO_4) e concentrado em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO_2 eluido primeiro com hexano e então 15% de acetato de etila / hexano para obter o composto do título desejado como um sólido esbranquiçado, 1,44 g, 60%.

Etapa 3: Preparação de terc-butil éster de ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-indol-1-carboxílico (10c).

[000540] Uma solução de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (10b), (1,67 g, 7,7 mmols) em diclorometano (40 ml) foi adicionado dicarbonato de di-*terc*-butila (1,87 g, 8,6 mmols) por gotejamento à temperatura ambiente como uma solução em diclorometano (5 ml). 4-dimetilaminopiridina (0,095 g, 0,8 mmol) foi adicionada e a reação agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio saturado (100 ml), seca (MgSO_4) e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO_2 eluindo com diclorometano - 15% de metanol / diclorometano (gradiente) para obter o composto do título desejado como um sólido amarelo, 2,33 g, 95%.

Etapa 4: Preparação de terc-butil éster de ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (10d).

[000541] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 10 e usando o procedimento experimental do exemplo 37, etapa 3, com o intermediário (10c), terc-butil éster de ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-indol-1-carboxílico (2,33 g, 7,4 mmols) e 3-iodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona (2,66 g, 6,7 mmols) que foi sintetizado de acordo com o protocolo descrito para o intermediário (6a) no exemplo 20. O sólido resultante foi purificado via trituração

usando dietil éter, para obter o composto do título como um sólido marrom-claro, 1,73 g, 40%.

Etapa 5: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-indol-1-carboxílico (10e).

[000542] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 10 e usando o procedimento experimental do exemplo 20, etapa 3, com o intermediário (10d), terc-butil éster de ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (0,73 g, 1,2 mmol). O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com diclorometano – 20% de metanol / diclorometano (gradiente) para obter o composto do título desejado como uma espuma amarela-escura, 0,435 g, 63%.

Etapa 6: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-indol-1-carboxílico (10f).

[000543] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 10 e usando o procedimento experimental do exemplo 115, etapa 4, com o intermediário (10e), terc-butil éster de ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-indol-1-carboxílico (0,1 g, 0,18 mmol) e cloreto de 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonila (0,047 g, 0,2 mmol). O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com diclorometano – 8% de metanol / diclorometano (gradiente) para obter o composto do título desejado como um sólido marrom-claro, 0,107 g, 79%.

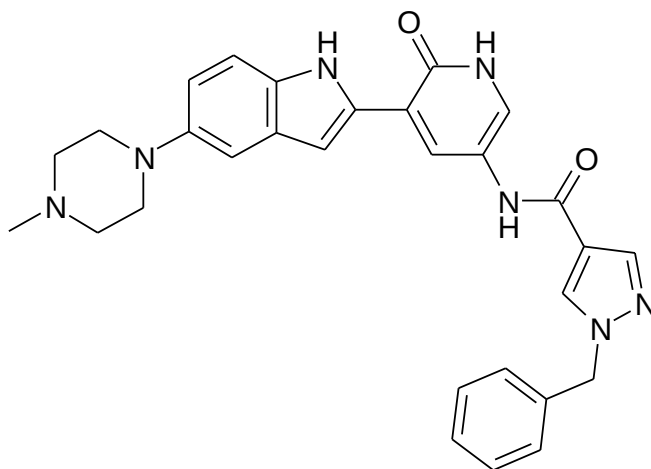
Etapa 7: Preparação do composto do título: {5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-

metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

[000544] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 10, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 37. Ele foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 43 mg, 59%.

[000545] LC/MS: Tr = 1,45 min (270 nm), m/z = 522 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000546] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,23 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 6,86 - 6,89 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 113: {5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.

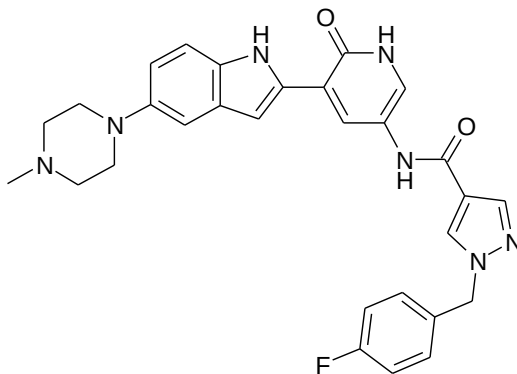
[000547] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 10, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 112. O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 40 mg, 61%.

[000548] LC/MS: Tr = 1,49 min (270 nm), m/z = 508 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000549] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,23 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 6,86 - 6,89 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s,

1H), 11,36 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

Exemplo 114: {5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-flúor-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

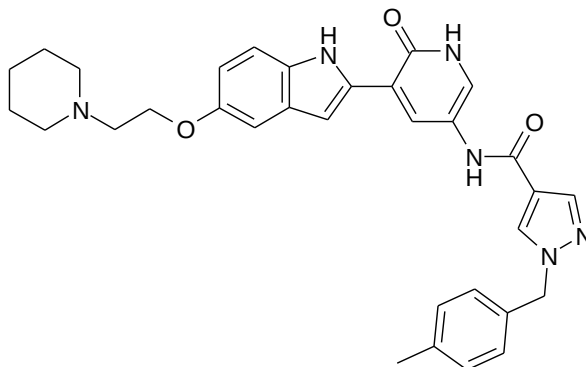


[000550] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 10, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 112. O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 38 mg, 57%.

[000551] LC/MS: Tr = 1,52 min (270 nm), m/z = 526 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000552] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,22 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 5,39 (s, 2H), 6,86 - 6,89 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 2H), 7,34 - 7,39 (m, 3H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

Exemplo 115: {6-oxo-5-[5-(2-piperidin-1-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000553] O composto do título foi preparado de acordo com a via descrita no esquema 11.

Etapa 1: Preparação de terc-butil éster de ácido 5-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-indol-1-carboxílico (11a).

[000554] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, e usando o procedimento experimental do exemplo 37, etapa 2, com o intermediário 1H-indol-5-ol (5,54 g, 7,4 mmols). O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ com hexano – 10% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o composto do título como um sólido branco, 13,41 g, 93%.

Etapa 2: Preparação de terc-butil éster de ácido -(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-indol-1-carboxílico (11b).

[000555] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, e usando o procedimento experimental do exemplo 37, etapa 3, com o intermediário terc-butil éster de ácido 5-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-indol-1-carboxílico (11a) (2,90 g, 8,3 mmols) e (6a), 3-iodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona (3 g, 7,6 mmols). O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ com hexano – 20% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter após trituração usando hexano, o composto do título como um sólido amarelo-claro, 3,67 g, 79%.

Etapa 3: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-5-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-indol-1-carboxílico (11c).

[000556] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, e usando o procedimento experimental do exemplo 20, etapa 3, com o intermediário (11b) terc-butil éster de ácido -(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-indol-1-carboxílico (3,65 g, 5,93 mmole). O produto

bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ com hexano – 40% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o composto do título como um sólido amarelo-escuro, 2,615 g, 75%.

Etapa 4: Preparação de terc-butil éster de ácido 5-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (11d).

[000557] O intermediário (11c), terc-butil éster de ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-indol-1-carboxílico (1,3 g, 2,2 mmols) foi agitado em diclorometano (50 ml) à temperatura ambiente com trietilamina (444 mg, 0,612 ml, 4,4 mmols). A mistura reacional foi resfriada a 5°C e então uma solução de cloreto de 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonila (2,86 mmols, 0,67 g), que foi preparada de acordo com o protocolo abaixo, em diclorometano (10 ml), foi adicionada por gotejamento. Após a adição, a reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e então a mistura reacional foi lavada com solução de hidrogeno carbonato de sódio saturado (2 x 50 ml), salmoura (50 ml), seca (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com hexano – 50% de acetato de etila / hexano (gradiente) e novamente purificado via trituração com iso-hexano (20 ml) e dietil éter (20 ml). Os sólidos foram separados por filtração e secos em vácuo para obter o intermediário desejado como um sólido branco, 1,56 g, 90%.

Preparação de cloreto de 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonila usado na etapa 4 acima.

[000558] Ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,618 g, 2,86 mmols), que foi preparado de acordo com o protocolo descrito para o intermediário (6e), no exemplo 21, foi agitado em tolueno (20 ml) à temperatura ambiente e cloreto de tionila (681 mg, 0,42 ml, 5,72

mmols) foi adicionado. A mistura reacional foi lentamente aquecida a 90°C e o aquecimento continuou por 3 horas. Após o resfriamento, a reação foi concentrada em vácuo. Tolueno foi adicionado ao resíduo e concentrado em vácuo. Isso foi repetido mais três vezes e o sólido bruto obtido foi triturado usando iso-hexano. Os sólidos foram separados por filtração, lavados com iso-hexano e secos em vácuo para obter cloreto de 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonila como um sólido branco, 0,67 g, quant.

Etapa 5: Preparação de terc-butil éster de ácido 5-hidróxi-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (11e).

[000559] O intermediário (11d), terc-butil éster de ácido 5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (1,55 g, 1,97 mmol) foi agitado em tetra-hidrofurano (40 ml) e resfriado a 0° C. Solução de fluoreto de tetrabutílamônio a 1,0 M em tetra-hidrofurano (2,08 ml, 2,08 mmols) foi adicionada por gotejamento a 0° C, e então a reação foi deixada alcançar a temperatura ambiente, em que ela foi agitada por mais 2 horas. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (30 ml), lavada com água (30 ml), solução aquosa de ácido clorídrico a 0,5 N (30 ml), salmoura, seca (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo. A espuma verde resultante foi purificada via trituração usando dietil éter, para obter o composto do título como um sólido amarelo-claro, 0,946 g, 71%.

Etapa 6: Preparação de terc-butil éster de ácido 2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(2-piperidin-1-il-etóxi)-indol-1-carboxílico (11f).

[000560] A uma solução de intermediário (11e), terc-butil éster de ácido 5-hidróxi-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-2-

oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (150 mg, 0,22 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 ml) foi adicionado cloridrato de 1-(2-cloroetil)-piperidina (62 mg, 0,33 mmol) e carbonato de cézio (219 mg, 0,67 mmol). A mistura reacional foi aquecida a 50°C por 5 horas, e resfriada até temperatura ambiente. A mistura reacional foi resfriada e particionada entre acetato de etila e água. A camada de acetato de etila foi separada e lavada com salmoura, seca (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo. O composto do título foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com diclorometano – 5% demetanol / diclorometano (gradiente) para obter o composto do título desejado como um sólido amarelo-claro, 94 mg, 54%.

Etapa 7: Preparação do composto do título: {6-oxo-5-[5-(2-piperidin-1-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

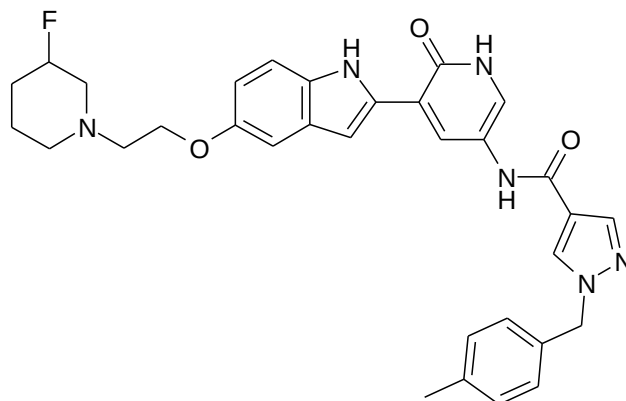
[000561] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento experimental do exemplo 37, etapa 8, com o intermediário (11f), terc-butil éster de ácido 2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(2-piperidin-1-il-etóxi)-indol-1-carboxílico. A purificação do produto bruto foi executada usando trituração com acetonitrila. O composto do título foi isolado como um sólido amarelo, 41 mg, 62%.

[000562] LC/MS: Tr = 1,76 min (270 nm), *m/z* = 551 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000563] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,38 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,39 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

Exemplo 116: (5-{5-[2-(3-flúor-piperidin-1-il)-etóxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-

1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



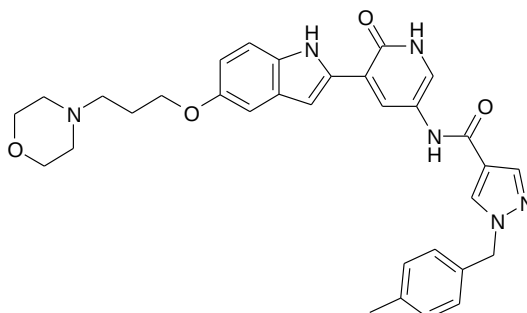
[000564] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115.

[000565] O composto do título foi purificado por trituração com acetoni-trila, e isolado como um sólido amarelo, 21 mg, 75%.

[000566] LC/MS: Tr = 1,74 min (270 nm), m/z = 569 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000567] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,42 - 1,56 (m, 2H), 1,67 - 1,88 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,33 - 2,57 (m, 3H), 2,75 (d, 2H), 2,86 (m, 1H), 4,06 (t, 2H), 4,63 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 117: {5-[5-(3-morfolin-4-il-propóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



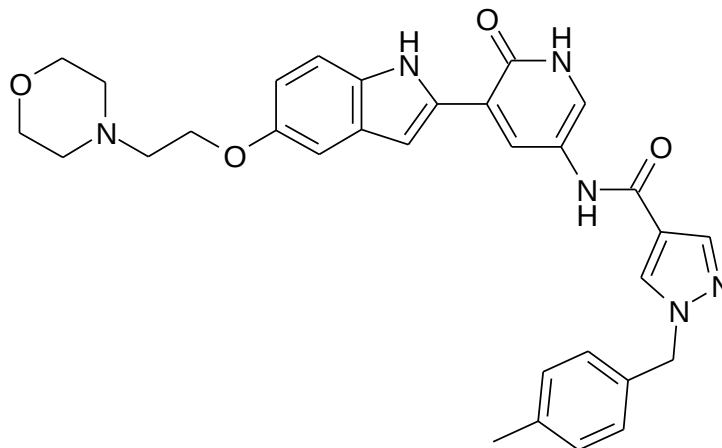
[000568] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115.

[000569] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 51 mg, 71%.

[000570] LC/MS: Tr = 1,72 min (270 nm), m/z = 567 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000571] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,88 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,37 (m, 4H), 2,44 (d, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,99 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 118: {5-[5-(2-morfolin-4-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



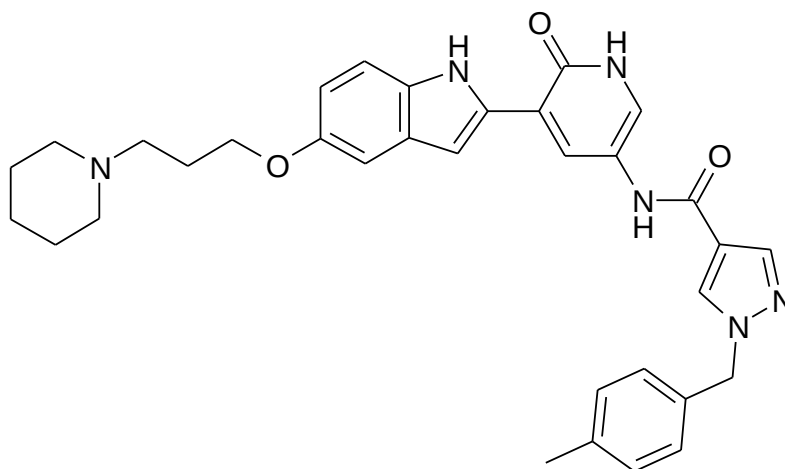
[000572] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115.

[000573] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 20 mg, 63%.

[000574] LC/MS: Tr = 1,71 min (270 nm), m/z = 553 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000575] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,70 (d, 2H), 3,59 (m, 4H), 4,07 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 119: {6-oxo-5-[5-(3-piperidin-1-il-propóxi)-1H-indol-2-il]-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



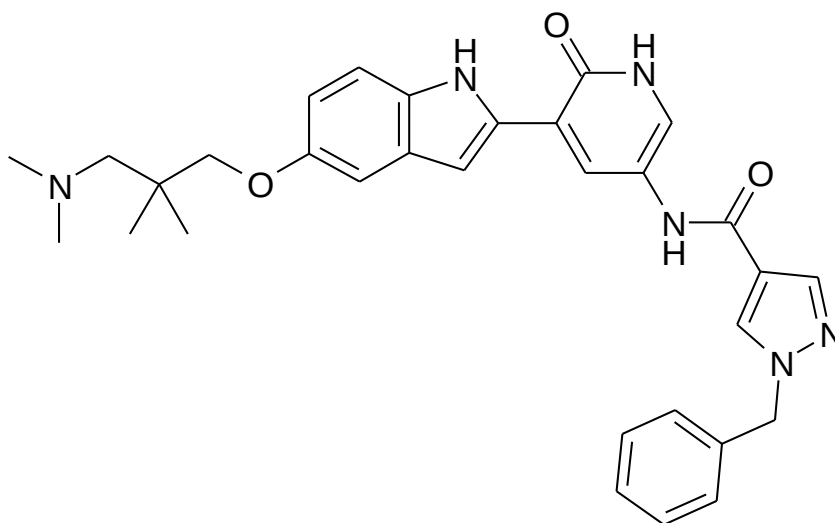
[000576] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115.

[000577] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 47 mg, 87%.

[000578] LC/MS: Tr = 1,78 min (270 nm), m/z = 565 $[\text{M}+\text{H}]$. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000579] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,38 (m, 2H), 1,49 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,33 (m, 4H), 2,39 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,39 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 120: {5-[5-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



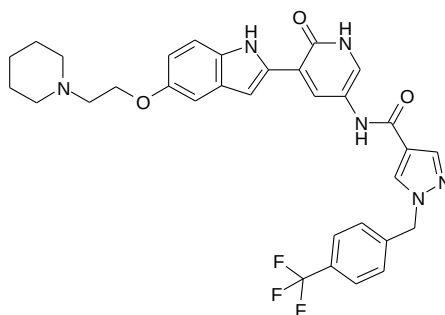
[000580] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115.

[000581] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 65 mg, 39%.

[000582] LC/MS: Tr = 1,58 min (270 nm), m/z = 539 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000583] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,96 (s, 6H), 2,21 (s, 6H), 2,24 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 6H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 121: {6-oxo-5-[5-(2-piperidin-1-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-1,6-di-hidropiridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-trifluorometil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000584] O composto do título foi preparado pela via descrita no es-

quema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115, mas com a seguinte modificação na etapa 6.

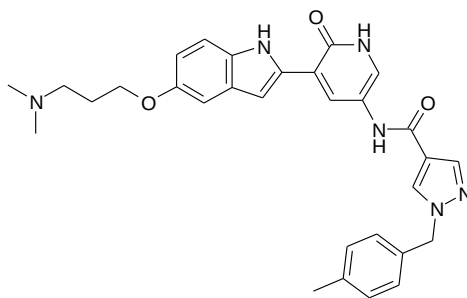
[000585] Um frasco de micro-ondas de 3-5 ml foi carregado com terc-butil éster de ácido 5-hidróxi-2-[2-oxo-5-[[1-(4-trifluorometil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (150 mg, 0,207 mmol), trifenil fosfino (87 mg, 0,33 mmol), tetra-hidrofurano (3 ml), 1-(2-hidroxietil)piperidina (40 mg, 41 µl, 0,31 mmol) e azidocarboxilato de di-isopropila (67 mg, 65 µl, 0,33 mmol). A mistura reacional foi então aquecida a 140°C no micro-ondas por 30 minutos. A mistura reacional bruta foi purificada por cromatografia rápida em SiO₂, eluindo com diclorometano – 15% de metanol / diclorometano (gradiente) para obter o composto do título como um sólido amarelo, 87 mg, 50%.

[000586] O composto do título foi purificado por trituração com acetoni-trila, e isolado como um sólido amarelo, 33 mg, 52%.

[000587] LC/MS: Tr = 1,69 min (270 nm), *m/z* = 605 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000588] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,38 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 122: {5-[5-(3-dimetilamino-propóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000589] O composto do título foi preparado pela via descrita no es-

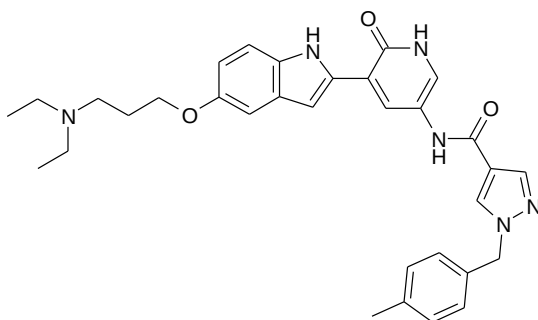
quema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115.

[000590] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 6 mg, 23%.

[000591] LC/MS: Tr = 0,92 min (270 nm), m/z = 525 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000592] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,81 - 1,88 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,34 - 2,38 (m, 2H), 3,96 - 3,99 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,69 - 6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,00 - 7,01 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,38 - 7,41 (d, 1H), 7,82 - 7,83 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14 - 8,15 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 11,92 - 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 123: {5-[5-(3-dietilamino-propóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000593] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

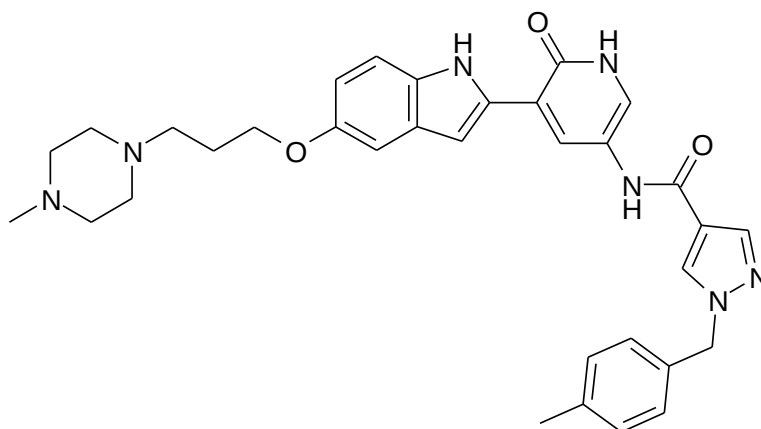
[000594] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido marrom, 8 mg, 35%.

[000595] LC/MS: Tr = 1,63 min (270 nm), m/z = 553 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000596] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,93 - 0,97 (t, 6H), 1,79 - 1,83 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,96 - 3,99 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,68 - 6,70 (d, 1H),

6,89 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,37 - 7,39 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,62-11,70 (br s, 1H).

Exemplo 124: (5-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propóxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



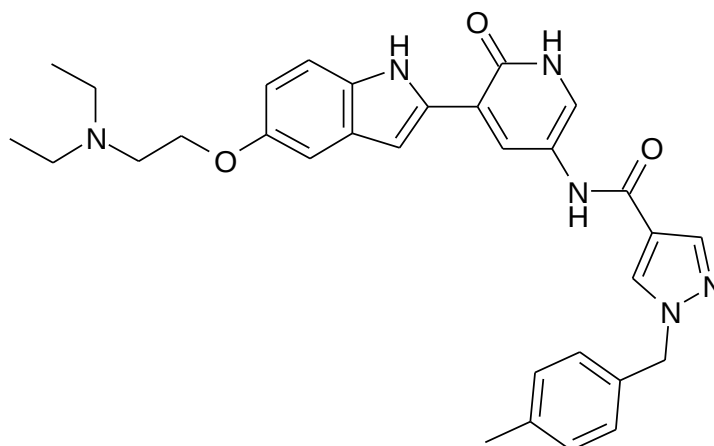
[000597] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

[000598] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 13 mg, 29%.

[000599] LC/MS: Tr = 0,91 min (270 nm), m/z = 580 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000600] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,83 - 1,89 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,41 - 2,44 (t, 2H), 2,31 - 2,44 (br m, 8H), 3,96 - 3,99 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,69 - 6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,00 - 7,01 (d, 1H), 7,19(s, 4H), 7,38 - 7,40 (d, 1H), 7,82 - 7,83 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 - 8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 11,90 - 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 125: {5-[5-(2-dietilamino-etóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



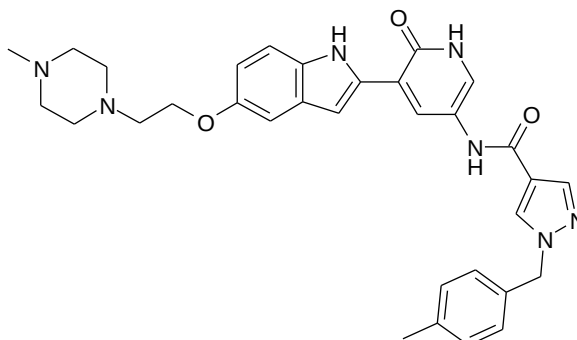
[000601] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115.

[000602] O composto do título foi purificado por trituração com acetoni-trila, e isolado como um sólido marrom, 28 mg, 44%.

[000603] LC/MS: Tr = 0,93 min (270 nm), m/z = 539 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000604] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,97 - 1,00 (t, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,53 - 2,59 (q, 4H), 2,76 - 2,79 (t, 2H), 3,98 - 4,01 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,69 - 6,72 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,02 - 7,03 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,39 - 7,41 (d, 1H), 7,82 - 7,83 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14 - 8,15 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H).

Exemplo 126: (5-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etóxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



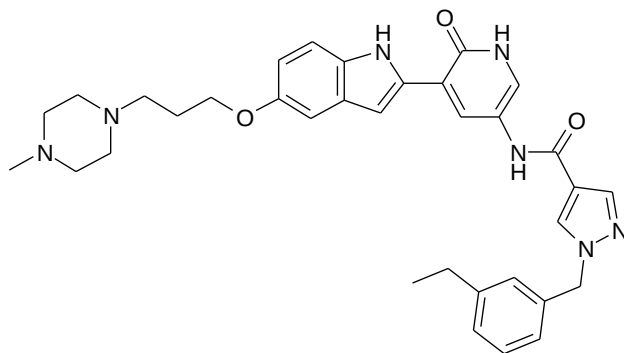
[000605] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115.

[000606] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 2 mg, 23%.

[000607] LC/MS: Tr = 0,92 min (270 nm), m/z = 566 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000608] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,14 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,24 - 2,40 (br m, 8H), 2,64 - 2,70 (m, 2H), 4,03 - 4,06 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,69 - 6,72 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,02 - 7,03 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,38 - 7,40 (d, 1H), 7,82 - 7,83 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,13 - 8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,48 - 11,61 (br s, 1H).

Exemplo 127: (5-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propóxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-(3-etil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000609] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

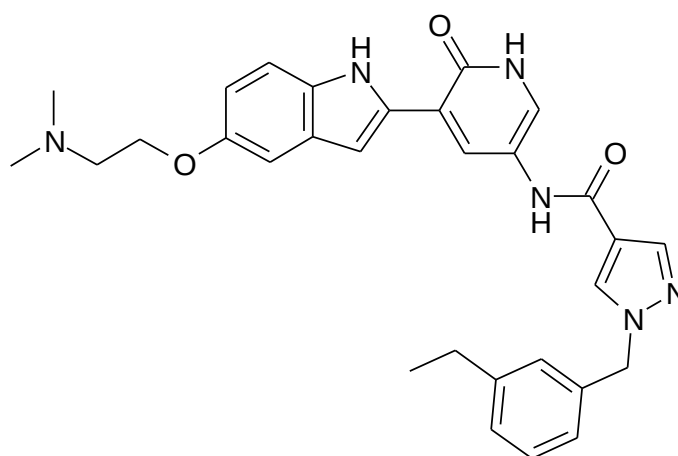
[000610] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 7 mg, 24%.

[000611] LC/MS: Tr = 0,96 Min (270 nm), m/z = 594 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000612] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,15 - 1,19 (t, 3H), 1,84 - 1,88 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,30 - 2,46 (br m, 8H), 2,41 - 2,44 (t, 2H), 2,57 - 2,62

(q, 2H), 3,96 - 3,99 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,69 - 6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,00 - 7,01 (d, 1H), 7,07 - 7,09 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,27 - 7,31 (m, 1H), 7,38 - 7,41 (d, 1H), 7,82 - 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 - 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 11,90 - 12,00 (br m, 1H).

Exemplo 128: {5-[5-(2-dimetilamino-etóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(3-etil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000613] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

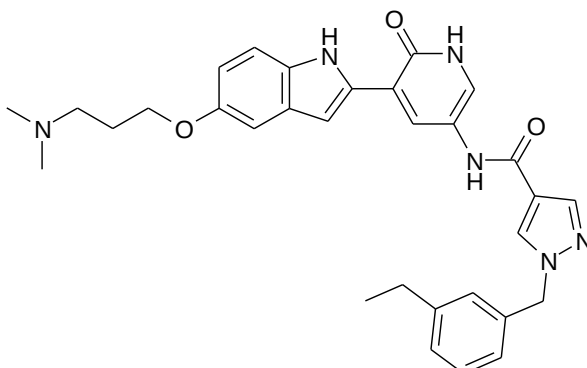
[000614] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 16 mg, 39%.

[000615] LC/MS: Tr = 0,95 min (270 nm), m/z = 525 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000616] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,15 - 1,19 (t, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,58 - 2,64 (m, 4H), 4,01 - 4,04 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,69 - 6,72 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,02 - 7,03 (d, 1H), 7,07 - 7,09 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,27 - 7,31 (t, 1H), 7,38 - 7,41 (d, 1H), 7,82 - 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 - 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,50 - 11,61 (s, 1H), 11,86 - 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 129: {5-[5-(3-dimetilamino-propóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(3-etil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(3-etil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



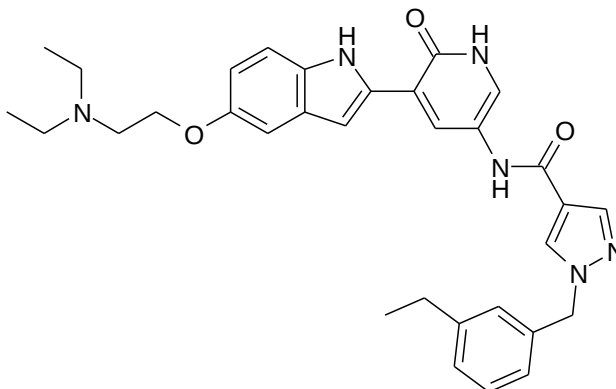
[000617] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

[000618] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 6 mg, 20%.

[000619] LC/MS: Tr = 0,97 min (270 nm), m/z = 539 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000620] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,15 - 1,19 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,33 - 2,40 (m, 4H), 3,96 - 3,98 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,69 - 6,72 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,07 - 7,09 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,27 - 7,31 (t, 1H), 7,38 - 7,40 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Exemplo 130: {5-[5-(2-dietilamino-etóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(3-etil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



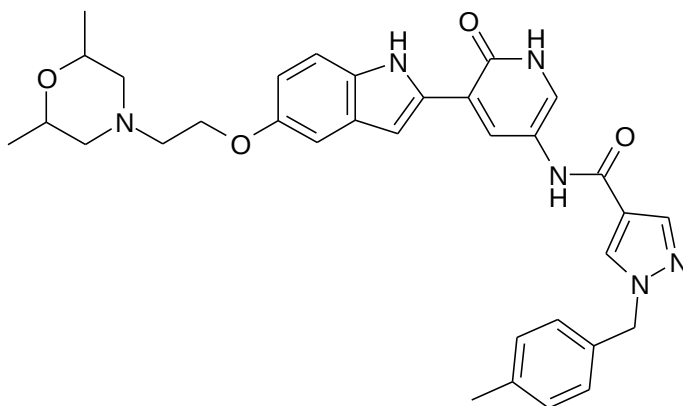
[000621] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

[000622] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido marrom, 2 mg, 3%.

[000623] LC/MS: Tr = 0,98 min (270 nm), m/z = 553 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000624] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,97 - 1,00 (t, 6H), 1,15 - 1,19 (t, 3H), 2,53 - 2,60 (m, 6H), 2,76 - 2,79 (t, 2H), 3,98 - 4,01 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,69 - 6,72 (dd, 1H), 6,92 - 6,41 (m, 7H), 7,83 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 - 8,15 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,90 - 12,00 (br m, 1H).

Exemplo 131: (5-{5-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etóxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000625] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

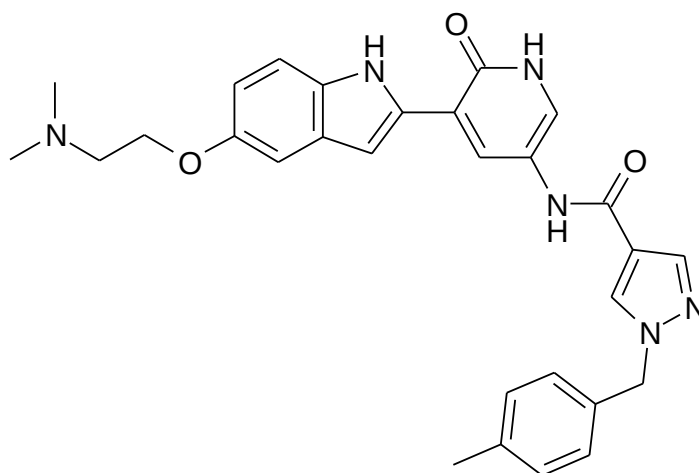
[000626] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 2 mg, 5%.

[000627] LC/MS: Tr = 0,98 min (270 nm), m/z = 581 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000628] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,04 (d, 6H), 1,73 (t, 2H), 2,29 (s,

3H), 2,68 (m, 2H), 2,84 (d, 2H), 3,52 - 3,61 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,47 (br s, 1H), 11,92 (br s, 1H).

Exemplo 132: {5-[5-(2-dimetilamino-etóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



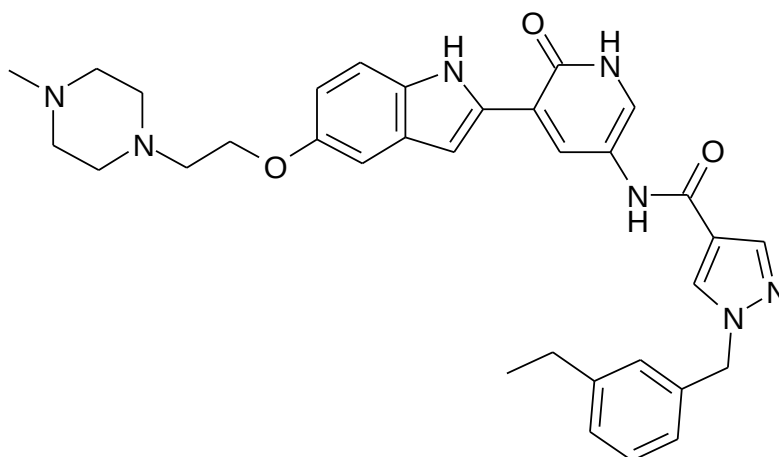
[000629] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115.

[000630] O composto do título foi purificado por HPLC preparativa em pH 9 e isolado como um sólido amarelo, 2 mg, 3%.

[000631] LC/MS: Tr = 0,91 min (270 nm), m/z = 511 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000632] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,23 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 133: (5-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etóxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-(3-etil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



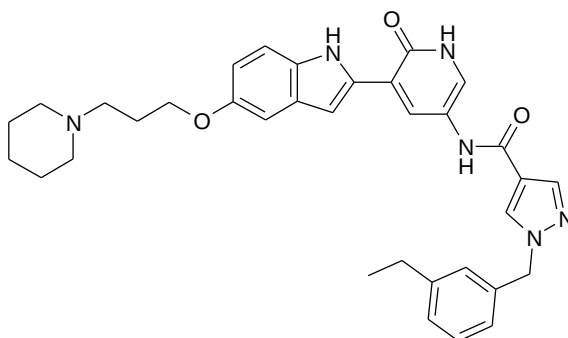
[000633] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

[000634] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 12 mg, 20%.

[000635] LC/MS: Tr = 0,97 min (270 nm), m/z = 580 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

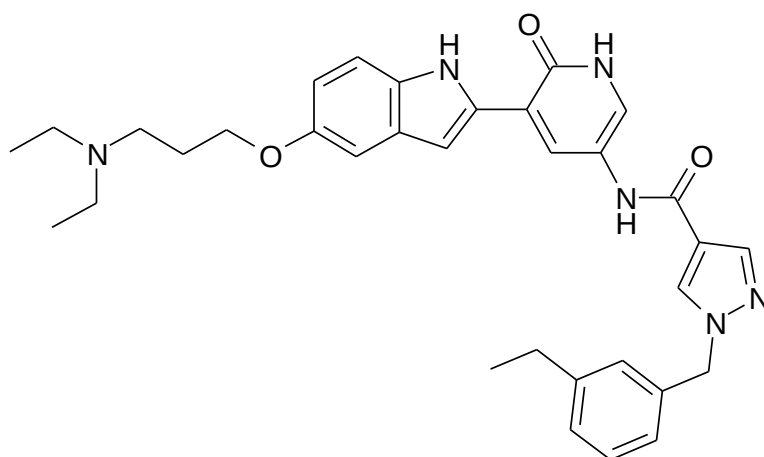
[000636] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,17 (t, 3H), 1,23 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,24 - 2,38 (m, 4H), 2,59 (q, 2H), 2,68 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,14 - 7,19 (m, 2H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,47 (br s, 1H), 11,95 (br s, 1H).

Exemplo 134: {6-oxo-5-[5-(3-piperidin-1-il-propóxi)-1H-indol-2-il]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(3-etil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000644] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,17 (t, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,5 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,6 (q, 2H), 2,65 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,15 - 7,2 (m, 2H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 11,45 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 136: {5-[5-(3-dietilamino-propóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(3-etil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000645] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

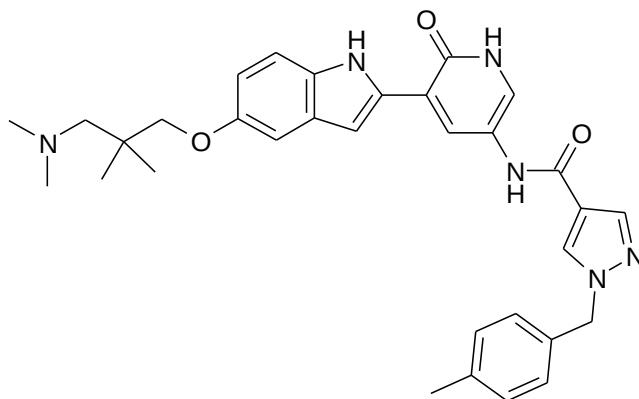
[000646] O composto do título foi purificado por HPLC preparativa em pH 9 e isolado como um sólido amarelo, 6 mg, 12%.

[000647] LC/MS: Tr = 1,01 min (270 nm), m/z = 567 $[\text{M}+\text{H}]$. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000648] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,96 (t, 6H), 1,17 (t, 3H), 1,83 (quinteto, 2H), 2,44 - 2,52 (multiplicidade parcialmente obscurecida por pico de DMSO residual, 4H), 2,54 - 2,62 (m, 4H), 3,98 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,14 - 7,19 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 11,45 (br s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 137: {5-[5-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propóxi)-1H-indol-2-il]-

6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



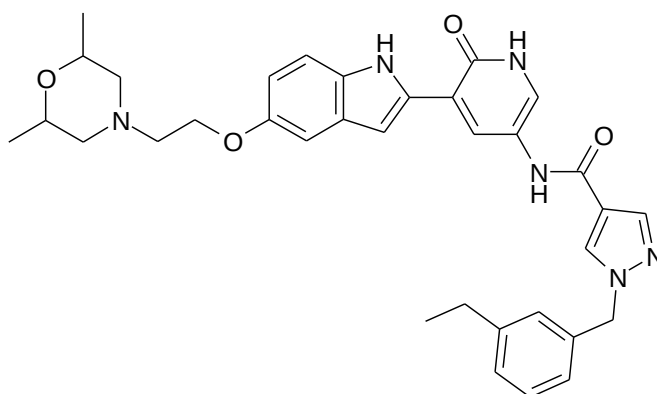
[000649] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

[000650] O composto do título foi purificado por trituração com dietil éter, e isolado como um sólido amarelo, 4 mg, 7%.

[000651] LC/MS: Tr = 1,67 min (270 nm), m/z = 553 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000652] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 0,96 (s, 6H), 2,2 (s, 6H), 2,24 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H) 7,01 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,39 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (br s, 1H), 11,43 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 138: (5-{5-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etóxi]1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-(3-etil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



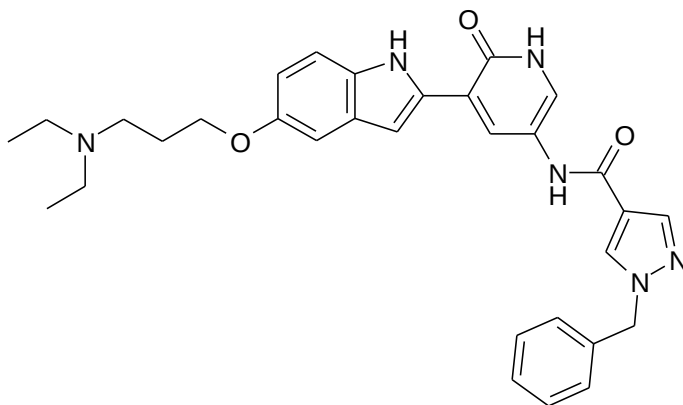
[000653] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

[000654] O composto do título foi purificado por HPLC preparativa em pH 4 e isolado como um sólido marrom, 5 mg, 19%.

[000655] LC/MS: Tr = 1,01 min (270 nm), m/z = 595 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000656] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,04 (d, 6H), 1,17 (t, 3H), 1,73 (t, 2H), 2,59 (q, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,84 (d, 2H), 3,52 - 3,60 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,14 - 7,19 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,45 (br s, 1H), 11,95 (br s, 1H).

Exemplo 139: {5-[5-(3-dietilamino-propóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000657] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

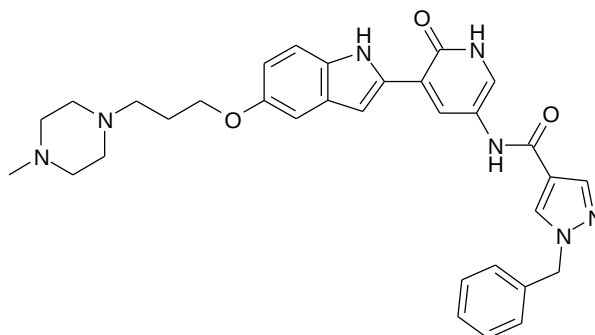
[000658] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 7 mg, 16%.

[000659] LC/MS: Tr = 0,92 min (254 nm), m/z = 539 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000660] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,95 (t, 6H), 1,80 (quinteto, 2H), 2,45

(q, 4H), 2,53 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,68 - 6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,26 - 7,41 (m, 6H), 7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 140: (5-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propóxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



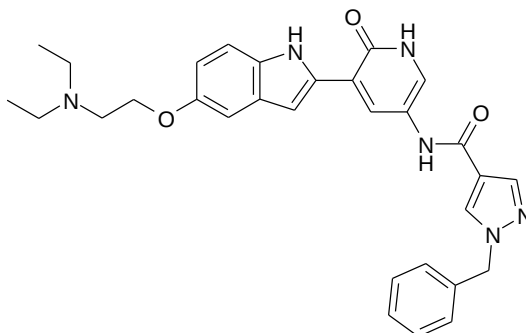
[000661] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

[000662] O composto do título foi purificado por trituração com acetoni-trila, e isolado como um sólido amarelo, 17 mg, 36%.

[000663] LC/MS: Tr = 0,88 min (254 nm), m/z = 566 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000664] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,85 (quinteto, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,20 - 2,50 (br m, 8H), 2,42 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 5,4 (s, 2H), 6,68 - 6,72 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7 (d, 1H), 7,27 - 7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 141: {5-[5-(2-dietilamino-etóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



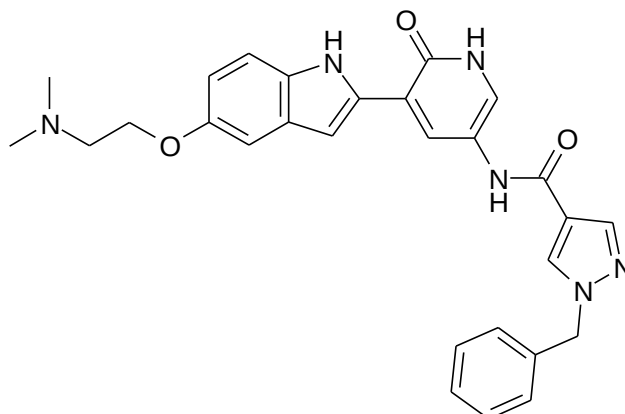
[000665] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

[000666] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 14 mg, 32%.

[000667] LC/MS: Tr = 1,59 min (254 nm), m/z = 525 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000668] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,98 (t, 6H), 2,56 (q, 4H), 2,77 (t, 2H), 4, (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,68 - 6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,27 - 7,42 (m, 6H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 142: {5-[5-(2-dimetilamino-etóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000669] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

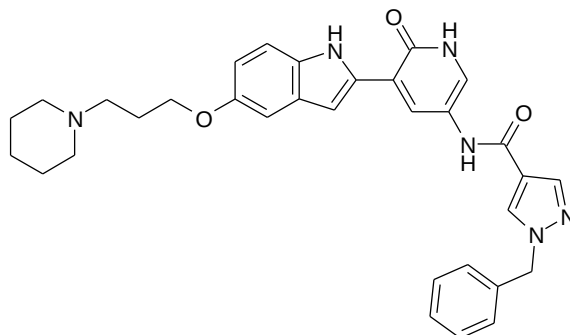
[000670] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 5 mg, 22%.

[000671] LC/MS: Tr = 1,53 min (254 nm), m/z = 497 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000672] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,22 (s, 6H), 2,63 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 5,4 (s, 2H), 6,7 - 6,74 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,26 - 7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78

(s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 143: {6-oxo-5-[5-(3-piperdin-1-il-propóxi)-1H-indol-2-il]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



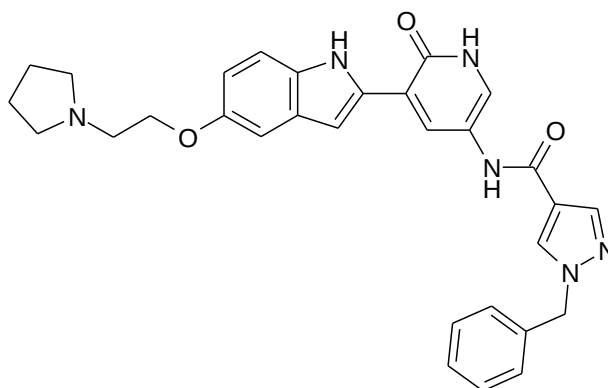
[000673] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

[000674] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 13 mg, 30%.

[000675] LC/MS: Tr = 1,62 min (254 nm), m/z = 551 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000676] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,37 - 1,41 (br m, 2H), 1,46 - 1,54 (m, 4H), 1,85 (quinteto, 2H), 2,30 - 2,36 (br m, 4H), 2,39 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,68 - 6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,26 - 7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 144: {6-oxo-5-[5-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



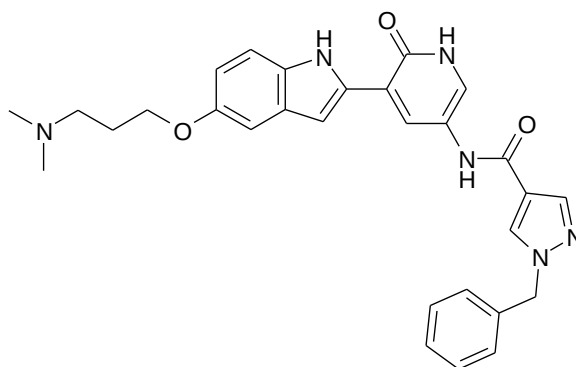
[000677] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

[000678] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 14 mg, 42%.

[000679] LC/MS: Tr = 1,53 min (254 nm), m/z = 523 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000680] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,68 (m, 4H), 2,52 (m, obscurecido por pico de DMSO, 4H), 2,78 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,68 - 6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,26 - 7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 145: {5-[5-(3-dimetilamino-propóxi)-1H-indol-2-il]-6oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000681] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

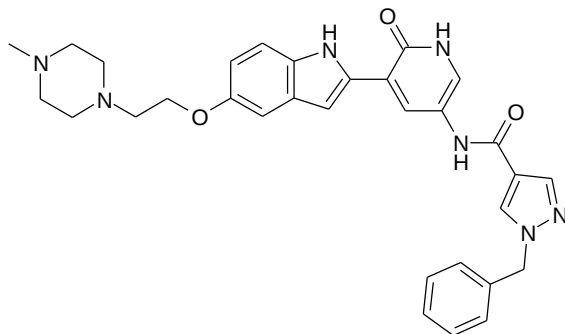
[000682] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 14 mg, 28%.

[000683] LC/MS: Tr = 1,55 min (254 nm), m/z = 511 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000684] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,85 (quinteto, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,38 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,68 - 6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,26 - 7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,15 (d,

1H), 8,40 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 146: (5-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etóxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



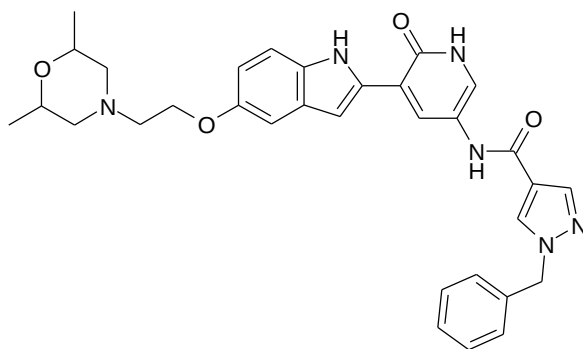
[000685] O composto do título foi preparado pela via descrita no Esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do Exemplo 121.

[000686] O composto do título foi purificado por trituração com acetoni-trila, e isolado como um sólido amarelo, 11 mg, 27%.

[000687] LC/MS: Tr = 1,52 min (254 nm), m/z = 552 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000688] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 2,14 (s, 3H), 2,20 - 2,40 (br m, 4H), 2,68 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,69 - 6,74 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,27 - 7,42 (m, 6H), 7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,78 (s 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 147: (5-{5-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etóxi]-1H-indol-2-il}-6oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000689] O composto do título foi preparado pela via descrita no es-

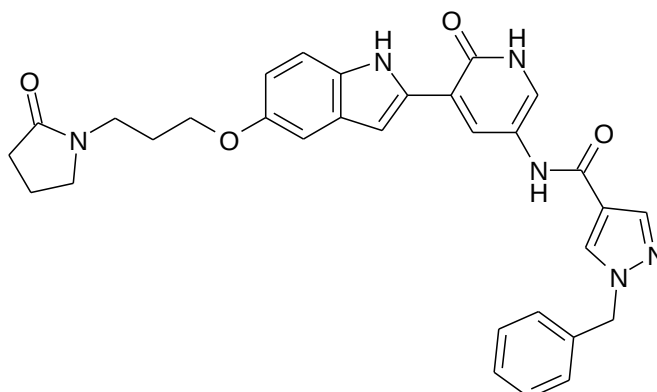
quema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

[000690] O composto do título foi purificado por trituração com acetoni-trila, e isolado como um sólido amarelo, 5 mg, 11%.

[000691] LC/MS: Tr = 0,93 min (254 nm), m/z = 567 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000692] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,04 (d, 6H), 1,72 (t, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,84 (d, 2H), 3,57 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,7 - 6,73 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 148: (6-oxo-5-{5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propóxi]-1H-indol-2-il}-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000693] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

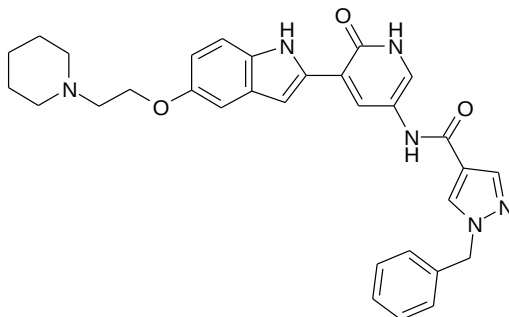
[000694] O composto do título foi purificado por HPLC preparativa em pH 4 e isolado como um sólido amarelo, 8 mg, 12%.

[000695] LC/MS: Tr = 1,08 min (254 nm), m/z = 551 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000696] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,85 – 1,95 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 3,35 (m, parcialmente obscurecido por pico de água, 4H), 3,90 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,7 - 6,73 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79, (s,

1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 149: {6-oxo-5-[5-(2-piperidin-1-il-etóxi)-1H-indol-2-il]-1,6-di-
hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



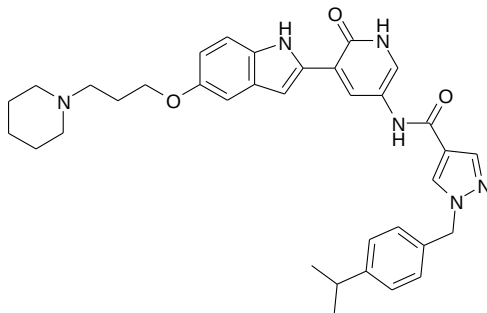
[000697] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115.

[000698] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 16 mg, 33%.

[000699] LC/MS: Tr = 1,73 min (270 nm), m/z = 537 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000700] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,4 (m, 3H), 1,50 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,70 (m, 3H), 4,0 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,70 (dd, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,80 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 12,00 (br, 1H).

Exemplo 150: {6-oxo-5-[5-(3-piperidin-1-ilpropóxi)-1H-indol-2-il]-1,6-di-
hidropiridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-isopropilbenzil)-1H-pirazol-4-
carboxílico.



[000701] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo

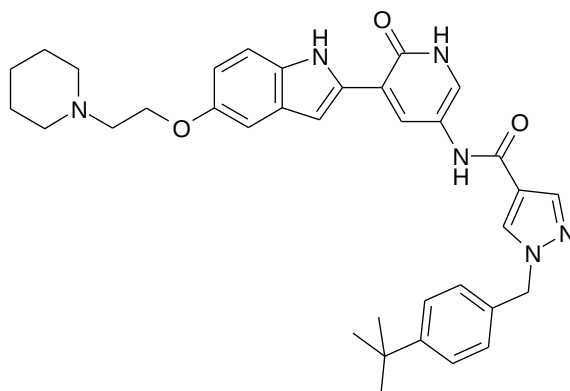
121.

[000702] O composto do título foi purificado por trituração com dietil éter, e isolado como um sólido amarelo, 70 mg, 35%.

[000703] LC/MS: Tr = 1,82 min (270 nm), m/z = 593 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000704] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,20 (d, 6H), 1,40 (br s, 2H), 1,55 (br s, 4H), 1,90 (br m, 2H), 2,40 (br s, 4H), 2,90 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 151: {5-[5-(2-piperidin-1-iletóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-terc-butilbenzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000705] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

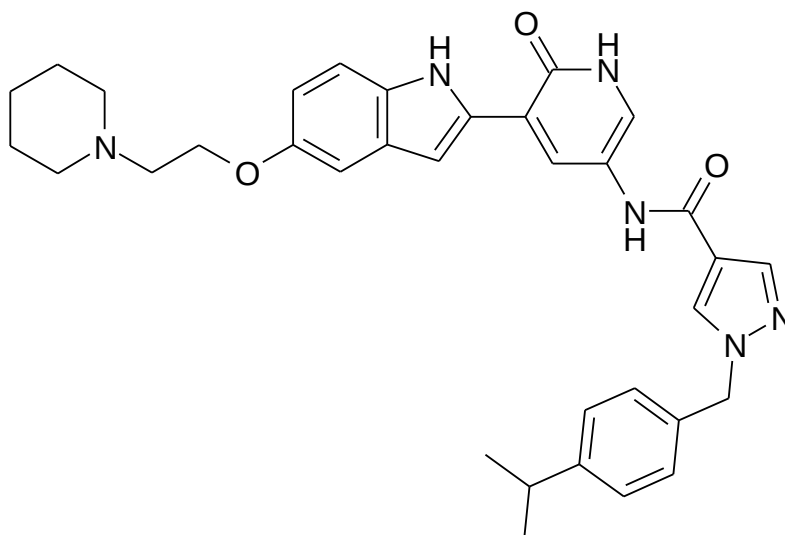
[000706] O composto do título foi purificado por trituração com dietil éter, e isolado como um sólido amarelo, 60 mg, 40%.

[000707] LC/MS: Tr = 1,84 min (270 nm), m/z = 593 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000708] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,30 (s, 9H), 1,45 (br m, 2H), 1,55 (m, 4H), 2,45 (br s, 4H), 2,70 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,85

(d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H).

Exemplo 152: {5-[5-(2-piperidin-1-iletóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-isopropilbenzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



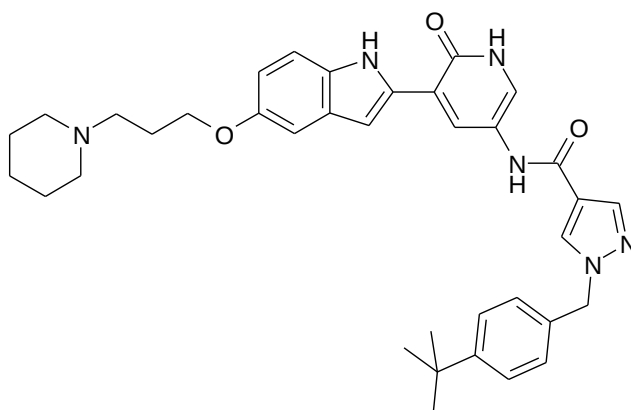
[000709] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

[000710] O composto do título foi purificado por trituração com dietil éter, e isolado como um sólido amarelo, 60 mg, 47%.

[000711] LC/MS: Tr = 1,80 min (270nm), m/z = 579 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000712] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,20 (d, 6H), 1,40 (br m, 2H), 1,55 (m, 4H), 2,45 (br s, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,90 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,90 (br s, 1H).

Exemplo 153: {6-oxo-5-[5-(3-piperidin-1-ilpropóxi)-1H-indol-2-il]-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-terc-butilbenzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



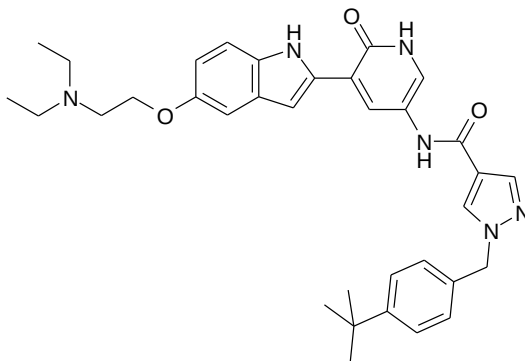
[000713] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

[000714] O composto do título foi purificado por HPLC preparativa em pH 4 para obter o produto como um sólido amarelo, 50 mg, 28%.

[000715] LC/MS: Tr = 1,08 min (270 nm), m/z = 607 [M+H]. Tempo de ensaio total 1,9 min (super curto pos).

[000716] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,30 (s, 9H), 1,40 (br m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,45 (br s, 4H), 4,00 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,46 (br s, 1H).

Exemplo 154: {5-[5-(2-dimetilaminoetóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-terc-butilbenzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



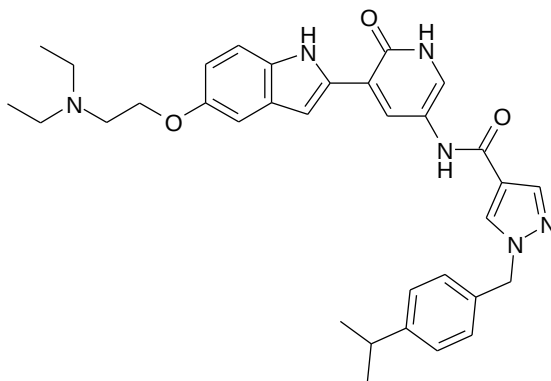
[000717] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

[000718] O composto do título foi purificado por trituração com dietil éter, e isolado como um sólido amarelo, 65 mg, 40%.

[000719] LC/MS: Tr = 1,82 min (270 nm), m/z = 581 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000720] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,00 (br t, 6H), 1,30 (s, 9H), 2,60 (br s, 4H), 2,85 (br s, 2H), 4,00 (br s, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 155: {5-[5-(2-dietilaminoetóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-isopropilbenzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000721] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

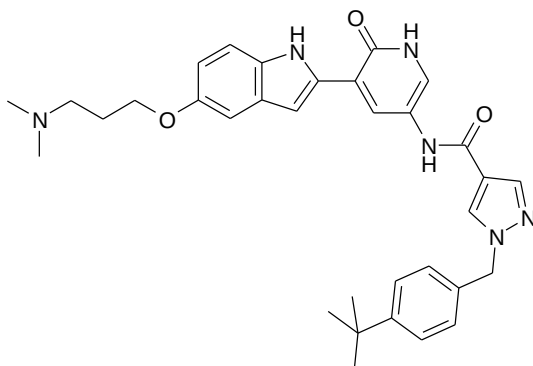
[000722] O composto do título foi purificado por trituração com dietil éter, e isolado como um sólido amarelo, 110 mg, 55%.

[000723] LC/MS: Tr = 1,78 min (270 nm), m/z = 567 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000724] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,00 (t, 6H), 1,20 (d, 6H), 2,60 (br q, 4H), 2,85 (br s, 2H), 2,90 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 156: {5-[5-(3-dimetilaminopropóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-isopropilbenzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

hidropiridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-terc-butilbenzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



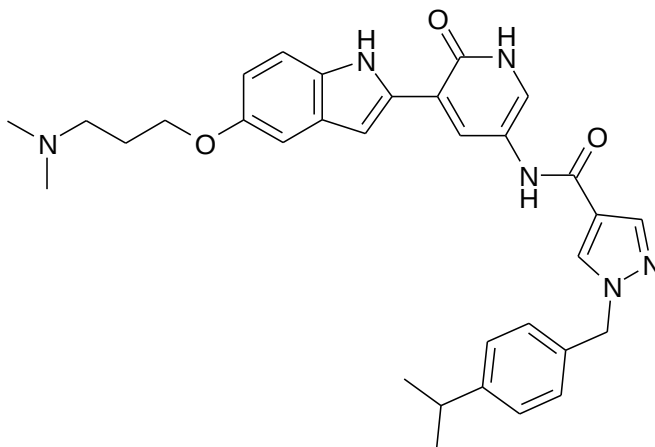
[000725] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

[000726] O composto do título foi purificado por trituração com dietil éter, e isolado como um sólido amarelo, 80 mg, 56%.

[000727] LC/MS: Tr = 1,80 min (270 nm), m/z = 567 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000728] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,30 (s, 9H), 1,90 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,40 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,94 (br s, 1H).

Exemplo 157: {5-[5-(3-dimetilaminopropóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-amida de ácido 1-(4-isopropilbenzil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



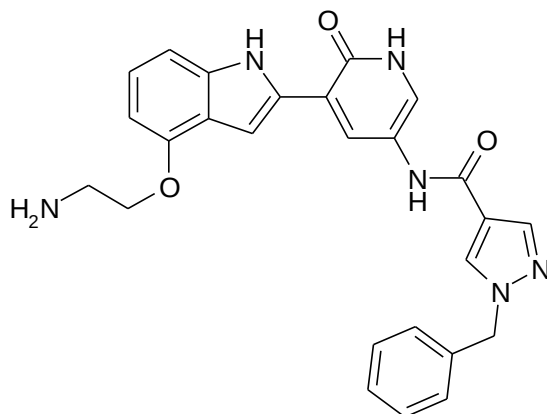
[000729] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 121.

[000730] O composto do título foi purificado por trituração com dietil éter e isolado como um sólido amarelo, 115 mg, 68%.

[000731] LC/MS: Tr = 1,75 min (270 nm), m/z = 553 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000732] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,25 (d, 6H), 1,75 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,40 (t, 2H), 2,90 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 158: {5-[4-(2-amino-etóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000733] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115, exceto que 1H-indol-4-ol foi usado e o método de desproteção alternativo descrito para o exemplo 108 foi adotado.

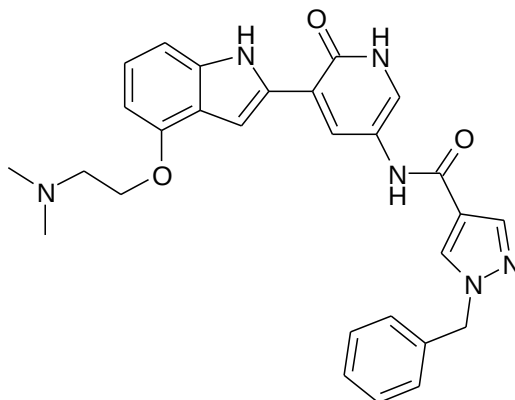
[000734] O composto do título foi purificado por trituração com acetato de etila, e isolado como um sólido amarelo, 7 mg, 10%.

[000735] LC/MS: Tr = 1,48 min (270 nm), m/z = 469 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000736] ^1H RMN (d_4 MeOD): δ 3,17 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,52 (dd, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,86 (d, 1H),

8,05 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,26 (s, 1H).

Exemplo 159: {5-[4-(2-dimetilamino-etóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



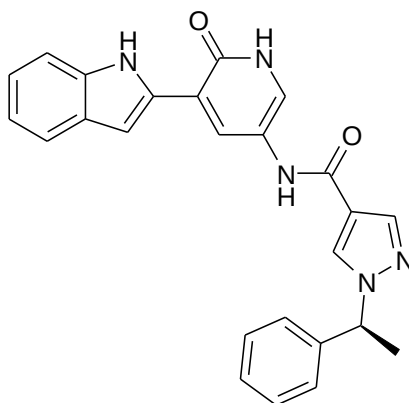
[000737] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115, exceto que 1H-indol-4-ol foi usado e o método de desproteção alternativo descrito para o exemplo 108 foi adotado.

[000738] O composto do título foi purificado por trituração com acetato de etila, e isolado como um sólido amarelo, 22 mg, 29%.

[000739] LC/MS: Tr = 1,51 min (270 nm), m/z = 497 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000740] ¹H RMN (d₄ MeOD): δ 2,47 (s, 6H), 2,94 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,29 (s, 1H).

Exemplo 160: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000741] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 6, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 20, à parte de um procedimento de acoplamento modificado na etapa 4 que utilizou o intermediário (6h).

Preparação de cloreto de 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carbonila (6h).

[000742] Um frasco de micro-ondas de 20 ml foi carregado com etil éster de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (1 g, 7,1 mmols), (R)-1-feniletanol (1,31 ml 10,7 mmols), trifenilfosfino (3 g, 11,4 mmols) e tetra-hidrofurano (15 ml). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 10 minutos antes de adicionar azodicarboxilato de isopropila (2,25 ml, 11,14 mmols) com resfriamento. O frasco foi aquecido sob irradiação de micro-ondas em 140°C por 15 min. Após o resfriamento, o solvente foi removido em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia rápida em SiO₂ com hexano – 30% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o intermediário (6f), etil éster de ácido 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico como um óleo, 1,646 g, 94%.

[000743] O intermediário (6f), etil éster de ácido 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,525 g, 6,2 mmols), foi agitado em uma mistura de tetra-hidrofurano (20 ml) e água (20 ml). Hidróxido de lítio (0,524 g, 12,5 mmols) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas. A mistura reacional foi reduzida em volume e extraída com dietil éter (3 x 20 ml). A camada aquosa foi cuidadosamente acidificada usando uma solução aquosa de ácido clorídrico a 6N. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com quantidades abundantes de água e seco em vácuo para obter o intermediário (6g), ácido 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico como um sólido branco, 0,664 g, 49%.

[000744] O intermediário (6g), ácido 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,5 g, 2,31 mmols) foi agitado em tolueno (20 ml) à temperatura ambiente e cloreto de tionila (0,34 ml, 4,62 mmols) foi adiciona-

do. A mistura reacional foi lentamente aquecida a 90°C e o aquecimento continuado por 3 horas. Após o resfriamento, a reação foi concentrada em vácuo. Tolueno foi adicionado ao resíduo e concentrado em vácuo. Isso foi repetido mais três vezes e o composto do título, intermediário (6h)cloreto de 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carbonila, foi isolado como um óleo, 0,544 g, quantitativo.

Procedimento modificado para a Etapa 4.

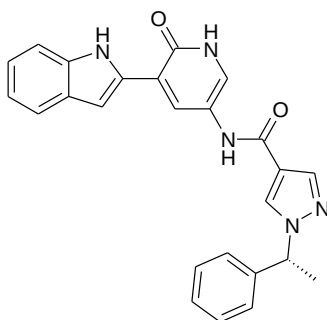
[000745] O intermediário (6c), terc-butil éster de ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico (100 mg, 0,22 mmol) foi agitado em diclorometano (5 ml) à temperatura ambiente com trietilamina (0,092 ml, 0,66 mmol). A mistura reacional foi resfriada a 5°C e então uma solução de intermediário (6h), cloreto de 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carbonila, (54 mg, 0,231 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionada por gotejamento. Após a adição, a reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e então a mistura reacional foi concentrada em vácuo e o resíduo particionado entre acetato de etila (10 ml) e solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio (10 ml). A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com mais uma porção de acetato de etila (10 ml). As camadas de acetato de etila combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na₂SO₄) e concentradas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com hexano – 50% de acetato de etila / hexano (gradiente) para obter o intermediário desejado, terc-butil éster de ácido 2-(1-metil-2-oxo-5-[[1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino}-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-indol-1-carboxílico, 0,108 g, 76%.

[000746] O composto do título foi purificado por cromatografia rápida em SiO₂ eluindo com diclorometano – 10% de metanol / diclorometano (gradiente) para obter o composto do título desejado como um sólido amarelo, 22 mg, 31%.

[000747] LC/MS: Tr = 2,07 min (270 nm), m/z = 424 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000748] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,84 (d, 3H), 5,69 (q, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,05 - 7,09 (m, 2H), 7,28 - 7,39 (m, 5H), 7,49 - 7,54 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 161: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-((R)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000749] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 6, seguindo o mesmo procedimento do exemplo 160, exceto que o intermediário (6k), cloreto de 1-((R)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carbonila, foi usado no procedimento de acoplamento na etapa 4. O intermediário (6k), cloreto de 1-((R)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carbonila, foi sintetizado usando o mesmo procedimento usado para o intermediário (6h), mas partindo de (S)-1-feniletanol.

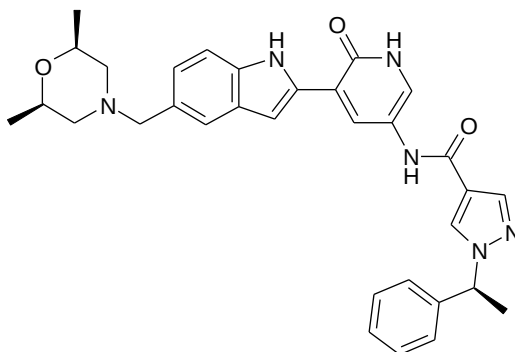
[000750] O composto do título foi purificado por trituração com acetoni-trila, e isolado como um sólido amarelo, 34 mg, 45%.

[000751] LC/MS: Tr = 2,07 min (270 nm), m/z = 424 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000752] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,84 (d, 3H), 5,69 (q, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,05 - 7,09 (m, 2H), 7,28 - 7,39 (m, 5H), 7,49 - 7,54 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 162: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4carboxílico.

Exemplo 163: {5-[5-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-((*S*)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

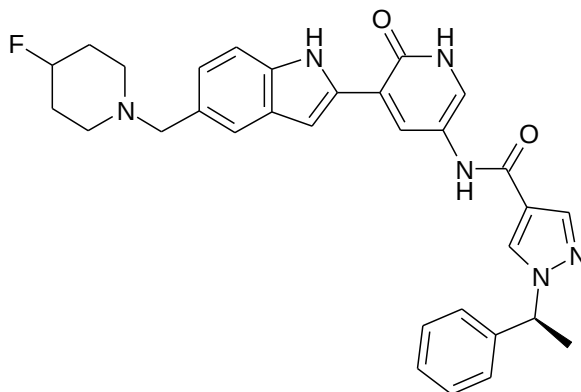


[000757] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 162. O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 25 mg, 38%.

[000758] LC/MS: Tr = 1,59 min (270 nm), m/z = 551 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000759] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,00 (d, 6H), 1,62 (t, 2H), 1,84 (d, 3H), 2,68 (d, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,01 - 7,04 (m, 2H), 7,28 - 7,46 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 164: {5-[5-(4-flúor-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

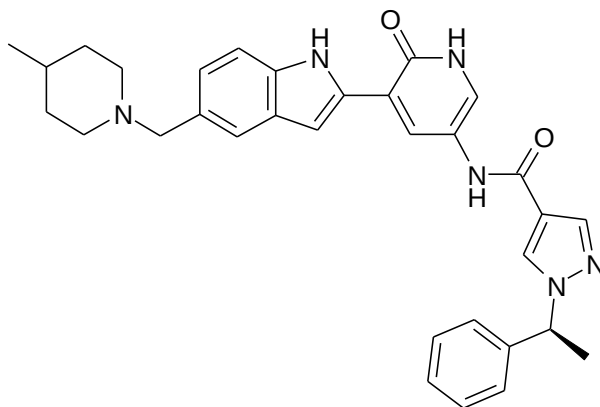


[000760] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 162. O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 37 mg, 57%.

[000761] LC/MS: Tr = 1,59 min (270 nm), m/z = 539 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000762] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,68 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,60 - 4,72 (m, 1H), 5,70 (q, 1H), 7,01 - 7,04 (m, 2H), 7,28 - 7,45 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 165: {5-[5-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

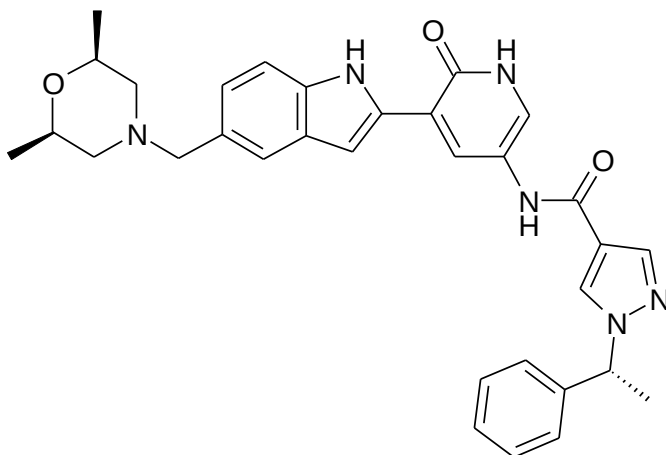


[000763] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 162. O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 40 mg, 54%.

[000764] LC/MS: Tr = 1,65 min (270 nm), m/z = 535 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000765] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,87 (d, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00 - 7,03 (m, 2H), 7,28 - 7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 166:



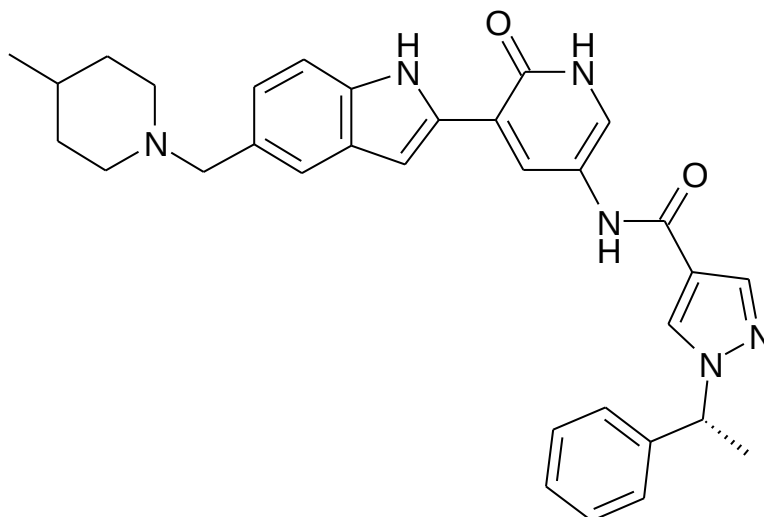
[000766] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 37, reagindo o intermediário (8d), terc-butil éster de ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indol-1-carboxílico, com o intermediário (6k), cloreto de 1-((R)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carbonila, na etapa de acoplamento como descrito no exemplo 161.

[000767] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 47 mg, 55%.

[000768] LC/MS: Tr = 1,61 min (270 nm), m/z = 551 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000769] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,01 (d, 6H), 1,62 (t, 2H), 1,84 (d, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,01 - 7,04 (m, 2H), 7,28 - 7,46 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 167: {5-[5-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-((R)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



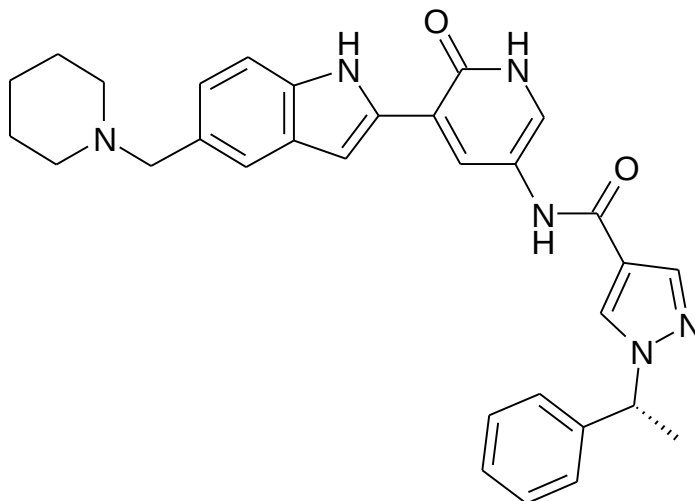
[000770] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 166. O composto do título foi purificado por trituração com

acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 54 mg, 56%.

[000771] LC/MS: Tr = 1,66 min (270 nm), m/z = 535 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000772] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,87 (d, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00 - 7,03 (m, 2H), 7,28 - 7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 168: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidropiridin-3-il]-amida de ácido 1-((R)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico.



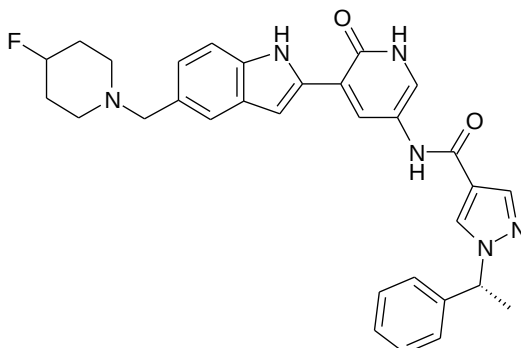
[000773] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 166. O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 48 mg, 58%.

[000774] LC/MS: Tr = 1,60 min (270nm), m/z = 521 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000775] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,37-1,50 (m, 6H), 1,84 (d, 3H), 2,31 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00 - 7,03 (m, 2H), 7,28 - 7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 169: {5-[5-(4-flúor-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-

di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-((R)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

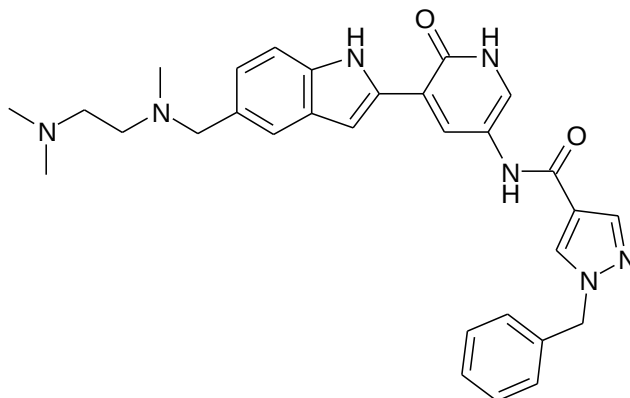


[000776] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 166. O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 49 mg, 53%.

[000777] LC/MS: Tr = 1,56 min (270 nm), m/z = 539 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000778] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,68 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,60 - 4,72 (m, 1H), 5,70 (q, 1H), 7,01 - 7,04 (m, 2H), 7,28 - 7,45 (m, 7H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 170: [5-(5-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil)-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000779] O composto do título foi preparado pela via descrita no es-

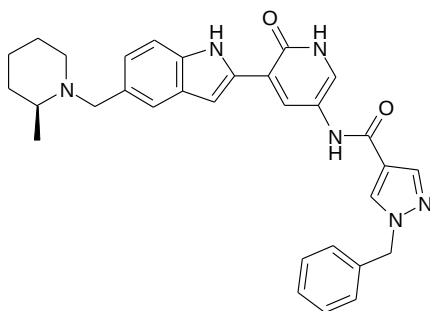
quema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000780] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 28 mg, 24%.

[000781] LC/MS: Tr = 1,45 min (270 nm), m/z = 522 [M-H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto neg).

[000782] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 2,15 (s, 9H), 2,42 (s, 4H), 3,52 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,98 - 7,06 (m, 2H), 7,25 - 7,45 (m, 7H), 7,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,81 (br s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,0 (br s, 1H).

Exemplo 171: {5-[5-((S)-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



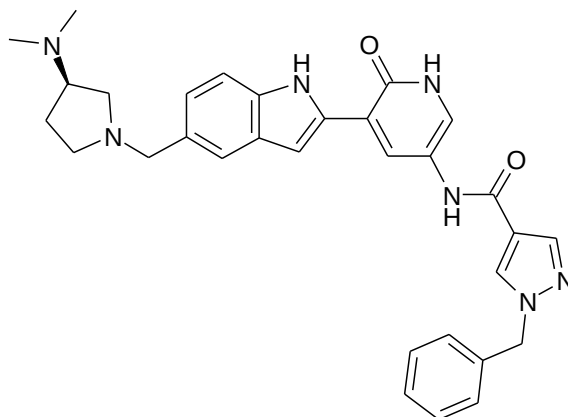
[000783] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000784] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 58 mg, 56%.

[000785] LC/MS: Tr = 1,68 min (270 nm), m/z = 519 [M-H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto neg).

[000786] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,15 (d, 3H), 1,22 - 1,36 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,12 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 5,4 (s, 2H), 6,99 - 7,04 (m, 2H), 7,27 - 7,44 (m, 7H), 7,82 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H), 11,5 (br s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 172: {5-[5-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



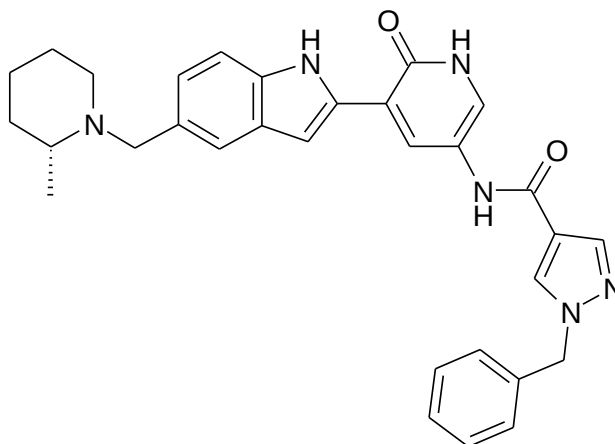
[000787] O composto do título foi preparado pela via descrita no Esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do Exemplo 51.

[000788] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 42 mg, 31%.

[000789] LC/MS: Tr = 1,45 min (270 nm), m/z = 534 [M-H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto neg).

[000790] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,58 (m 1H), 1,82 (m, 1H), 2,05 (s, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 3,58 (dd, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,25 - 7,45 (m, 7H), 7,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H), 11,5 (br s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 173: {5-[5-((R)-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



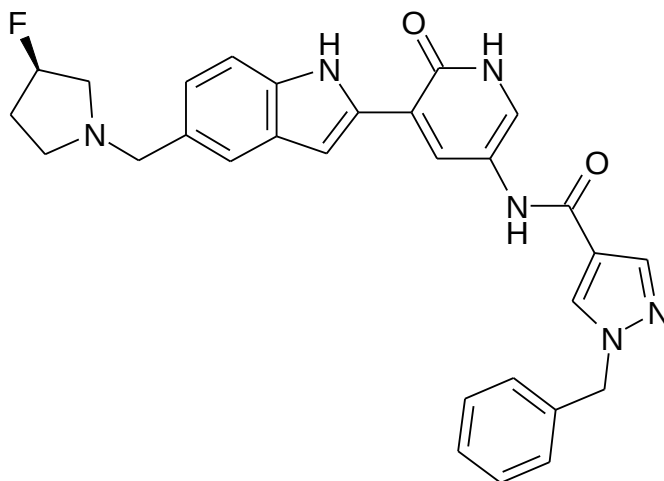
[000791] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000792] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 20 mg, 20%.

[000793] LC/MS: Tr = 1,69 min (270 nm), m/z = 519 [M-H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto neg).

[000794] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,15 (d, 3H), 1,22 - 1,36 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,12 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 5,4 (s, 2H), 6,99 - 7,04 (m, 2H), 7,27 - 7,44 (m, 7H), 7,82 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,82 (br s, 1H), 11,51 (br s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 174: {5-[5-((R)-3-flúor-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



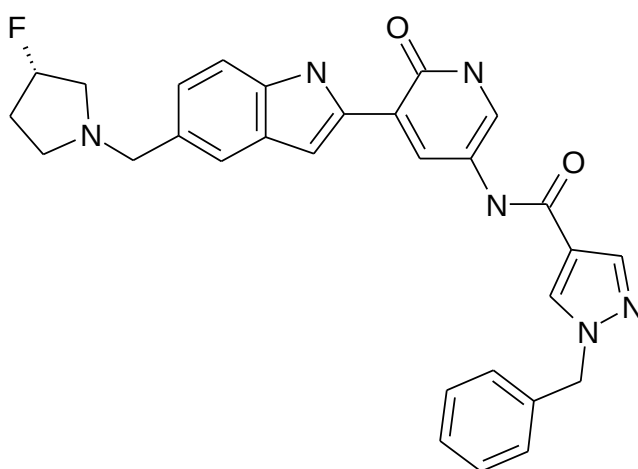
[000795] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000796] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 20 mg, 20%.

[000797] LC/MS: Tr = 1,63 min (270 nm), m/z = 509 [M-H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto neg).

[000798] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,77 - 1,93 (m, 1H), 2,05 - 2,2 (m, 1H), 2,3 (q, 1H), 2,53 - 2,64 (m, 1H), 2,7 - 2,82 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 5,18 (dt, 1H), 5,4 (s, 2H), 7,0 - 7,07 (m, 2H), 7,27 - 7,46 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

Exemplo 175: {5-[5-((S)-3-flúorpirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



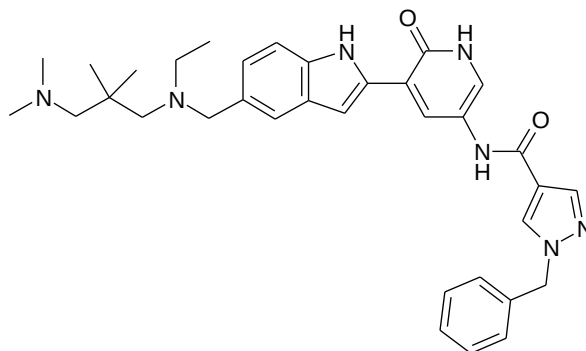
[000799] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000800] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 76 mg, 81%.

[000801] LC/MS: Tr = 1,62 min (270 nm), m/z = 509 [M-H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto neg).

[000802] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,77 - 1,93 (m, 1H), 2,05 - 2,2 (m, 1H), 2,3 (q, 1H), 2,53 - 2,64 (m, 1H), 2,7 - 2,82 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 5,18 (dt, 1H), 5,4 (s, 2H), 7,0 - 7,07 (m, 2H), 7,27 - 7,46 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,8 (s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

Exemplo 176: [5-(5-[(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-etil-amino]-metil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-

benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.

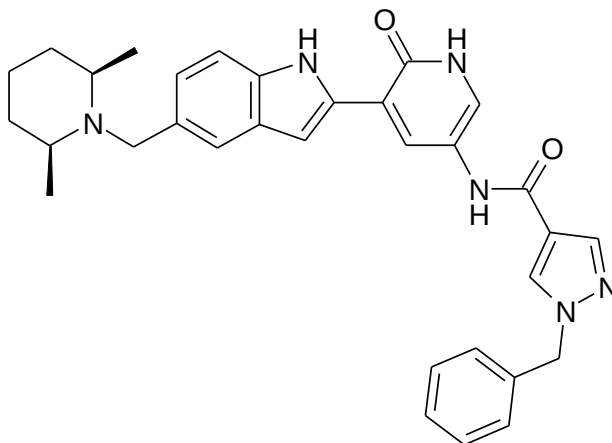
[000803] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51.

[000804] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 30 mg, 43%

[000805] LC/MS: Tr = 1,49 min (270 nm), m/z = 580 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000806] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,86 (s, 6H), 0,92 (t, 3H), 2,09 (s, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,31 (s, 2H), 2,42 (q, 2H), 3,64 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,28 - 7,45 (m, 7H), 7,80 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 177: {5-[5-(*cis*-2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



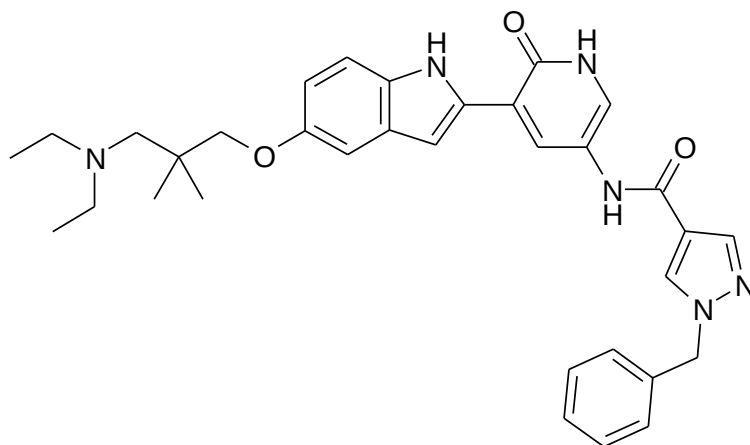
[000807] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 8, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 51, como a seguinte modificação. A desproteção do intermediário (8e), terc-butil éster de ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[5-[[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonil]-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indol-1-carboxílico, da maneira usual, produziu terc-butil éster de ácido 2-[5-[(1-benzil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-hidroximetil-indol-1-carboxílico. DIPEA (153 µl, 0,9 mmol) e terc-butil éster de ácido 2-[5-[(1-benzil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-hidroximetil-indol-1-carboxílico (0,2 g, 0,3 mmol) foram agitados em 1,2-dicloroetano (5 ml) e resfriado a 0° C. Cloreto de metanossulfonila (27 µl, 0,36 mmol) foi adicionado por gotejamento a 0° C e agitado por mais 2 horas a 0° C. cis-2,6-dimetilpiperidina (118 µl, 0,9 mmol) foi adicionado por gotejamento a 0° C e então a reação foi deixada alcançar temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida a refluxo de um dia para o outro seguida por resfriamento até temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (30 ml), lavada com água (30 ml), solução de hidrogeno carbonato de sódio saturado (30 ml), salmoura, seca (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi levantado em metanol (1 ml) e carregado em uma coluna SCX de 5 g. A coluna foi purgada com metanol e então eluída com solução de amônia a 7N em metanol. O eluente foi concentrado em vácuo para obter o composto do título como um sólido marrom-claro, 120 mg, 53%.

[000808] A desproteção global da maneira usual forneceu o composto do título que foi purificado por trituração com dietil éter, e isolado como um sólido amarelo, 20 mg, 24%.

[000809] LC/MS: Tr = 1,72 min (270 nm), m/z = 535 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000810] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 1,02 (d, 6H), 1,26 (m, 3H), 1,53 - 1,60 (m, 3H), 2,45 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 6H), 7,49 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 178: {5-[5-(3-dietilamino-2,2-dimetil-propóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000811] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115.

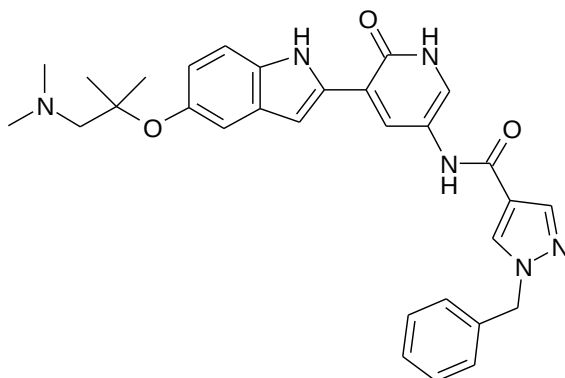
[000812] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 50 mg, 47%.

[000813] LC/MS: Tr = 1,78 min (270 nm), m/z = 567,3 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000814] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,90 (t, 6H), 0,95 (s, 6H), 2,35 (s, 2H), 2,50 (q, 4H), 3,65 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,25 - 7,45 (m, 6H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 179: {5-[5-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etóxi)-1H-indol-2-il]-6-

oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000815] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115. Nesse caso, o intermediário de cloroalquila, cloridrato de (2-cloro-2-metil-propil)-dimetil-amina, exigido para a etapa 6, não estava comercialmente disponível e foi sintetizado de acordo com a seguinte metodologia.

Preparação de cloridrato de (2-cloro-2-metil-propil)-dimetil-amina.

[000816] 2-dimetilamino-2-metil-propan-1-ol como uma solução a 80% em água (10 ml, 9,1 g, 78 mmols) foi dissolvido em tolueno (100 ml) e então após agitação por 30 minutos, a camada orgânica separada, seca sobre Mg_2SO_4 e então concentrada em um volume de aproximadamente 50 ml. Cloreto de tionila (95 mmols, 6,9 ml, 11,3 g) foi adicionado a essa solução e a mistura aquecida a 80°C por 3 horas. Após resfriamento, a mistura foi concentrada em vácuo. Tolueno anidro foi adicionado e a mistura foi concentrada em vácuo. Esse processo foi repetido mais três vezes com tolueno e uma vez com iso-hexano. O resíduo obtido foi permeado em dietil éter, separado via filtração e lavado com quantidades abundantes de dietil éter antes de ser seco em vácuo à temperatura ambiente. O composto obtido foi uma mistura do composto do título desejado, cloridrato de (2-cloro-2-metil-propil)-dimetil-amina (70%) e o isômero, (2-cloro-1,1-dimetil-etil)-dimetil-amina (30%) por RMN. O rendimento total foi 5,23 g (49%).

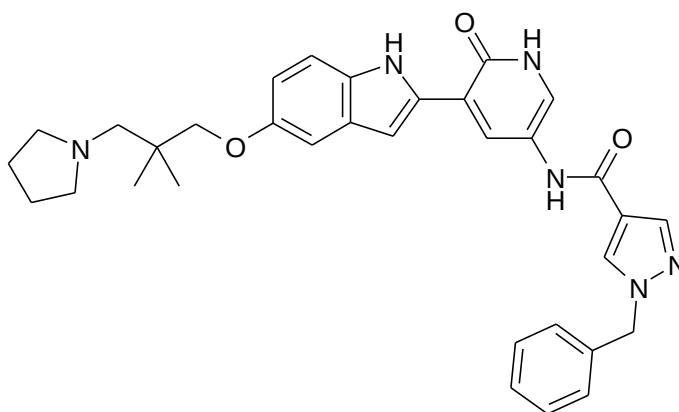
[000817] Essa mistura contendo 70% do intermediário desejado e 30% do isômero indesejado foi usada na subsequente etapa de alquilação sem purificação adicional e assim uma mistura de dois produtos possíveis foi obtida. Esses dois produtos foram devidamente separados, antes da desproteção global, por cromatografia rápida em SiO₂ e o produto desejado foi eluído usando diclorometano – 10% de metanol / diclorometano (gradiente). O produto indesejado dessa reação permaneceu na coluna.

[000818] O composto do título foi purificado por trituração com dietil éter, e isolado como um sólido amarelo, 58 mg, 64%.

[000819] LC/MS: Tr = 1,65 min (270 nm), m/z = 523 [M-H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto neg).

[000820] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 1,21 (s, 6H), 2,34 (s, 6H) 5,41 (s, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,27 - 7,41 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H), 11,48 (s, 1H), 12,0 (br s, 1H).

Exemplo 180: {5-[5-(2,2-dimetil-3-pirrolidin-1-il-propóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000821] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115. Nesse caso, o intermediário de cloroalquila, 1-(3-cloro-2,2-dimetilpropil)-pirrolidina, exigido para a etapa 6, não estava comercialmente

disponível e foi sintetizado de acordo com a seguinte metodologia.

Preparação de 1-(3-cloro-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina.

[000822] Cloreto de 3-cloro-2,2-dimetil-propionila (0,5 g, 3,2 mmole) foi agitado em diclorometano (20 ml) à temperatura ambiente com trietilamina (0,9 ml, 6,4 mmole). A mistura reacional foi resfriada a 5°C e então pirrolidina (0,32 ml, 3,9 mmole), foi adicionada por gotejamento. Após a adição, a reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, e então a mistura reacional foi lavada com solução de hidrogeno carbonato de sódio saturado (2 x 50 ml), salmoura (50 ml) seca (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo para obter 3-cloro-2,2-dimetil-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona como um sólido amarelo, 0,576 g, 94%.

[000823] A esse intermediário, 3-cloro-2,2-dimetil-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona (0,57 g, 3 mmols) em THF anidro (20 ml) foi lentamente adicionada uma solução de THF anidro a 1M de hidreto de lítio alumínio (7,5 ml, 7,5 mmols) à temperatura ambiente. A solução clara resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente sob nitrogênio para obter uma suspensão turva. Água (0,3 ml) foi cuidadosamente adicionada à mistura reacional seguida por solução de 15% em peso/volume de hidróxido de sódio aquoso (0,3 ml) e água (0,9 ml). A reação foi filtrada e o filtrado evaporado à secura para obter o composto do título que foi usado sem purificação adicional.

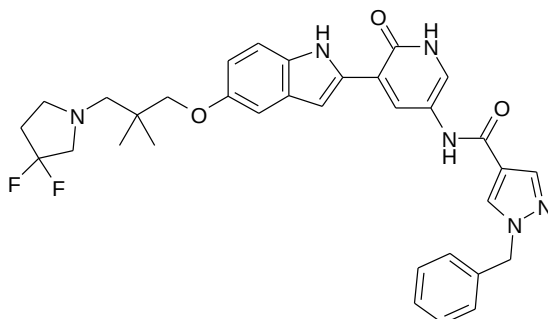
[000824] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 104 mg, 54%.

[000825] LC/MS: Tr = 1,77 min (270 nm), *m/z* = 565 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000826] ¹H RMN (d₆ DMSO): δ 0,98 (s, 6H), 1,63 (m, 4H), 2,45 (s, 2H), 2,53 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 6H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 181: (5-{5-[3-(3,3-difluór-pirrolidin-1-il)-2,2-dimetil-propóxi]-

1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



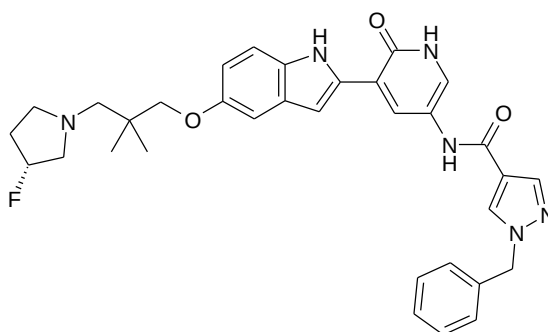
[000827] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115. Nesse caso, o intermediário de cloroalquila relevante, exigido para a etapa 6, não estava comercialmente disponível e foi sintetizado de acordo com o protocolo dado no exemplo 180.

[000828] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 20 mg, 10%.

[000829] LC/MS: Tr = 2,11 min (270 nm), m/z = 601 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000830] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,98 (s, 6H), 2,18 (m, 2H), 2,47 (s, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 3,67 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 6H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 12,0 (br s, 1H).

Exemplo 182: (5-{5-[3-((R)-3-flúor-pirrolidin-1-il)-2,2-dimetil-propóxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



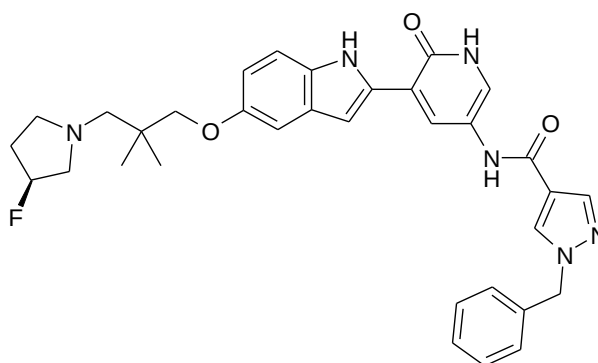
[000831] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115. Nesse caso, o intermediário de cloroalquila relevante, exigido para a etapa 6, não estava comercialmente disponível e foi sintetizado de acordo com o protocolo dado no exemplo 180.

[000832] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 30 mg, 17%.

[000833] LC/MS: Tr = 1,56 min (270 nm), m/z = 583 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000834] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,98 (s, 6H), 1,75 - 2,11 (m, 2H), 2,45 (m, 3H), 2,73 - 2,86 (m, 3H), 3,68 (s, 2H), 5,05 - 5,17 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 6H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 183: (5-{5-[3-((S)-3-flúor-pirrolidin-1-il)-2,2-dimetil-propóxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



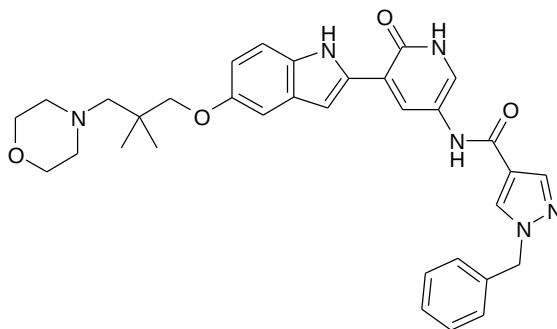
[000835] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115. Nesse caso, o intermediário de cloroalquila relevante, exigido para a etapa 6, não estava comercialmente disponível e foi sintetizado de acordo com o protocolo dado no exemplo 180.

[000836] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 31 mg, 18%.

[000837] LC/MS: Tr = 1,57 min (270 nm), m/z = 583 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000838] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,98 (s, 6H), 1,77 - 2,11 (m, 2H), 2,45 (m, 3H), 2,71 - 2,86 (m, 3H), 3,68 (s, 2H), 5,06 - 5,17 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 6H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 184: {5-[5-(2,2-dimetil-3-morfolin-4-il-propóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000839] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115. Nesse caso, o intermediário de cloroalquila relevante, exigido para a etapa 6, não estava comercialmente disponível e foi sintetizado de acordo com o protocolo dado no exemplo 180.

[000840] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 16 mg, 18%.

[000841] LC/MS: Tr = 1,74 min (270 nm), m/z = 581 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000842] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,98 (s, 6H), 2,27 (s, 2H), 2,43 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 6H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 185: {5-[5-(2,2-dimetil-3-piperidin-1-il-propóxi)-1H-indol-2-il]-6-

[000847] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115. Nesse caso, o intermediário de cloroalquila, cloridrato de 1-(1-clorometil-ciclopropilmetil)-pirrolidina, exigido para a etapa 6, não estava comercialmente disponível e foi sintetizado de acordo com a seguinte metodologia.

Preparação de cloridrato de 1-(1-clorometil-ciclopropilmetil)-pirrolidina.

[000848] Cloreto de oxalila (12,5 ml, 2M) em diclorometano foi adicionado a uma solução de metil éster de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (2,90 g, 20 mmols) em diclorometano (50 ml) a 0° C (gelo/água) e a solução agitada. DMF (100 µl) foi adicionado e a solução agitada por ~2 horas à temperatura ambiente, para obter uma solução amarela-clara. A solução foi concentrada em um semissólido amarelo.

[000849] O semissólido foi levantado em THF (20 ml) e a solução resfriada, 0° C (gelo/água), e pirrolidina (6 ml, 71 mmols) foi adicionada lentamente e a suspensão resultante agitada por ~60 minutos. Acetato de etila (150 ml) foi adicionado e a mistura lavada com água (2 x 75 ml) e solução de cloreto de sódio aquoso saturado (75 ml). A solução foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada para produzir metil éster de ácido 1-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropanocarboxílico como um óleo amarelo/marrom 2,20 g, 55%.

[000850] Solução de hidreto de alumínio e lítio (20 ml, 1M) em THF foi adicionada lentamente a uma solução de metil éster de ácido 1-(pirrolidina-1-carbonil)-ciclopropanocarboxílico (2,2 g, 11 mmol) em THF a 0° C (gelo/água), sob uma atmosfera de nitrogênio, e a solução resultante agitada por ~3 horas à temperatura ambiente. A solução foi resfriada, 0° C (gelo/água), e decahidrato de sulfato de sódio (4,9 g, 15 mmol) foi adicionado por partes para obter uma suspensão branca. Dietil éter (25 ml) foi adicionado e a suspensão agitada por ~18 horas à temperatura ambiente. A suspensão

resultante foi filtrada, através de celite, e os sólidos lavados com dietil éter (2 x 50 ml). Os filtrados combinados foram concentrados para obter (1-pirrolidin-1-ilmetil-ciclopropil)-metanol como um óleo amarelo-claro 1,45 g, 84%.

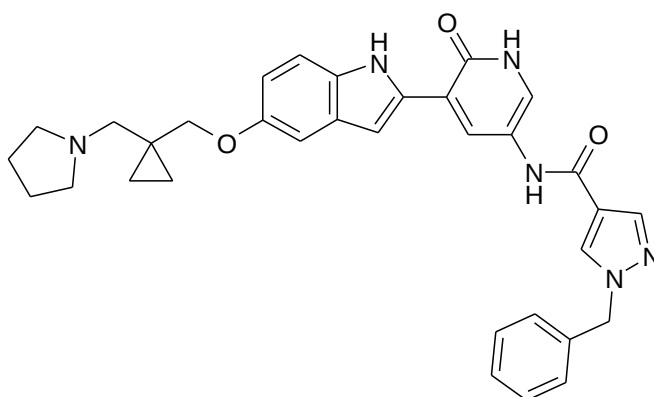
[000851] Cloreto de tionila (1 ml, 13,7 mmols) foi adicionado a uma solução de (1-pirrolidin-1-ilmetil-ciclopropil)-metanol (1,45 g, 9,3 mmols) em tolueno (20 ml) para obter uma suspensão marrom-clara. A suspensão foi aquecida, 110° C por 3 horas para obter uma suspensão marrom-escura. A suspensão resultante foi deixada resfriar e concentrada em um sólido marrom. A trituração com dietil éter (40 ml) forneceu o intermediário desejado, cloridrato de 1-(1-clorometil-ciclopropilmetil)-pirrolidina como um pó marrom, 1,6 g, 82%.

[000852] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 145 mg, 58%.

[000853] LC/MS: Tr = 1,76 min (270 nm), m/z = 565,3 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000854] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,40 (t, 2H), 0,60 (t, 2H), 0,95 (t, 6H), 2,45 (s, 2H), 2,50 (q, 4H), 3,85 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,25-7,45 (m, 6H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 11,95 (br s, 1H).

Exemplo 187: {6-oxo5-[5-(1-pirrolidin-1-ilmetil-ciclopropilmetóxi)-1H-indol-2-il]-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



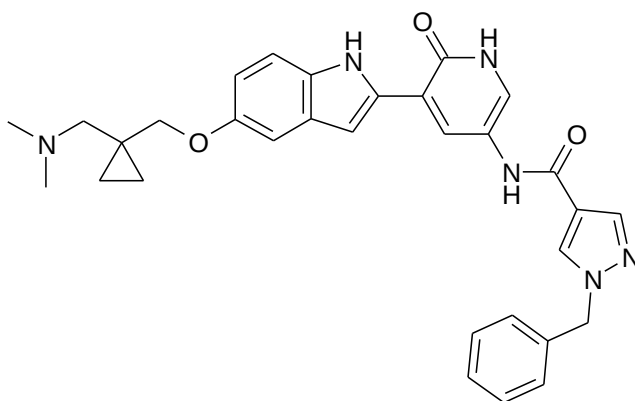
[000855] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115. Nesse caso, o intermediário de cloroalquila relevante, exigido para a etapa 6, não estava comercialmente disponível e foi sintetizado de acordo com o protocolo dado no exemplo 186.

[000856] O composto do título foi purificado por trituração com acetonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 175 mg, 62%.

[000857] LC/MS: Tr = 1,73 min (270 nm), m/z = 563,3 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000858] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,40 (t, 2H), 0,50 (t, 2H), 1,65 (br s, 4H), 2,45 (s, 2H), 2,50 (br s, 4H), 3,85 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 6H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 11,95 (br s, 1H).

Exemplo 188: {5-[5-(1-dimetilaminometil-ciclopropilmetóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico.



[000859] O composto do título foi preparado pela via descrita no esquema 11, seguindo o mesmo procedimento experimental do exemplo 115. Nesse caso, o intermediário de cloroalquila relevante, exigido para a etapa 6, não estava comercialmente disponível e foi sintetizado de acordo com o protocolo dado no exemplo 186.

[000860] O composto do título foi purificado por trituração com ace-

tonitrila, e isolado como um sólido amarelo, 190 mg, 66%.

[000861] LC/MS: Tr = 1,71 min (270 nm), m/z = 537,3 [M+H]. Tempo de ensaio total 3,75 min (curto pos).

[000862] ^1H RMN (d_6 DMSO): δ 0,40 (q, 2H), 0,60 (q, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,25 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,25 - 7,45 (m, 6H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 11,95 (br s, 1H).

Procedimentos Gerais

[000863] Todos os reagentes obtidos a partir de fontes comerciais foram usados sem purificação adicional. Os solventes anidros foram obtidos a partir de fontes comerciais e usados sem secagem adicional. Cromatografia rápida foi executada com cartuchos de sílica-gel pré-empacotados (Strata Si-1, 61 Å, Phenomenex, Cheshire, UK ou IST Flash II, 54 Å, Argonaut, Hengoed, UK). Cromatografia em camada fina foi conduzida com placas de 5 x 10 cm revestidas com sílica-gel Merck Tipo 60 F₂₅₄. O aquecimento em micro-ondas foi executado com um instrumento Biotage Initiator® 2.0.

[000864] Os compostos da presente invenção foram caracterizados por cromatografia líquida de alto desempenho – espectroscopia de massas (HPLC-MS) ou em uma fonte multimodo 6140 de detector de Massas de Resolução Rápida Agilent HP1200 6140 na faixa de 150 a 1000 amu ou uma fonte ESI 1946D de detector de massas Agilent HP1100 na faixa de 150 a 1000 amu. As condições e métodos listados abaixo são idênticos para ambas as máquinas.

[000865] Coluna para 3,75 min de ensaio: Gemini 5 μm , C18, 30 mm x 4,6 mm (Phenomenex).

Temperatura: 35°C.

[000866] Coluna para 1,9 min de ensaio: LunaHST 2,5 μm , C18, 50 x 2 mm (Phenomenex).

Temperatura: 55°C.

[000867] Fase Móvel: A - água + 10 mMol / formiato de amônio + 0,08% em volume de ácido fórmico em pH ca 3,5.

[000868] B – 95% de acetonitrila + 5% A + 0,08% em volume de ácido fórmico

Volume de injeção: 2 µl

[000869] Tabela de gradiente de método "curto", ionização ou positiva (pos) ou positiva e negativa (pos / neg)

Tempo (min)	Solvente A (%)	Solvente B (%)	Fluxo (ml/min)
0	95	5	2
0,25	95	5	2
2,50	95	5	2
2,55	5	95	3
3,60	5	95	3
3,65	5	95	2
3,70	95	5	2
3,75	95	5	2

[000870] Tabela de gradiente de método "super curto", ionização ou positiva (pos) ou positiva e negativa (pos / neg)

Tempo (min)	Solvente A (%)	Solvente B (%)	Fluxo (ml/min)
0	95	5	1,1
0,12	95	5	1,1
1,30	5	95	1,1
1,35	5	95	1,7
1,85	5	95	1,7
1,90	5	95	1,1
1,95	95	5	1,1

Deteção: detecção UV em 230, 254 e 270 nm.

[000871] Os compostos da presente invenção foram também caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN). A análise foi executada com um espectrômetro Bruker DPX400 e os espectros de

RMN de próton foram medidos em 400 MHz. A referência espectral foi o deslocamento químico conhecido do solvente. Os dados de RMN de próton são relatados como segue: deslocamento químico (δ) em ppm, seguido pela multiplicidade, em que s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, dd = duplo dubleto, dt = duplo tripleto, dm = duplo multipletto, DDD = duplo duplo dubleto, td = triplo dubleto, qd = quádruplo dubleto e br = largo, e finalmente a integração.

[000872] Alguns compostos da invenção foram purificados por HPLC preparativa. Esses foram executados em um sistema de autopurificação Water FractionLynx MS, com uma coluna i.d. 100 mm x 20 mm, C18(2) de 5 μ m Gemini® de Phenomenex, funcionamento em uma taxa de fluxo de 20 cm³min⁻¹ com detecção de UV por arranjo de diodos (210 a 400 nm) e coleta direcionada em massa. Os gradientes usados para cada composto são mostrados na tabela 1.

[000873] Em pH 4: O solvente A = acetato de amônio a 10 mM em água em grau de HPLC + 0,08% em volume de ácido fórmico. Solvente B = 95% em volume de acetonitrila grau de HPLC + 5% em volume de solvente A + 0,08% em volume de ácido fórmico.

[000874] Em pH 9: O solvente A = acetato de amônio a 10 mM em água grau de HPLC + 0,08% em volume de solução de amônia. Solvente B = 95% em volume de acetonitrila grau HPLC + 5% em volume de solvente A + 0,08% em volume de solução de amônia.

[000875] O espectrômetro de massas foi um espectrômetro Waters Micromass ZQ2000, operando nos modos de ionização de eletroaspersão de íons positivos ou negativos, com uma varredura de peso molecular na faixa de 150 a 1000.

[000876] As nomenclaturas químicas IUPAC foram geradas usando o Padrão AutoNom.

Protocolos de Ensaio

(i) Ensaio de Enzima CHK1

[000877] Ensaios para a atividade de CHK1 quinase foram executados monitorando-se a fosforilação de um peptídeo sintético Chktide com a sequência de aminoácido KKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR. A mistura de ensaio contendo o inibidor e a enzima CHK1 foi misturada em uma placa de microtitulação em um volume final de 50 µl e incubada por 40 minutos a 30°C.

[000878] A mistura de ensaio continha ATP não marcado a 0,01 mM, 0,5 µCi ^{33}P -γ-ATP, 14,8 µM Chktide, 0,1 mg/mL BSA, Hepes-NaOH a 50 mM, pH 7,5 e enzima His-CHK1 a 12,5 nM (Invitrogen). A reação foi parada adicionando-se 50 µl de ácido fosfórico a 50 mM. 90 µl da mistura foram transferidos para uma placa de filtração MAPHNOB multitriagem com 96 cavidades pré-umedecida (Millipore) e filtrados em uma tubulação a vácuo. A placa de filtro foi lavada com 3 adições sucessivas de 200 µl de ácido fosfórico a 50 mM e então com 100 µl de metanol. A placa de filtração foi seca por 10 minutos a 65°C, cintilante adicionado e peptídeo fosforilado quantificado em um contador de cintilação (Trilux, PerkinElmer).

[000879] Os compostos testados no ensaio acima foram atribuídos a uma de três faixas de atividade, ou seja, A = $\text{IC}_{50} < 100 \text{ nM}$, B = $\text{IC}_{50} > 100 \text{ nM}$ e $< 500 \text{ nM}$ ou C = $\text{IC}_{50} > 500 \text{ nM}$ e $< 1500 \text{ nM}$ como indicado na tabela abaixo.

Tabela de Atividades da Enzima CHK1.

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
1	A	95	A
2	B	96	A
3	C	97	A
4	A	98	A
5	B	99	A
6	B	100	A
7	C	101	A

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
8	B	102	A
9	A	103	A
10	A	104	A
11	A	105	A
12	B	106	A
13	A	107	A
14	B	108	A
15	A	109	A
16	A	110	B
17	C	111	A
18	C	112	A
19	B	113	A
20	A	114	A
21	A	115	A
22	A	116	A
23	A	117	A
24	A	118	A
25	B	119	A
26	A	120	A
27	A	121	A
28	A	122	A
29	A	123	A
30	B	124	A
31	A	125	A
32	B	126	A
33	B	127	A
34	C	128	A
35	A	129	A

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
36	B	130	A
37	A	131	A
38	A	132	A
39	A	133	A
40	A	134	A
41	A	135	A
42	A	136	A
43	A	137	A
44	A	138	A
45	A	139	A
46	A	140	A
47	A	141	A
48	A	142	A
49	A	143	A
50	A	144	A
51	A	145	A
52	A	146	A
53	A	147	A
54	A	148	A
55	A	149	A
56	A	150	A
57	A	151	A
58	A	152	A
59	A	153	A
60	A	154	C
61	A	155	A
62	A	156	A
63	A	157	A

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
64	A	158	A
65	A	159	A
66	A	160	B
67	A	161	A
68	A	162	A
69	A	163	A
70	A	164	A
71	A	165	A
72	A	166	A
73	A	167	A
74	A	168	A
75	A	169	A
76	A	170	A
77	A	171	A
78	A	172	A
79	A	173	A
80	A	174	A
81	A	175	A
82	A	176	A
83	A	177	A
84	A	178	A
85	A	179	A
86	A	180	A
87	A	181	A
88	A	182	A
89	A	183	A
90	A	184	A
91	A	185	A

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
92	A	186	A
93	A	187	A
94	A	188	A

(ii) Ensaio Celular CHK1 – Ensaio EC₅₀ de Gencitabina

[000880] O ensaio EC₅₀ de gencitabina foi desenvolvido como um rápido método para varrer os inibidores de CHK1 para determinar sua atividade celular relativa. Esse ensaio utiliza uma característica do efeito de inibidores de CHK1 na toxicidade de gencitabina. Na ausência de um inibidor de CHK1, a gencitabina age predominantemente como um antimetabólito e então induz muito pouca morte celular, mesmo em altas concentrações. Isso pode ser tão alta quanto 70 a 80% de sobrevida em concentrações em excesso de 1 µM. Entretanto, na presença de um inibidor de CHK1, o mecanismo de ação de gencitabina muda para um modo citotóxico mais clássico de ação. Por exemplo, a fração de células sobreviventes pode ser reduzida para aproximadamente 30% e abaixo.

[000881] As concentrações de gencitabina podem ser selecionadas de modo que na ausência de um inibidor de CHK1 não tenham efeito na sobrevida celular, mas na presença de um inibidor de CHK1 sejam altamente citotóxicas. 10.000 células HT29 foram laminadas por cavidade de uma placa com 96 cavidades e deixadas a anexar a 37°C em um incubador umidificado com 5% de CO₂ por 18 horas. Os inibidores de CHK1 foram então titulados na presença de 10, 15 e 20 nM de gencitabina por 72 horas e o EC₅₀ determinado por coloração com sulforodamina B (SRB) e determinando a absorbância em 540 nm.

[000882] Os compostos foram testados no ensaio acima na presença de gencitabina a 10 nM, e atribuídos a uma de duas faixas de atividade, ou seja, A = EC₅₀ < 100 nM ou B = EC₅₀ >100 nM e < 500nM como indicado na tabela abaixo.

Tabela de Atividades Celulares de CHK1.

Exemplo	Atividade	Exemplo	Atividade
20	B	171	A
38	B	173	A
49	A	176	B
52	A	177	A
71	A	178	A
78	A	179	A
87	A	180	A
120	A	185	A
166	A	186	A

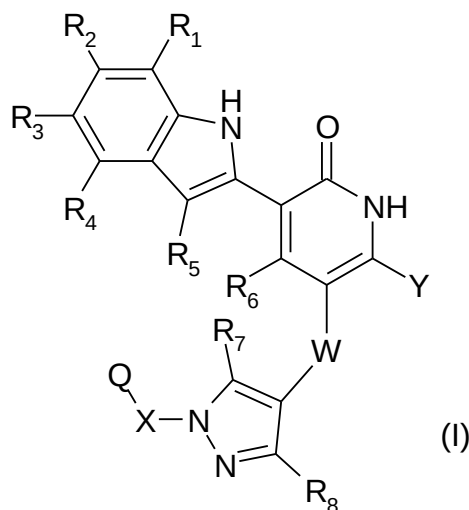
(iii) Xenoenxerto de HT29 em Camundongos Nus

[000883] 5×10^6 células HT29 foram subcutaneamente implantadas nos flancos de camundongos Nus Balb-c. Mediante alcançar aproximadamente 100 mm^3 , os animais foram randomizados em grupos de controle e de tratamento. Os animais foram dosados duas vezes por semana com baixa dose de gencitabina (10 mg/kg), isto é, nos dias 1, 4, 8 e 11, e onde indicado com o composto em sua dose máxima tolerada (DMT) 24 e 30 horas pós a dose de gencitabina. O volume de tumor foi determinado três vezes por semana por medição de calibre. O veículo foi dosado no lugar do ingrediente ativo em animais de controle.

[000884] A figura 1 mostra os resultados de potenciação *in vivo* do composto do exemplo 20 em combinação com gencitabina. Programação de dosagem: gencitabina 10 mg/kg i.p. nos dias 1, 4, 8 e 11 (quadrados) ou gencitabina 10 mg/kg i.p. mais exemplo 20 em 30 mg/kg i.v. 24 e 30 horas pós gencitabina (triângulos). O veículo (círculos) foi dosado em lugar de ingrediente ativo em animais de controle. Os volumes de tumor foram determinados por medição de calibre 3 vezes por semana.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



caracterizado pelo fato de que

R_1 , R_2 , R_5 e R_6 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxi, metila, trifluorometila, hidroximetila, metóxi, trifluorometóxi, metilamino e dimetilamino;

R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxi, C_1 - C_3 alquila, flúor- $(C_1$ - $C_3)$ -alquila, hidróxi- $(C_1$ - $C_3)$ -alquila, C_1 - C_3 alcóxi, flúor- $(C_1$ - $C_3)$ -alcóxi, hidróxi- $(C_1$ - $C_3)$ -alcóxi, - $N(R_{11})$ - R_{12} , - Alk - $N(R_{11})$ - R_{12} , - O - Alk - $N(R_{11})$ - R_{12} , - $C(=O)OH$, carbóxi- $(C_1$ - $C_3)$ -alquila, ou - $C(=O)-NH-R_{13}$;

Alk é um radical C_1 - C_6 alquilenos divalente de cadeia linear ou ramificada;

R_7 e R_8 são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxi, ou C_1 - C_3 alcóxi;

X é um radical C_1 - C_3 alquilenos divalente de cadeia linear, opcionalmente substituído em um ou mais carbonos por R_9 e/ou R_{10} ;

R_9 e R_{10} são independentemente selecionados a partir de metila, hidróxi, ou flúor;

R_{11} é hidrogênio, C_1 - C_3 alquila, ou flúor- $(C_1$ - $C_3)$ -alquila, e

R_{12} é C_1 - C_3 alquila ou hidróxi-(C_1 - C_6)-alquila, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído na parte alquila por fenila, C_1 - C_3 alcóxi-(C_1 - C_3)-alquila, halo-(C_1 - C_4)-alquila, C_3 - C_6 cicloalquila, metilsulfonyl-(C_1 - C_3)-alquila ou -N(R_{18})- R_{19} ;

R_{13} é hidrogênio, C_1 - C_3 alquila, flúor-(C_1 - C_3)-alquila, ou um radical de fórmula -Alk-N(R_{14})- R_{15} ;

R_{14} e R_{15} são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, C_1 - C_3 alquila, ou flúor-(C_1 - C_3)-alquila;

ou R_{11} e R_{12} , ou R_{14} e R_{15} , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são respectivamente ligados, formam um anel heterocíclico, monocíclico de 4 a 6 membros opcionalmente substituído tendo não mais de três heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio, em que a substituição opcional é com um ou mais grupos selecionados de (C_1 - C_3) alquila, hidróxi (C_1 - C_3) alquila, -F, -OH, oxo e -NMe₂;

W é selecionado a partir de -C(=O)-N(- R_{16})- ou -N(- R_{17})-C(=O)-;

R_{16} ou R_{17} é selecionado a partir de hidrogênio, C_1 - C_3 alquila, ou flúor-(C_1 - C_3)-alquila;

R_{18} e R_{19} são selecionados a partir de hidrogênio, C_1 - C_3 alquila, ou flúor-(C_1 - C_3)-alquila, ou R_{18} e R_{19} juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são respectivamente ligados formam um anel heterocíclico, monocíclico de 4 a 6 membros opcionalmente substituído tendo não mais de três heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio, em que a substituição opcional é com um ou mais grupos selecionados de (C_1 - C_3) alquila, hidróxi (C_1 - C_3) alquila, -F, -OH, oxo e -NMe₂;

Y é hidrogênio, C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 alcóxi, ou halo; e

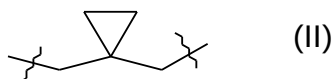
Q é selecionado a partir de fenila opcionalmente substituída, ciclo-hexila opcionalmente substituída, ou um anel heteroarila mo-

nocíclico de 6 membros opcionalmente substituído, em que a substituição opcional é com um ou mais grupos selecionados de (C₁-C₄) alquila, -F, -Cl, -CN, -OMe e -CF₃.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₃ ou R₄ é selecionado a partir de -N(R₁₁)-R₁₂, -Alk-N(R₁₁)-R₁₂, ou -O-Alk-N(R₁₁)-R₁₂, em que R₁₁ e R₁₂ juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel piperidina, morfolina, ou piperazina, opcionalmente substituído por C₁-C₃ alquila, hidróxi-(C₁-C₃ alquila)- ou flúor; ou

em que R₃ ou R₄ é selecionado a partir de -N(R₁₁)-R₁₂, -Alk-N(R₁₁)-R₁₂, ou -O-Alk-N(R₁₁)-R₁₂, em que R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados a partir de metila e etila, ou R₁₁ é metila ou etila e R₁₂ é -N(R₁₈)-R₁₉ em que R₁₈ e R₁₉ são independentemente selecionados a partir de metila e etila.

3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que Alk é -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂- ou é um radical divalente de fórmula (II):



4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que cada um dentre R₁, R₂, R₅ e R₆ é hidrogênio, ou cada um dentre R₁, R₂, R₄, R₅ e R₆ é hidrogênio.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que Y é hidrogênio ou metila.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que W é -NH-C(=O)- em que o grupo carbonila é ligado ao anel pirazol.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R₇ e R₈ são ambos hidrogênio.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que X é $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ou $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que Q é fenila opcionalmente substituída, em que a substituição opcional é com um ou mais grupos selecionados de (C_1 - C_4) alquila, -F, -Cl, -CN, -OMe e $-\text{CF}_3$.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o substituinte ou substituintes no anel fenila é/são selecionado(s) a partir de metila, trifluorometila, metóxi, flúor, cloro ou ciano.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que Q é ciclo-hexila ou pirid-3-ila.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

cada um dentre R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e R_8 é hidrogênio;

Y é hidrogênio ou metila;

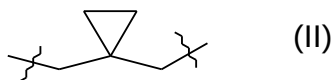
W é $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ em que o grupo carbonila é ligado ao anel pirazol;

R_3 é $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{R}_{12}$, $-\text{Alk}-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{R}_{12}$, ou $-\text{O}-\text{Alk}-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{R}_{12}$;

R_{11} e R_{12} juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel heterocíclico monocíclico de 5 a 6 membros opcionalmente substituído tendo não mais do que três heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio, em que a substituição opcional é com um ou mais grupos selecionados de (C_1 - C_3) alquila, hidróxi (C_1 - C_3) alquila, -F, -OH, oxo e $-\text{NMe}_2$; ou R_{11} e R_{12} são independentemente selecionados a partir de metila e etila; ou R_{11} é metila ou etila e R_{12} é $-\text{N}(\text{R}_{18})-\text{R}_{19}$, em que R_{18} e R_{19} são independentemente selecionados a partir de metila e etila;

Alk é $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ou

um radical divalente de fórmula (II):



X é $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ou $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$; e

Q é fenila, opcionalmente substituída por um ou dois substituintes selecionados a partir de C_1 - C_3 alquila, flúor- $(\text{C}_1$ - $\text{C}_3)$ alquila, C_1 - C_3 alcóxi, flúor- $(\text{C}_1$ - $\text{C}_3)$ alcóxi, halo, e ciano.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R_{11} e R_{12} juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um anel piperidina, morfolina ou piperazina, opcionalmente substituído por C_1 - C_3 alquila ou flúor.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste em:

[5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico,

[6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carboxílico,

{5-[5-(4-flúor-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico,

[6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico,

{5-[5-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico,

{5-[5-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico,

{5-[5-(4-flúor-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico,

{5-[5-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico,

{5-[5-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-((*R*)-1-fenil-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico,

{5-[5-((*S*)-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico,

{5-[5-((*R*)-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico,

[5-(5-[[3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-etil-amino]-metil]-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico,

{5-[5-(*cis*-2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico,

{5-[5-(3-dietilamino-2,2-dimetil-propóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico,

{5-[5-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico,

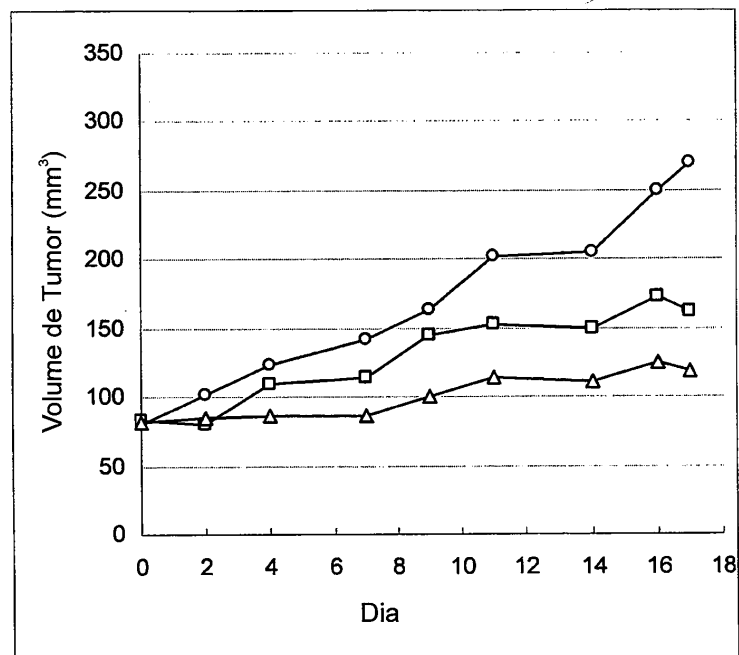
{5-[5-(2,2-dimetil-3-pirrolidin-1-il-propóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico,

{5-[5-(2,2-dimetil-3-piperidin-1-il-propóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico,

{5-[5-(1-dietilaminometil-ciclopropilmetóxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazol-4-carboxílico,

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

15. Composição farmacêutica, caracterizado pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 14 e um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis e/ou excipientes, e que opcionalmente também contém um agente citotóxico ou citostático.

**FIG. 1**