



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

(11) PI 0410445-5 B1

(22) Data do Depósito: 20/05/2004

(45) Data de Concessão: 28/11/2017



(54) Título: COMPOSTO INIBIDOR DE AMIDA DE ÁCIDO PIRROLOPIRIDINA-2-CARBOXÍLICO DE GLICOGÊNIO FOSFORILASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS, PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO E COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS

(51) Int.Cl.: C07D 471/00; C07D 519/00; A61K 31/437; A61P 9/10

(30) Prioridade Unionista: 08/03/2004 US 60/551,256, 21/05/2003 US 60/472,375

(73) Titular(es): PROSIDION LIMITED

(72) Inventor(es): STUART EDWARD BRADLEY; THOMAS MARTIN KRULLE; PETER JOHN MURRAY; MARTIN JAMES PROCTER; ROBERT JOHN ROWLEY; COLIN PETER SAMBROOK SMITH; GERARD HUGH THOMAS; KAREN LESLEY SCHOFIELD

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTO INIBIDOR DE AMIDA DE ÁCIDO PIRROLOPIRIDINA-2-CARBOXÍLICO DE GLICOGÊNIO FOSFORILASE, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS, PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO E**

5 **COMPOSTOS INTERMEDIÁRIOS**".

Antecedentes da Invenção

A presente invenção refere-se a amidas de ácido pirrolopiridina-2-carboxílico. Em particular, a presente invenção refere-se de amidas de ácido pirrolopiridina-2-carboxílico que são inibidores de glicogênio fosforilase.

10 Diabetes de tipo I dependentes de insulina e diabetes de tipo II não dependentes de insulina continuam a apresentar dificuldades de tratamento embora regimes clinicamente aceitos que incluam dieta, exercício, agentes hipoglicêmicos, e insulina estão disponíveis. O tratamento é dependente de paciente - portanto há uma necessidade contínua de novos agentes

15 hipoglicêmicos, particularmente aqueles que podem ser melhores tolerados com efeitos adversos menores.

O fígado e certos outros órgãos produzem glicose - desse modo elevando o nível de açúcar no sangue - por rompimento de glicogênio ou por sintetização de glicose a partir de precursores de molécula pequena. O rompimento de glicogênio é catalisado pela enzima de glicogênio fosforilase.

20 Correspondentemente, inibição de glicogênio fosforilase ("GP") pode diminuir o nível de açúcar no sangue elevado em pacientes diabéticos.

Similarmente, hipertensão e suas patologias associadas tais como, por exemplo, aterosclerose, lipidemia, hiperlipidemia e hipercolesterolemia estavam associadas a níveis de insulina elevados (hiperinsulinemia),

25 que levaram a níveis de açúcar no sangue anormais. Além do mais, isquemia miocárdica pode resultar. Tais enfermidades podem ser tratadas com agentes hipoglicêmicos, incluindo compostos que inibem glicogênio fosforilase. Os efeitos cardioprotetores de inibidores de glicogênio fosforilase, por exemplo, após lesão de perfusão, também foi descrito (ver, por exemplo,

30 Ross e outros, American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology, Mar 2004, 286(3), H1177-84). Correspondentemente, é aceito que compostos que inibem glicogênio fosforilase (ver, por exemplo, A patente

U.S. no. 6.297.269) são úteis no tratamento de diabetes, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, aterosclerose ou isquemia cardíaca. No entanto, seria desejável se obter outros novos compostos que inibem glicogênio fosforilase.

5 R. Kurukulasuriya, J. T. Link, e outros, Current Medicinal Chem., 10:99-121(2003) descreve "Prospects for Pharmacologic Inhibition of Hepatic Glucose Production." R. Kurukulasuriya, J.T. Link, e outros, Current Medicinal Chem., 10:123- 153(2003) descreve "Potential Drug Targets and Progress Towards Pharmacologic inhibition of Hepatic Glucose Production."

10 A patente U.S. no. 6.297.269 e Pedido de patente europeu No. EP 0832066 descrevem N-(indol-2-carbonil)amidas substituídas e derivados como inibidores de glicogênio fosforilase. As patentes U.S. nos. 6.107.329 e 6.277.877 descrevem N-(indol-2-carbonil)glicinamidas substituídas e derivados como inibidores de glicogênio fosforilase. A patente U.S. no. 6.399.601
15 descreve pirrolil amidas bicíclicas como inibidores de glicogênio fosforilase. Os Pedidos de patentes europeus Nos. EP 0978276 e EP 1136071 descrevem inibidores de glicogênio fosforilase humana e seu uso. A publicação de patente internacional No. WO 01/68055 descreve inibidores de glicogênio fosforilase. A patente U.S. no. 5.952.322 descreve um método de redução
20 de dano de tecido isquêmico não cardíaco usando-se inibidores de glicogênio fosforilase.

A publicação de patente internacional No. WO 01/55146 descreve arilamidinas. A publicação de patente internacional No. WO 01/62775 descreve peptídeos antiarrítmicos. A publicação de patente internacional No.
25 WO 01/96346 descreve compostos tricíclicos. A publicação de patente internacional No. WO 02/16314 descreve compostos de poliamina substituídos. A publicação de patente internacional No. WO 02/20475 descreve inibidores de atividade de serina protease. A publicação de patente internacional No. WO 02/40469 descreve antagonistas de receptor de bombesina. A publicação de patente internacional No. WO 02/46159 descreve derivados de guanidina e de amidina. A publicação de patente internacional No. WO 00/69815
30 descreve derivados de amina cíclicos ureído-substituídos.

A publicação de patente internacional No. WO 00/43384 descreve compostos heterocíclicos aromáticos. As publicações de patentes internacionais Nos. WO 02/26697 e WO 00/76970 descrevem derivados aromáticos. A publicação de patente internacional No. WO 01/32622 descreve indóis. Pedido de patente europeu No. EP 1101759 descreve compostos de fenilazol. Pedido de patente europeu No. EP 1179341 descreve compostos de amina cíclicos. A patente U.S. no. 6.037.325 descreve compostos heterocíclicos substituídos. A patente U.S. no. 5.672.582 descreve derivados de cicloexilamina 4-substituídos. Pedido de patente europeu No. EP 1201239 descreve antagonistas de CCR3 de amina cíclicos. A publicação de patente internacional No. WO 98/25617 descreve aril piperazinas substituídas. A patente U.S. no. 5.756.810 descreve a preparação de compostos de 3-nitrobenzoato.

A patente U.S. no. 5.710.153 descreve compostos de tetrazol. As patentes U.S. nos. 6.174.887 and 6.420.561 descrevem compostos de amida. S.P. Hiremath e outros, Acta Ciencia Indica, XVIII:397(1992) descreve as atividades biológicas e síntese de indoliltiossemicarbazidas e semicarbazidas. A publicação de patente internacional No. WO 96/36595 descreve fenilsulfonamidas 3,4-dissubstituídas. A patente U.S. no. 5.618.825 descreve bibliotecas de sulfonamida combinatórias. O pedido de patente europeu No. EP 0810221 descreve derivados heterocíclicos contendo oxigênio. Pedido de patente europeu No. EP 0345990 descreve compostos de polipeptídeos. O pedido de patente europeu No. EP 0254545 descreve compostos de diamina.

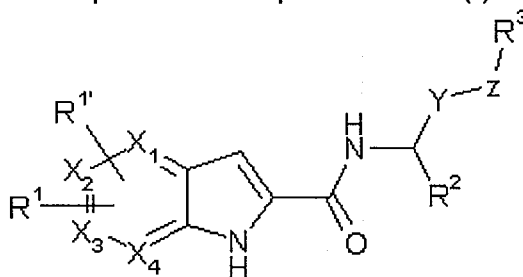
A publicação de patente internacional No. WO 97/31016 descreve inibidores de processos mediados por SH2. A patente U.S. no. 6.034.067 descreve inibidores de serina protease. A publicação de patente internacional No. WO 97/17985 e a patente U.S. no. 6.107.309 descrevem compostos hemorreguladores. A patente U.S. no. 6.432.921 descreve inibidores de trombina. O pedido de patente U.K. No. GB 2292149 descreve enzima conversora de pró-interleucina-1beta. A patente U.S. no. 5.821.241 descreve antagonista de receptor de fibrionogênio.

A publicação de patente internacional No. WO 01/02424 descreve compostos de ácido peptídeo borônico. As patentes U.S. Nos. 6.001.811, 5.869.455 e 5.618.792 descrevem oxadiazol, tiadiazol e triazol peptídeos. As patentes U.S. nos. 5.885.967, 6.090.787 e 6.124.277 descrevem derivados de peptídeo de inibição de trombina. A patente U.S. no. 6.455.529 descreve antagonista de receptor de adesão. A patente U.S. no. 6.410.684 descreve inibidores de serina protease.

A publicação de patente internacional No. WO 01/94310 descreve alcalóides bis-heterocíclicos. A publicação de patente U.S. No. 20030004162A1, O pedido de patente europeu No. EP 0846464, e a publicação internacional No. WO 96/39384 descrevem inibidores de glicogênio fosforilase. A publicação de patente internacional No. WO 97/28798 descreve derivados de pirrolidina. A patente U.S. no. 5.346.907 descreve análogos de aminoácido.

15 Sumário da Invenção

Compostos representados pela fórmula (I):

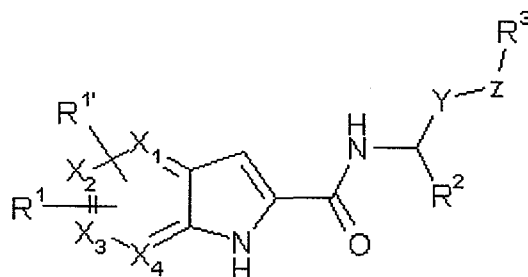


I

ou estereoisômeros ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, são inibidores de glicogênio fosforilase e são úteis no tratamento profilático ou terapêutico de diabetes, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertensão, aterosclerose ou isquêmica de tecido, por exemplo, isquêmica miocárdica e como cardioprotetores.

Descrição Detalhada da Invenção

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



I

ou estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

um de X_1 , X_2 , X_3 e X_4 deve ser N e os outros devem ser C;

R^1 e R^1 são cada um independentemente, halogênio, hidróxi, ciano, C_{0-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, etenila, ou etinila;

R^2 é C_{0-4} alquila, $COOR^6$, COR^6 , C_{1-4} alcóxi C_{1-4} alquila-, hidróxi C_{1-4} alquila-, cicloalquil C_{0-4} alquila-, aril C_{0-4} alquila-, hetaril C_{0-4} alquila-, em que qualquer um dos anéis de hetarila ou arila estão opcionalmente substituídos com 1-2 substituintes independentes halogênio, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, $-N(C_{0-4} \text{ alquil})(C_{0-4} \text{ alquila})$, $-SO_2C_{1-4} \text{ alquila}$, $-SO_2N(C_{0-4} \text{ alquil})(C_{0-4} \text{ alquila})$, hidróxi, fluorometila, difluorometila, ou trifluorometila; Y é C_{0-2} alquila ou $-CH(OH)-$;

Z é CH_2 , $-C(O)-$, $-O-$, $>N(C_{0-4} \text{ alquila})$, $>N(C_{3-6} \text{ cicloalquila})$, ou ausente; mas quando Y é $-CH(OH)-$, Z ou R^3 deve estar ligado a Y através de uma ligação de carbono-carbono;

R^3 é hidrogênio, $-COOC_{0-4} \text{ alquila}$, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alquila, aril C_{1-4} alquiltio-, $-C_{0-4} \text{ alquilarila}$, $-C_{0-4} \text{ alquilhetarila}$, $-C_{0-4} \text{ alquilocicloalquila}$ ou $-C_{0-4} \text{ alquilheterociclila}$, em que qualquer um dos anéis está opcionalmente substituído com 1-3 substituintes independentes halogênio, ciano, C_{1-4} alquila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, $-C_{0-4} \text{ alquilNHC(O)O}(C_{1-4} \text{ alquila})$,

$-C_{0-4} \text{ alquilNR}^7R^8$, $-C(O)R^9$, C_{1-4} alcóxi $C_{0-4} \text{ alquila-}$, $-COOC_{0-4} \text{ alquila}$, $-C_{0-4} \text{ alquilNHC(O)R}^9$, $-C_{0-4} \text{ alquil C(O)N}(R^{10})_2$, $-C_{1-4} \text{ alcóxi } C_{1-4} \text{ alcóxi}$, hidróxi $C_{0-4} \text{ alquila-}$, $-NH SO_2R^{10}$, $-SO_2(C_{1-4} \text{ alquila})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, heterociclila de 5 a 6 membros, fenil C_{0-2} alcóxi, ou fenil C_{0-2} alquila, em que fenila está opcionalmente substituída com 1-2 substituintes independentes halogênio, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, $-N(C_{0-4} \text{ alquil})(C_{0-4} \text{ alquila})$, $-SO_2C_{1-4} \text{ alquila}$, -

SO₂N(C₀₋₄ alquil)(C₀₋₄ alquila), hidróxi, fluorometila, difluorometila ou trifluorometila, ou duas ligações sobre um carbono de anel do grupo heterociclila opcionalmente podem formar um substituinte de (-O);

ou R³ é -NR⁴(-C₀₋₄ alquilR⁵),

5 R⁴ é C₀₋₃ alquila, -C₂₋₃ alquil-NR⁷R⁸, C₃₋₆ cicloalquila opcionalmente substituída por hidróxi C₀₋₄ alquila- posteriormente opcionalmente substituída por hidróxi, C₁₋₂ alcóxi C₂₋₄ alquila-, ou C₁₋₂ alquil-S(O)_n-C₂₋₃ alquila-;

n é 0, 1 ou 2;

10 R⁵ é hidrogênio, hidróxi C₂₋₃ alquila-, C₁₋₂ alcóxi C₀₋₄ alquila-, ou arila, hetarila, ou heterociclila;

em que um anel de R⁵ contendo nitrogênio heterocíclico está monossustituído sobre o nitrogênio de anel com C₁₋₄ alquila, benzila, benzoíla, C₁₋₄ alquil-C(O)-, -SO₂C₁₋₄ alquila, -SO₂N(C₀₋₄ alquil)(C₀₋₄ alquila), C₁₋₄ alcóxicarbonila ou aril(C₁₋₄ alcóxi)carbonila; e em que os anéis de R⁵ são opcionalmente monossustituídos sobre um carbono de anel com halogênio, ciano, C₁₋₄ alquil-C(O)-, C₁₋₄ alquil-SO₂-, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, hidróxi, -N(C₀₋₄ alquil)(C₀₋₄ alquila), hidróxi C₀₋₄ alquila-, ou C₀₋₄ alquilcarbamoíla-, com a condição de que nenhum nitrogênio quaternizado está incluído; ou duas
15 ligações sobre um carbono de anel do grupo heterociclila opcionalmente podem formar um substituinte de oxo (=O);
20

R⁶ é C₁₋₄ alquila, arila, ou hetarila;

R⁷ e R⁸ são independentemente C₀₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, ou CO(C₁₋₄ alquila);

R⁹ é C₁₋₄ alquila, ou C₃₋₆ cicloalquila;

25 R¹⁰ é C₀₋₄ alquila, ou C₃₋₆ cicloalquila;

R¹¹ e R¹² são independentemente C₀₋₄ alquila ou juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados podem formar um heterociclo de 4 a 6 membros; e

em que não há ligação de nitrogênio-oxigênio, nitrogênio-nitrogênio ou nitrogênio-halogênio na ligação dos três componentes -Y-Z-R³ entre si.
30

O peso molecular dos compostos da fórmula (I) é de preferência menos do que 800, mais de preferência menos do que 600.

No primeiro aspecto, a presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula (I), ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que X_1 é N, e as outras variáveis são como definidas acima para a fórmula (I).

5 Em uma concretização do primeiro aspecto, a presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula (I), ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que X_1 é N, Y é C_{0-2} alquila, e Z é -C(O)-, e as outras variáveis são como definidas acima para a fórmula (I).

10 Em uma outra concretização do primeiro aspecto, a presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula (I), ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que X_1 é N, Y é C_{0-2} alquila, e Z é -O-, e as outras variáveis são como definidas acima para a fórmula (I).

15 Em ainda uma outra concretização do primeiro aspecto, a presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula (I), ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que X_1 é N, Y é C_{0-2} alquila, e Z é $>N(C_{0-4}$ alquila), e as outras variáveis são como definidas acima para a fórmula (I).

20 Em um segundo aspecto, a presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula (I), ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que X_2 é N, e as outras variáveis são como definidas acima para a fórmula (I).

25 Em uma concretização do segundo aspecto, a presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula (I), ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que X_2 é N, Y é C_{0-2} alquila, e Z é -C(O)-, e as outras variáveis são como definidas acima para a fórmula (I).

30 Em um terceiro aspecto, a presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula (I) ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que X_3 é N, e as outras variáveis são como definidas acima para a fórmula (I).

Em uma concretização do terceiro aspecto, a presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula (I), ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que X_3 é N, Y é C_{0-2} alquila, e Z é $-C(O)-$, e as outras variáveis são como definidas acima para a fórmula (I).

Em uma outra concretização do terceiro aspecto, a presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula (I), ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que X_3 é N, Y é $-CH(OH)-$, e Z é $-C(O)-$, e as outras variáveis são como definidas acima para a fórmula (I).

Em ainda uma outra concretização do terceiro aspecto a presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula (I), ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que X_3 é N, Y é C_{0-2} alquila, e Z é $-O-$, e as outras variáveis são como definidas acima para a fórmula (I).

Em ainda uma outra concretização do terceiro aspecto a presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula (I), ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que X_3 é N, Y é C_{0-2} alquila, e Z está ausente, e as outras variáveis são como definidas acima para a fórmula (I).

Em ainda uma outra concretização do terceiro aspecto a presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula (I), ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que X_3 é N, Y é C_{0-2} alquila, e Z é $>N(C_{0-4}$ alquila), e as outras variáveis são como definidas acima para a fórmula (I).

Em um quarto aspecto, a presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula (I), ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que X_4 é N, e as outras variáveis são como definidas acima para a fórmula (I).

Em uma concretização do quarto aspecto, a presente invenção refere-se a um composto representado pela fórmula (I) ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que X_4 é N, Y é $-CH(OH)-$

, e Z é -C(O)-, e as outras variáveis são como definidas acima para a fórmula (I).

Quando Y é uma ligação direta então Z é de preferência outro que não -O-, >N(C₀₋₄ alquila) ou >N(C₃₋₆ cicloalquila),

5 De preferência X₃ é N.

De preferência R¹ e R^{1'} são cada um independentemente, halogênio, ciano, hidrogênio, metila, metóxi, ou etinila. Mais de preferência R¹ e R^{1'} são cada um independentemente, halogênio, ciano, ou hidrogênio.

10 De preferência pelo menos um de R¹ e R^{1'} é hidrogênio. Mais de preferência um de R¹ e R^{1'} é hidrogênio.

Um grupo preferido de compostos são aqueles onde X₃ é N, um de R¹ e R^{1'} é hidrogênio e o outro é um grupo 5-halo ou 5-ciano.

De preferência Y é C₀₋₂ alquila, mais de preferência Y é uma ligação direta.

15 De preferência Z é -C(O)-.

Um grupo preferido de compostos são aqueles em que

X₃ é N;

Y é C₀₋₂ alquila; e

Z é -C(O)-.

20 De preferência R² é C₀₋₄ alquila ou aril C₀₋₄ alquila-, em que o anel de arila está opcionalmente substituído com 1-2 substituintes independentes halogênio, ciano, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, -N(C₀₋₄ alquil)(C₀₋₄ alquila), -SO₂C₁₋₄ alquila, -SO₂N(C₀₋₄ alquil)(C₀₋₄ alquila), hidróxi, fluorometila, difluorometila, ou trifluorometila. Mais de preferência R² é benzila opcionalmente substituída com 1-2 substituintes de halogênio. Um substituintes R² particular que pode ser mencionado é -(S)-(4-fluorobenzila).

30 De preferência R³ é -C₀₋₄ alquileterociclila opcionalmente substituída com 1-3 substituintes independentes halogênio, ciano, C₁₋₄ alquila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, -C₀₋₄ alquilNHC(O)O(C₁₋₄ alquila), -C₀₋₄ alquilNR⁷R⁸, -C(O)R⁹, C₁₋₄ alcóxi C₀₋₄ alquila-, -COOC₀₋₄ alquila, -C₀₋₄ alquilNHC(O)R⁹, -C₀₋₄ alquilC(O)N(R¹⁰)₂, -C₁₋₄ alcóxi C₁₋₄ alcóxi, hidróxi C₀₋₄ alquila-, -NH₂SO₂R¹⁰, -SO₂(C₁₋₄ alquila), -SO₂NR¹¹R¹², substituintes de fenilC₀₋₂ alqui-

la, fenilC₀₋₂ alcóxi ou heterociclila de 5 a 6 membros, em que fenila está opcionalmente substituída com 1-2 substituintes independentes halogênio, ciano, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, -N(C₀₋₄ alquil)(C₀₋₄ alquila), -SO₂C₁₋₄ alquila, -SO₂N(C₀₋₄ alquil)(C₀₋₄ alquila), hidróxi, fluorometila, difluorometila, ou trifluorometila, ou duas ligações sobre um carbono de anel do grupo heterociclila
5 opcionalmente podem formar um substituinte de oxo (=O); ou R³ é -NR₄(-C₀₋₄ alquilR⁵).

Mais de preferência R³ é um grupo heterociclila contendo nitrogênio, especialmente um grupo heterociclila contendo nitrogênio de 4 - 8
10 membros, ligado a Z via um átomo de nitrogênio de anel, opcionalmente substituído com 1-3 substituintes independentes halogênio, ciano, C₁₋₄ alquila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, -C₀₋₄ alquilNHC(O)O(C₁₋₄ alquila), -C₀₋₄ alquilNR⁷R⁸, -C(O)R⁹, C₁₋₄ alcóxi C₀₋₄ alquila-, -COOC₀₋₄ alquila, -C₀₋₄ alquilNHC(O)R⁹, -C₀₋₄ alquilC(O)N(R¹⁰)₂, -C₁₋₄ alcóxi C₁₋₄ alcóxi, hidróxi C₀₋₄
15 alquila-, -NHSO₂R¹⁰, -SO₂(C₁₋₄ alquila), -SO₂NR¹¹R¹², heterociclila de 5 a 6 membros, fenilC₀₋₂ alcóxi, ou fenil C₀₋₂alquil, em que fenila está opcionalmente substituída com 1-2 substituintes independentes halogênio, ciano, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, -N(C₀₋₄ alquil)(C₀₋₄ alquila), -SO₂C₁₋₄ alquila, -SO₂N(C₀₋₄ alquil)(C₀₋₄ alquila), hidróxi, fluorometila, difluorometila, ou trifluorometil, ou duas
20 ligações sobre um carbono de anel do grupo heterociclila opcionalmente podem formar um substituinte de oxo (=O); ou R³ é -NR⁴(-C₀₋₄ alquilR⁵).

Exemplos de grupos heterociclila contendo nitrogênio que R³ pode representar incluem azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila, piperidin-1-ila, 1,4-diazapan-1-ila, piperazin-1-ila, morfolin-4-ila, tiomorfolin-4-ila, 1,l-dioxo
25 tiomorfolin-4-ila, ou tiazolidin-3-ila; grupos esses que podem estar opcionalmente substituídos como descritos acima.

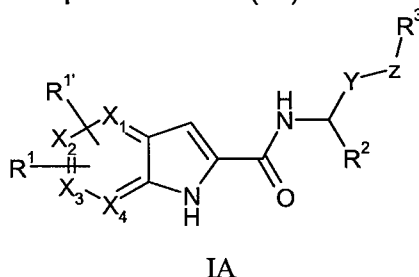
Grupos substituintes preferidos para R³ incluem -C₁₋₄ alcóxi, hidróxi e oxo.

Ainda mais de preferência R³ é pirrolidin-1-ila ou piperidin-1-ila
30 opcionalmente substituída com hidroxila, por exemplo, 4-hidroxipiperidin-1-ila e 3-(S)-hidroxipirrolidin-1-ila.

Compostos específicos da invenção que podem ser menciona-

dos estão incluídos nos exemplo, em particular [1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico e [1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(3-(S)-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico.

- 5 Um grupo particular de compostos que podem ser mencionados são aqueles representados pela fórmula (IA):



ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que: um de X₁, X₂, X₃ e X₄ devem ser N e os outros devem ser C;

- R¹ e R^{1'} são cada um independentemente, halogênio, hidróxi, ciano, C₀₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, etenila, ou etinila;
- 10

- R² é C₀₋₄ alquila, aril C₀₋₄ alquila-, hetarilC₀₋₄ alquila-, em que qualquer um dos anéis arila ou hetarila estão opcionalmente substituídos com 1-2 substituintes independentes halogênio, ciano, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, -N(C₀₋₄ alquil)(C₀₋₄ alquila), -SO₂C₁₋₂ alquila, -SO₂N(C₀₋₄ alquil)(C₀₋₄ alquila), hidróxi, fluorometila, difluorometila, ou trifluorometila;
- 15

Y é C₀₋₂ alquila ou -CH(OH)-;

- Z é CH₂, -C(O)-, -O-, >N(C₀₋₄ alquila), >N(C₃₋₆ cicloalquila), ou ausente; mas quando Y é -CH(OH)-, Z ou R³ deve estar ligado a Y através de uma ligação de carbono-carbono;
- 20

- R³ é hidrogênio, -COOC₀₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, aril C₁₋₄ alquiltio-, -C₀₋₄ alquilarila, -C₀₋₄ alquilhetarila, ou -C₀₋₄ alquilheterociclila, em que qualquer um dos anéis está opcionalmente substituído com 1-3 substituintes independentes halogênio, ciano, C₁₋₄ alquila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, -C₀₋₄ alquilN(C₀₋₄ alquil)(C₀₋₄ alquila), -C(O)(C₀₋₄ alquila), C₁₋₄ alcóxiC₀₋₄ alquila-, -COOC₀₋₄ alquila, C₀₋₄ alquilcarbamoíla-, -C₁₋₄ alcoximetóxi, hidróxi C₀₋₄ alquila-, -SO₂(C₁₋₄ alquila), ou fenil C₀₋₂ alquila, ou duas ligações
- 25

sobre um carbono de anel do grupo heterociclila opcionalmente pode formar um substituinte de oxo (=O);

ou R^3 é $-NR^4(-C_{0-4} \text{alquil}R^5)$;

R^4 é C_{0-3} alquila, $-C_{2-3}$ alquil- $(C_{1-3} \text{alquil})(C_{1-3} \text{alquila})$, C_{3-6} cicloalquila, hidróxi C_{2-3} alquila-, C_{1-2} alcóxi C_{2-4} alquila-, ou C_{1-2} alquil- $S(O)_n-C_{2-3}$ alquila-;

n é 0, 1 ou 2;

R^5 é hidrogênio, hidróxi C_{2-3} alquila-, C_{1-2} alcóxi C_{2-4} alquila, ou uma arila, uma hetarila, ou uma heterociclila;

em que um anel de R^5 contendo nitrogênio heterocíclico opcionalmente está monossubstituído sobre o nitrogênio de anel com C_{1-4} alquila, benzila, benzoíla, C_{1-4} alquil- $C(O)-$, $-SO_2C_{1-4}$ alquila, $-SO_2N(C_{0-4} \text{alquil})(C_{0-4} \text{alquila})$, ou C_{1-4} alcoxicarbonil aril(C_{1-4} alcóxi)carbonila; e em que os anéis de R^5 estão opcionalmente monossubstituídos sobre um carbono de anel com halogênio, ciano, C_{1-4} alquil- $C(O)-$, C_{1-4} alquil- SO_2- , C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, $-N(C_{0-4} \text{alquil})(C_{0-4} \text{alquila})$, hidróxi C_{0-4} alquil-, ou C_{0-4} alquilcarbamoíla-, com a condição de que nenhum nitrogênio quaternizado esteja incluído; e em que não há ligações de nitrogênio-oxigênio, de nitrogênio-nitrogênio ou de nitrogênio-halogênio na ligação dos três componentes $-Y-Z-R^3$ entre si.

Enquanto os grupos preferidos para cada variáveis em geral foram listados acima separadamente para cada variável, compostos preferidos desta invenção incluem aqueles em que várias ou cada variável na fórmula (I) é selecionada dos grupos preferidos, mais preferidos, com mais preferência, especialmente ou particularmente listados para cada variável. Portanto, pretende-se que esta invenção inclua todas as combinações de grupos preferidos, mais preferidos, com mais preferência, especialmente e particularmente listados.

Como usado aqui, a não que de outra maneira afirmado, "alquila" bem como outros grupos tendo o prefixo "alk" tais como, por exemplo, alcóxi, alcanila, alquenila, alquinila, e e semelhantes, significa cadeias de carbono que podem ser lineares ou ramificadas ou suas combinações. Exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, propila, isopropila, butila,

sec- e tectbutila, pentila, hexila, heptila e semelhantes. "Alquenila", "alquini-la" e outros termos semelhantes incluem cadeias de carbono tendo pelo me-nos uma ligação de carbono-carbono insaturada.

5 Como usado aqui, por exemplo, "C₀₋₄ alquila" é usado para signi-ficar uma alquila tendo de 0-4 carbonos - isto é, 0, 1, 2, 3, ou 4 carbonos em uma configuração reta ou ramificada. Uma alquila não tendo nenhum carbo-no é hidrogênio quando a alquila é um grupo terminal. Uma alquila não tendo nenhum carbono é uma ligação direta quando a alquila é um grupo ligado por ponte (ligação).

10 Os termos "cicloalquila" e "anel carbocíclico" significam carboci-clos não contendo nenhum heteroátomo, e incluem carbociclos mono-, bi-, e tricíclicos saturados, bem como sistemas ligados por ponte ou fundidos. Tais sistemas de anéis fundidos podem incluir um anel que é particularmente ou totalmente insaturados, tal como um anel de benzeno, para formar sistemas
15 de anéis fundidos, tais como carbociclos benzofundidos. Cicloalquila inclui tais sistemas de anéis fundidos como sistemas de anéis espirofundidos. E-xemplos de anéis carbocíclicos e cicloalquila incluem grupos C₃₋₁₀ cicloalqui-la, particularmente grupos C₃₋₈ cicloalquila, tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, e decahidronaftaleno, adamantano, indanila, 1,2,3,4-
20 tetrahidronaftaleno e e semelhantes.

O termo "halogênio" inclui átomos de flúor, de cloro, de bromo, e de iodo.

O termo "carbamoíla" a não ser que de outra maneira especifi-camente descrita significa -C(O)-NH- ou -NH-C(O)-.

25 O termo "arila" é bem conhecidos por químicos. Os grupos arila preferidos são fenila e naftila, mais de preferência fenila.

O termo "hetarila" é bem conhecidos por químicos. O termo in-clui 1-4 heteroátomos contendo anéis de heteroarila de 5 ou 6 membros es-colhidos de oxigênio, enxofre, e nitrogênio em que oxigênio e enxofre não
30 estão próximos entre si. Exemplos de tais anéis de heteroarila são furila, tie-nila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, tetrazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila,

pirazinila, e triazinila. O termo "hetarila" inclui anéis de hetarila com sistemas de anéis carbocíclicos fundidos que são parcialmente ou totalmente insaturados, tal como um anel de benzeno, para formar uma hetarila benzofundida. Por exemplo, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, e e semelhantes.

A não ser que de outra maneira afirmado, os termos "anel heterocíclico", "heterociclila" e "heterociclo" são equivalentes, e incluem anéis de 4-10 membros, por exemplo, de 4-8 membros, saturados ou parcialmente saturados contendo um ou dois heteroátomos escolhidos de oxigênio, enxofre, e nitrogênio. Os heteroátomos de enxofre e de oxigênio não estão diretamente ligados entre si. Quaisquer heteroátomos de nitrogênio no anel podem estar substituídos com C₁₋₄ alquila. Exemplos de anéis heterocíclicos incluem azetidina, oxetano, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, oxepano, oxocano, tietano, tiazolidina, oxazolidina, oxazetidina, pirazolidina, isoxazolidina, isotiazolidina, tetrahydrotiopeno, tetrahydrotiopirano, tiepano, tiocano, azetidina, pirrolidina, piperidina, N-metilpiperidina, azepano, 1,4-diazapano, azocano, [1,3]dioxano, oxazolidina, piperazina, homopiperazina, morfolina, tiomorfolina, 1,2,3,6-tetrahydropiridina e semelhantes. Outros exemplos de anéis heterocíclicos incluem as formas oxidadas dos anéis contendo enxofre. Assim, tetrahydrotiofeno-1-óxido, tetrahydrotiofeno-1,1-dióxido, tiomorfolina-1-óxido, tiomorfolina-1,1-dióxido, tetrahydrotiopiran-1-óxido, tetrahydrotiopiran-1,1-dióxido, tiazolidina-1-óxido, e tiazolidina-1,1-dióxido são também considerados serem anéis heterocíclicos. O termo "heterocíclico" também inclui sistemas de anéis fundidos e podem incluir um anel carbocíclico que é parcialmente ou totalmente insaturado, tal como um anel de benzeno, para formar heterociclos benzofundidos. Por exemplo, 3,4-dihidro-1,4-benzodioxina, tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina e semelhantes.

Compostos descritos aqui podem conter um ou mais centros assimétricos e podem assim se originar diastereômeros e isômeros óticos. A presente invenção inclui todos os tais possíveis diastereômeros bem como suas misturas racêmicas, seus enantiômeros resolvidos substancialmente puros, todos possíveis isômeros geométricos, e seus sais farmacêuticamen-

te aceitáveis. A fórmula acima (I) é mostrada sem uma estereoquímica definitiva a certas posições. A presente invenção inclui todos os estereoisômeros da fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Além disso, misturas de estereoisômeros bem como estereoisômeros específicos isolados estão também incluídos. Durante o curso dos procedimentos sintéticos usados para preparar tais compostos, ou no uso de procedimentos de racemização ou epimerização conhecidos por aqueles versados na técnica, os produtos de tais procedimentos podem ser uma mistura de estereoisômeros.

5 Quando um tautômero do composto da fórmula (I) existe, a presente invenção inclui quaisquer possíveis tautômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e suas misturas, exceto onde especificamente retirado ou de outro modo afirmado.

Quando o composto da fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis existem na forma de solvatos ou formas polimórficas, a presente invenção inclui quaisquer possíveis formas polimórficas e solvatos. Um tipo de um solvente que forma o solvato não é particularmente limitado con-

15 tanto que o solvente seja farmaceuticamente aceitável. Por exemplo, água, etanol, propanol, acetona ou semelhantes podem ser usados.

A invenção também inclui uma composição farmacêutica que é constituída de um composto da fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em combinação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

20

De preferência a composição é constituída de um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz não tóxica de um composto da fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

25 Além do mais, dentro desta concretização, a invenção inclui uma composição farmacêutica para o tratamento de doença por inibição de glicogênio fosforilase, resultante no tratamento profilático ou terapêutico de diabetes, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertensão, aterosclerose ou esquemia de tecido, por exemplo, isquêmica

30 miocárdica compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz não tóxica de composto da fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se a sais preparados a partir de bases ou ácidos não tóxicos farmacologicamente aceitáveis. Quando o composto da presente invenção é ácido, seu sal correspondente pode ser convenientemente preparado a partir de bases não tóxicas farmacologicamente aceitáveis, incluindo bases inorgânicas e bases orgânicas. Sais derivados de tais bases inorgânicas incluem sais de alumínio, de amônio, de cálcio, de cobre (cupríco e cuproso), férrico, ferroso, de lítio, de magnésio, de potássio, de sódio, de zinco e semelhantes. Particularmente preferidos são os sais de amônio, de cálcio, de magnésio, de potássio e de sódio. Sais derivados de bases não tóxicas orgânicas farmacologicamente aceitáveis incluem sais de amina primária, secundária e terciária, bem como aminas cíclicas e aminas substituídas tais como aminas substituídas sintetizadas e de ocorrência natural. Outras bases não tóxicas orgânicas farmacologicamente aceitáveis a partir das quais sais podem ser formados incluem arginina, betaína, cafeína, colina, N'N'-dibenziletlenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glicosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina e semelhantes.

Quando o composto da presente invenção é básico, seu sal correspondente pode ser convenientemente preparado a partir de ácidos não tóxicos farmacologicamente aceitáveis incluindo ácidos orgânicos e inorgânicos. Tais ácidos incluem, por exemplo, ácido acético, benzenossulfônico, benzóico, canforsulfônico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, glucônico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanossulfônico, mícico, nítrico, pamóico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenossulfônico e semelhantes. Particularmente preferidos são ácidos cítrico, bromídrico, clorídrico, maléico, fosfórico, sulfúrico e tartárico.

Uma vez que os compostos da fórmula (I) destinam-se ao uso farmacêutico eles são de preferência providos em forma substancialmente

pura, por exemplo, pelo menos 60% puro, mais adequadamente pelo menos 75% puro especialmente pelo menos 98% puro (% são em uma base de peso para peso).

As composições farmacêuticas da presente invenção compreendem um composto representado pela fórmula (I) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável como um ingrediente ativo, um veículo farmaceuticamente aceitável e opcionalmente outros auxiliares ou ingredientes terapêuticos. As composições incluem aquelas adequadas para a administração oral, retal, tópica, e parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, e intravenosa), embora a via mais adequada em qualquer dado caso dependerá do hospedeiro particular, e da natureza e severidade das condições às quais o ingrediente ativo está sendo administrado. As composições são de preferência adequadas para a administração oral. As composições farmacêuticas podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica farmacêutica.

Na prática, os compostos da fórmula (I), ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem ser combinados como o ingrediente ativo em mistura íntima com um veículo farmacêutico de acordo com as técnicas de combinação farmacêuticas convencionais. O veículo pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para a administração, por exemplo, oral ou parenteral (incluindo intravenosa). Assim, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser apresentadas como unidades discretas adequadas para a administração oral tais como cápsulas, sachês ou comprimidos cada um contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo. Além disso, as composições podem ser apresentadas como um pó, como grânulos, como uma solução, como uma suspensão em um líquido aquoso, como um líquido não aquoso, como emulsão de óleo em água, ou como uma emulsão de água em óleo. Além das formas de dosagem comuns indicadas acima, os compostos da fórmula (I), ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem também ser administrados por meios de liberação controlada e/ ou dispositivos de fornecimento. As

composições podem ser preparadas por qualquer um dos métodos farmacêuticos. Em geral, tais métodos incluem uma etapa de ligação por ponte em associação com o ingrediente ativo com o veículo que constitui um ou mais ingredientes necessários. Em geral, as composições são preparadas por
5 mistura uniforme e íntima do ingrediente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos. O produto pode então ser convenientemente modelado para dar a apresentação desejada.

Assim, as composições farmacêuticas desta invenção podem incluir um veículo farmacêuticamente aceitável e um composto da fórmula (I)
10 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável. Os compostos da fórmula (I), ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, podem também ser incluídos em composições farmacêuticas em combinação com um ou mais compostos terapeuticamente ativos.

O veículo farmacêutico empregado pode ser, por exemplo, um
15 sólido, um líquido ou um gás. Exemplos de veículos sólidos incluem lactose, terra alba, sacarose, talco, gelatina, ágar, pectina, acácia, estearato de magnésio, e ácido esteárico. Exemplos de veículos líquidos são xarope de açúcar, óleo de amendoim, óleo de oliva, e água. Exemplos de veículos gasosos incluem dióxido carbono e nitrogênio.

Na preparação das composições para forma de dosagem oral,
20 qualquer meios farmacêuticos convenientes podem ser empregados. Por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois, agentes flavorizantes, conservantes, agentes de coloração, e semelhantes podem ser usados para formar preparações líquidas orais tais como suspensões, elixires e soluções; enquanto
25 veículos tais como amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, agentes de desintegração, e semelhantes podem ser usados para formar preparações sólidas orais tais como pós, cápsulas e comprimidos. Por causa de sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas são as unidades de dosagem oral preferidas
30 desse modo veículos farmacêuticos sólidos são empregados. Opcionalmente, comprimidos podem ser revestidos por técnicas não aquosas ou aquosas padrão.

Um comprimido contendo a composição desta invenção pode ser preparado por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais auxiliares e ingredientes acessórios. Comprimidos comprimidos podem ser preparados por compressão, em uma máquina adequada, o ingrediente

5 ativo em uma forma de escoamento livre tais como pó ou grânulos, opcionalmente misturado com um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, agente tensoativo ou de dispersão. Comprimidos modelados podem ser produzidos por moldagem em uma máquina adequada, uma mistura de composto em pó umedecida com um diluente líquido inerte. Cada comprimido de preferência

10 contém de cerca de 0,05 mg a cerca de 5 g do ingrediente ativo e cada sachê ou cápsula de preferência contém de cerca de 0,05 mg a cerca de 5 g do ingrediente ativo.

Por exemplo, uma formulação destinada à administração oral a seres humanos pode conter de cerca de 0,5 mg a cerca de 5 g do agente

15 ativo, combinado com uma quantidade de material de veículo conveniente e apropriada, que pode variar de cerca de 5 a cerca de 95% da composição total. Formas de dosagem unitária em geral conterà de cerca de 1 mg a cerca de 2 g do ingrediente ativo, tipicamente de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 800 mg, ou 1000 mg.

20 Composições farmacêuticas da presente invenção adequadas para a administração parenteral podem ser preparadas como soluções ou suspensões dos compostos ativos em água. Um tensoativo adequado pode ser incluído tal como, por exemplo, hidroxipropilcelulose. Dispersões podem também ser preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos, e suas mistu-

25 ras em óleos. Além disso, um conservante pode ser incluído para prevenir o crescimento nocivo de microorganismos.

Composições farmacêuticas da presente invenção adequadas para uso injetável incluem soluções ou dispersões aquosas estéreis. Além do mais, as composições podem estar na forma de pós estéreis para prepa-

30 ração extemporânea de tais soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Em todos os casos, a forma injetável final deve ser estéril e deve ser eficazmente fluida para facilidade de seringabilidade. As composições farmacêuticas

devem ser estáveis sob as condições do fabricante e armazenagem; assim, de preferência deve ser preservada contra a ação de contaminação de microorganismos tais como bactérias e fungos. O veículo pode ser um meio de dispersão ou solvente contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido), óleos vegetais, e suas misturas adequadas.

Composições farmacêuticas da presente invenção podem estar em uma forma adequada para o uso tópico tais como, por exemplo, um aerossol, um creme, uma pomada, uma loção, pó de polvilhamento, ou semelhantes. Além disso, as composições podem estar em uma forma adequada para o uso em dispositivos transdérmicos. Estas formulações podem ser preparadas, utilizando-se um composto da fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, via métodos de processamento convencionais. Como um exemplo, um creme ou uma pomada é preparado por administração de material hidrofílico e água, juntamente cerca de 5% em peso a cerca de 10% em peso do composto, para produzir um creme ou uma pomada tendo uma consistência desejada.

Composições farmacêuticas desta invenção podem estar em uma forma adequada para administração retal em que o veículo é um sólido. É preferível que a mistura forme supositórios de dose unitária. Veículos adequados incluem manteiga de cacau e outros materiais comumente usados na técnica. Os supositórios podem ser convenientemente formados por primeiramente misturar a composição com o(s) veículo(s) amolecido(s) ou fundido(s) seguido por resfriamento e modelagem em moldes.

Além dos ingredientes de veículo acima mencionados, as formulações farmacêuticas descritas acima podem incluir um ou mais ingredientes de veículo, apropriados tais como diluentes, tampões, agentes flavorizantes, aglutinantes, agentes tensoativos, lubrificantes, conservantes (incluindo antioxidantes) e semelhantes. Além do mais, outros auxiliares podem ser incluídos para tornar a formulação isotônica com o sangue o receptor pretendido. Composições contendo um composto da fórmula (I), ou seu sal farmacêuticamente aceitável, podem também ser preparados em forma concentrada

líquida ou em pó.

Em geral, níveis de dosagem na ordem de 0,01 mg/kg a cerca de 150 mg/kg de peso de corpo por dia são úteis no tratamento das condições acima mencionadas, ou alternativamente cerca de 0,5 mg a cerca de 7 g por paciente por dia. Por exemplo, diabetes e hiperglicemia podem ser eficazmente tratadas pela administração de desde cerca de 0,01 a 50 mg do composto por quilograma de peso de corpo por dia, ou alternativamente cerca de 0,5 mg a cerca de 3,5 mg por paciente por dia. Similarmente, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertensão, aterosclerose ou isquemia de tecido, por exemplo, isquemia micorcárdica pode ser eficazmente tratada pela administração de desde cerca de 0,01 a 50 mg do composto por quilograma de peso de corpo por dia ou alternativamente cerca de 0,5 mg a cerca de 3,5 g por paciente por dia.

É entendido, no entanto, que o nível de dose específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores, incluindo da idade, do peso de corpo, da saúde geral, do sexo, da dieta, do tempo de administração, da via de administração, da taxa de excreção, da combinação de drogas e da severidade da doença particular que suporta terapia.

Os compostos da fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem ser usados no tratamento de doenças ou condições em que glicogênio fosforilase desempenha um papel.

Assim a invenção também provê um método para o tratamento de uma doença ou condição em que glicogênio fosforilase desempenha um papel compreendendo uma etapa de administração a um indivíduo que necessita de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Doenças ou condições em que glicogênio fosforilase desempenha um papel incluem diabetes (incluindo Tipo I e Tipo II, tolerância à glicose diminuída, resistência à insulina, e complicações diabéticas tais como neuropatia, nefropatia, retinopatia e cataratas), hiperglicemia, hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertensão, aterosclerose, isquemia de tecido, por exemplo, isquemia micorcárdica.

A invenção também provê um método para o tratamento de hiperglicemia ou diabetes compreendendo uma etapa de administração a um indivíduo que necessita de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

5 A invenção também provê um método para a prevenção de diabetes em um ser humano que demonstra hiperglicemia pré-diabética ou tolerância à glicose diminuída compreendendo uma etapa de administração a um indivíduo que necessita de uma quantidade profilática eficaz de um composto da fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

10 A invenção também provê um método para o tratamento de hipercolesterolemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertensão, aterosclerose ou isquemia de tecido compreendendo uma etapa de administração a um paciente que necessita de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

15 A invenção também provê um método de cardioproteção, por exemplo, após lesão por reperfusão, compreendendo uma etapa de administração a um indivíduo que necessita de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

20 A invenção também provê o uso de um composto da fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, no tratamento de uma condição como definida acima.

A invenção também provê o uso de um composto da fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição como definida acima.

25 Nos métodos da invenção o termo "tratamento" inclui tanto tratamento terapêutico quanto profilático.

30 Os compostos da fórmula (I), ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem ser administrados sozinhos ou em combinação com um ou mais outros compostos terapeuticamente ativos. Os outros compostos terapeuticamente ativos podem ser para o tratamento da mesma doença ou condição como os compostos da fórmula (I) ou uma doença ou condição diferente. Os compostos terapeuticamente ativos podem ser administrados

simultaneamente, seqüencialmente ou separadamente.

Os compostos da fórmula (I) podem ser administrados com outros compostos ativos para o tratamento de diabetes, por exemplo, insulina e análogos de insulina, sulfonil uréias e análogos, biguanidas, alfa2 agonistas, 5 inibidores de oxidação de ácido graxo, inibidores de alfa-glicosidase, beta-agonistas, inibidores de fosfodiesterase, agentes inibidores de lipídio, agentes antiobesidade, antagonistas de amilina, inibidores de lipoxigenase, análogos de somostatina, ativadores de glicocinase, antagonistas de glucagon, agonistas de sinalização de insulina, inibidores de PTPIB, inibidores de gli-
10 coneogênese, agentes antilipolíticos, inibidores de GSK, agonistas de receptor de galanina, agentes anoréticos, agonistas de receptor de CCK, leptina, antagonistas de CRF ou proteínas de ligação de CRF.

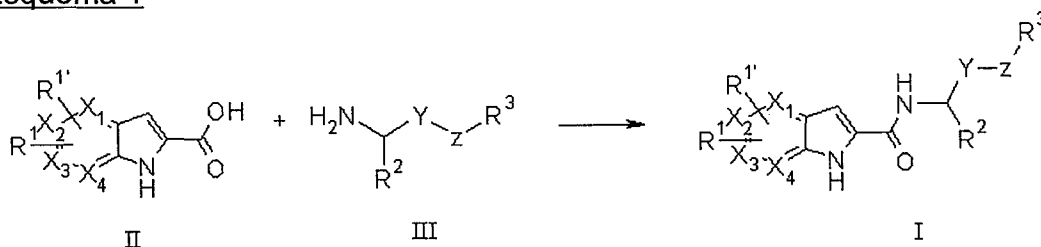
Os compostos da fórmula (I) podem também ser administrados em combinação com compostos tiromiméticos, inibidores de aldose redutase, 15 antagonistas de receptor de glicocorticóide, inibidores de NHE-1 ou inibidores de desidrogenase de sorbitol.

Os compostos da fórmula (I) podem exibir propriedades vantajosas em comparação com inibidores de glicogênio fosforilase conhecidos, por exemplo, os compostos podem exibir solubilidade aperfeiçoada assim aperfe-
20 feiçoando propriedades de absorção e biodisponibilidade. Além do mais os compostos da fórmula (I) podem exibir outras propriedades vantajosas tal como inibição reduzida de enzimas de citocromo P450, significando que eles são menos prováveis de causar interações de droga-droga adversas do que os inibidores de glicogênio fosforilase.

25 Todas as publicações, incluindo, mas não limitadas a, patentes e pedidos de patentes citados neste relatório, são aqui incorporados por referência como se cada publicação individual fosse especificamente e individualmente indicada ser incorporada por referência aqui como totalmente indicada.

30 De acordo com esta invenção, os compostos da fórmula (I) podem ser preparados como delineados no Esquema 1 abaixo em que R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Y e Z são como definidos acima para a fórmula (I):

Esquema 1

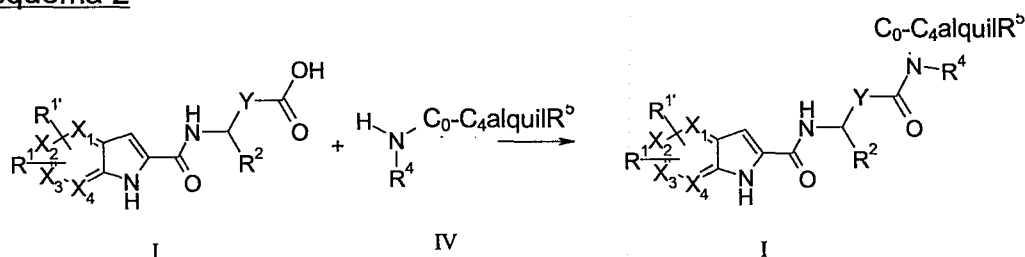


De acordo com o Esquema 1, os compostos da fórmula (I) podem ser preparados por acoplamento do ácido pirrolopiridina-2-carboxílico apropriado da fórmula (II), ou um seu derivado protegido ou ativado, com a amina apropriada da fórmula (III). Compostos da fórmula (II) podem ser obtidos pela síntese descrita no Esquemas 3 e 5 abaixo. Compostos da fórmula (III) estão em geral comercialmente disponíveis ou podem ser obtidos pela síntese descrita no Esquemas 8 e 9 abaixo.

Tipicamente, o composto da fórmula (II), ou um seu derivado protegido ou ativado, é combinado com um composto da fórmula (III) na presença de um agente de acoplamento adequado. Exemplos de reagentes de acoplamento adequados são cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol (EDCI/HOBt), 1,1-carbonildiimidazol (CDI), dicitclohexilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol (DCC/HOBt), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (R. Knorr e outros, Tetrahedron Lett., 1989, 30, 1927-1930) e carbodiimida-1-hidroxibenzotriazol suportado por polímero (para procedimentos representativos, ver, por exemplo, Argonaut Technical Note 501 disponível da Argonaut Technologies, Inc., Foster City, California). Os acoplamentos são realizado em um solvente inerte, de preferência um solvente aprótico a uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 45°C por cerca de 1 a 72h na presença de uma base de amina terciária tal como diisopropiletilamina (DIPEA) ou trietilamina. Solventes exemplares incluem acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, N,N-dimetilformamida (DMF) ou suas misturas. Uso destes agentes de acoplamento e seleção apropriada de solventes e temperaturas são conhecidos por aqueles versados na técnica ou podem prontamente ser determinados a partir da literatura. Essas e outras condições exemplares úteis para o acoplamento de ácidos carboxílico são descritos na Houben- Weyl, Vol XV,

parte II, E. Wunsch, Ed., G. Tieme Verlag, 1974, Stuttgart, e M. Bodansky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin, 1984 e The Peptides, Analysis, Synthesis and Biology (Ed., E. Gross e J. Meienhofer), Vols 1-5, Academic Press NY 1979-1983.

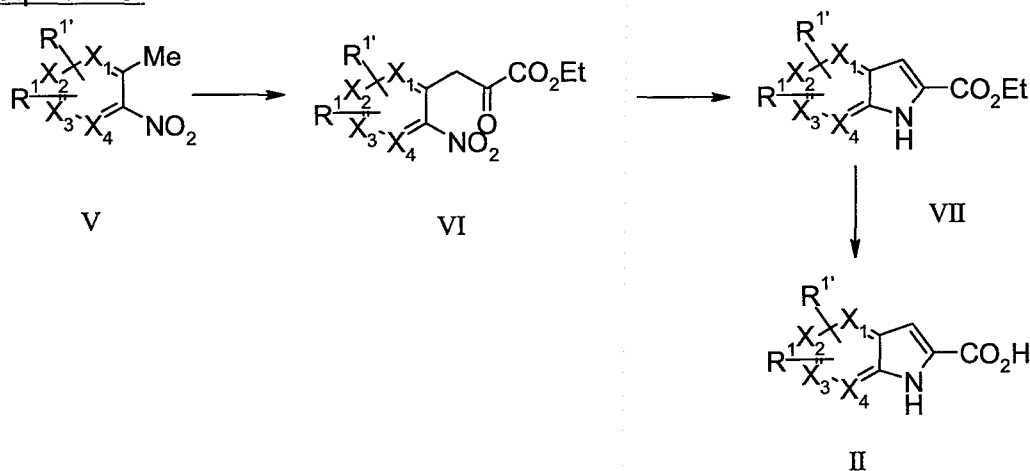
5 Esquema 2



Em um segundo processo, os compostos da fórmula (I) (em que Z é C=O e R^3 é $-NR^4(-C_0-C_4\text{alquil}R^5)$) podem ser preparados de acordo com o Esquema 2 por acoplamento o ácido carboxílico apropriado da fórmula (I), ou um seu derivado protegido ou ativado, (em que Z está ausente e R^3 é $-CO_2H$) com a amina apropriada da fórmula (IV). Exemplos de agentes de acoplamento e condições apropriados são descritos acima. Compostos da fórmula (IV) estão comercialmente disponíveis ou são prontamente preparados por técnicas conhecidas.

Compostos da Fórmula (II) podem ser preparados como ilustrados no Esquema 3.

Esquema 3:

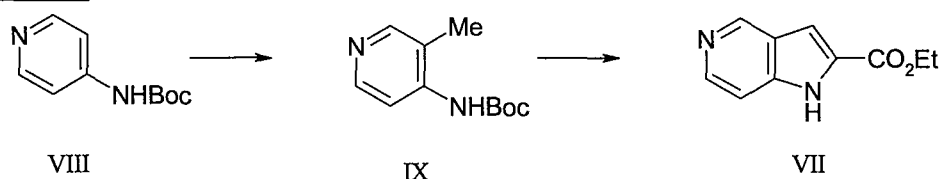


Compostos da Fórmula (VI) podem ser preparados por condensação de compostos de orto metil nitro da Fórmula (V) com um éster de oxalato em um solvente tal como éter de dietila na presença de uma base tal

como etóxido de potássio ou DBU. Compostos da fórmula (VII) são preparados a partir de compostos da fórmula (VI) sob condições de redução, tal como pó de ferro e cloreto de amônio, ou por hidrogenação em etanol usando-se catálise de paládio. Compostos da Fórmula (VII) sofrem hidrólise de éster usando-se álcali aquoso para dar ácidos pirrolopiridina-2-carboxílicos da Fórmula (II). Outra informação sobre a conversão dos compostos da Fórmula (V) em compostos da Fórmula (II) são descritas na literatura (Kennack, e outros, J. Chem. Soc., 1921, 119, 1602; Cannon e outros, J. Med. Chem 1981, 24, 238; Julian e outros, em Heterocyclic Compounds, Vol 3 (Wiley, New York, NY, 1962, R.C. Elderfield, Ed.) p 18.

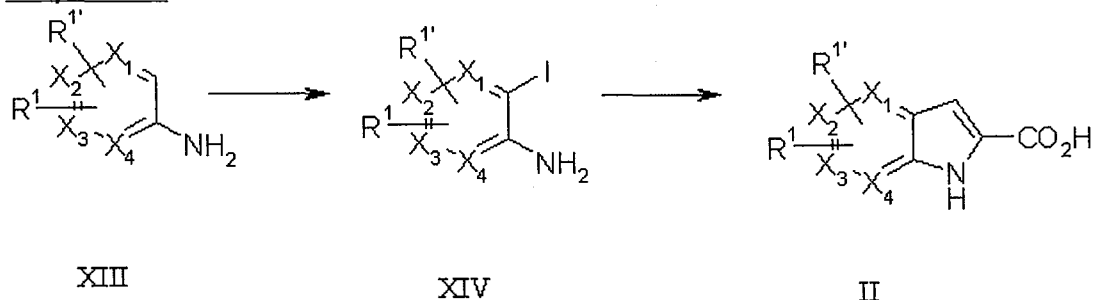
Alternativamente, o composto da Fórmula (VII) em que X_2 é nitrogênio pode ser preparado como ilustrado no Esquema 4.

Esquema 4

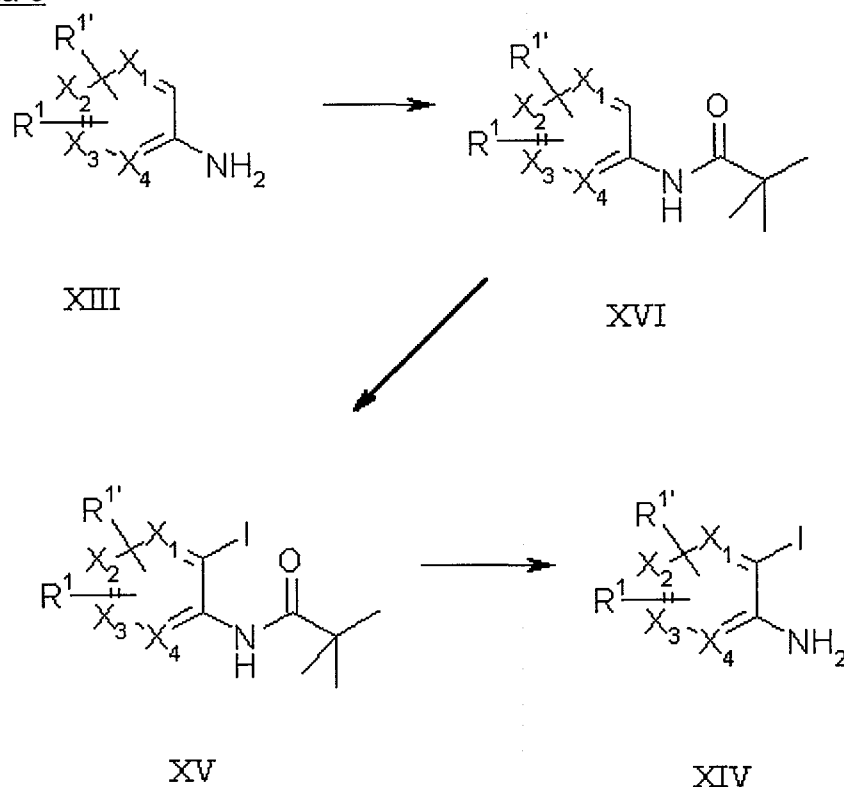


Desprotonação dos compostos da fórmula (VIII) com um organolítio tal como n-butilítio em um solvente adequado tal como THF, seguido por resfriamento brusco com iodeto de metila dá os compostos da Fórmula (IX). Tais compostos podem sofrer ulteriormente desprotonação com terc-butilítio, em um solvente adequado tal como THF, seguido por resfriamento brusco com oxalato de dietila e subsequente aquecimento do intermediário sob refluxo em ácido clorídrico, para dar compostos da Fórmula (VII).

Compostos da Fórmula (II) podem também ser preparados de acordo com o Esquema 5 por acoplamento de Heck de um orto-iodo aminopiridina (XIV) seguido por ciclização a uma temperatura dentre 100 a 150°C na presença de catalisador tal como acetato de paládio e uma base tal como DABCO em um solvente tal como DMF (Ver Chen e outros, J. Org. Chem, 1997, 62, 2676). As orto-iodo aminopiridinas (XIV) podem produzir por iodação direta da aminopiridina apropriada (XIII) usando-se iodo na presença de sulfato de prata em um solvente tal como etanol à temperatura ambiente (ver Sy, W., Synth, Commun., 1992, 22, 3215).

Esquema 5

- Alternativamente compostos da Fórmula (XIV) podem ser preparados de acordo com o Esquema 6 por desproteção de compostos de N-pivaloíla (XV) por aquecimento sob refluxo usando-se ácido clorídrico. Os compostos de N-pivaloíla (XV) estão por sua vez produzidos por desprotonação dos compostos da fórmula (XVI) com um organolítio tal como terc-butillítio em um solvente adequado tal como THF, seguido por resfriamento brusco com iodo a uma baixa temperatura. Compostos da Fórmula (XVI) podem ser produzidos por proteção de aminopiridinas comercialmente disponíveis (XIII) com cloreto de trimetilacetila e uma base tal como trietilamina em um solvente tal como diclorometano.

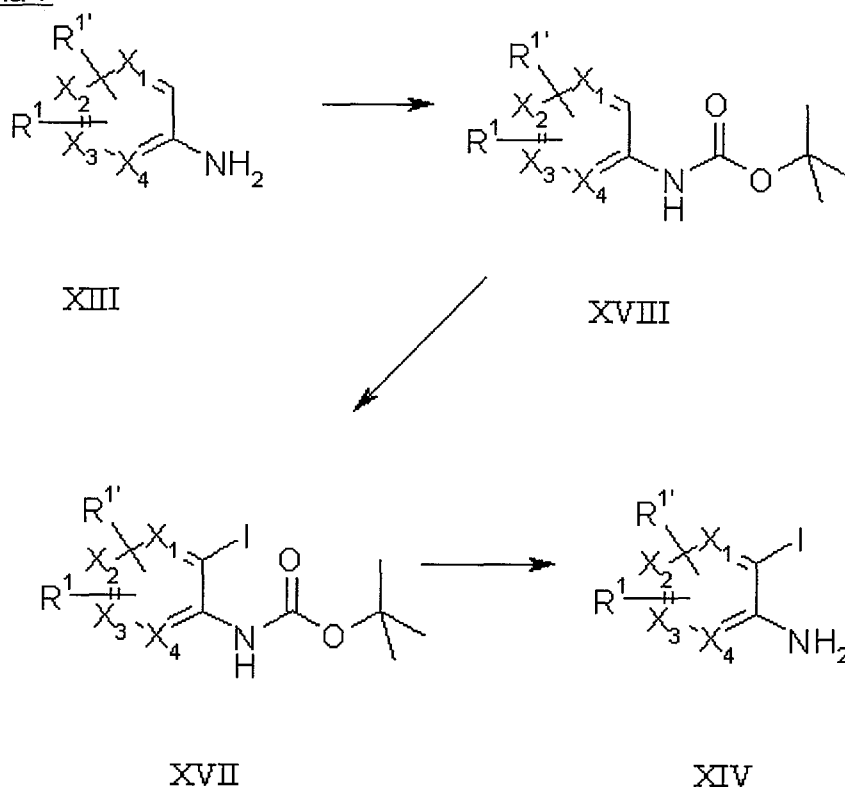
Esquema 6

Alternativamente compostos da fórmula (XIV) podem ser prepa-

rados de acordo com o Esquema 7 por desproteção de compostos protegidos por N-BOC (XVII) usando-se um ácido tal como ácido trifluoroacético em um solvente tal como diclorometano à temperatura ambiente.

- Os compostos de N-BOC (XVII) são por sua vez produzidos por desprotonação dos compostos da fórmula (XVIII) com um organolítio tal como terc-butillítio na presença de N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina (TMEDA) em um solvente adequado tal como éter a temperaturas em volta de -70°C seguido pela adição de iodo a temperaturas em volta de -10°C. As N-BOC aminopiridinas (XVIII) são rotineiramente produzidas a partir de aminopiridinas comercialmente disponíveis (XIII) usando-se di-terc-butildicarbonato por aquecimento em um solvente tal como 1,4-dioxano.

Esquema 7



- Derivados protegidos ou ativados dos compostos da fórmula (II) podem ser preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica.

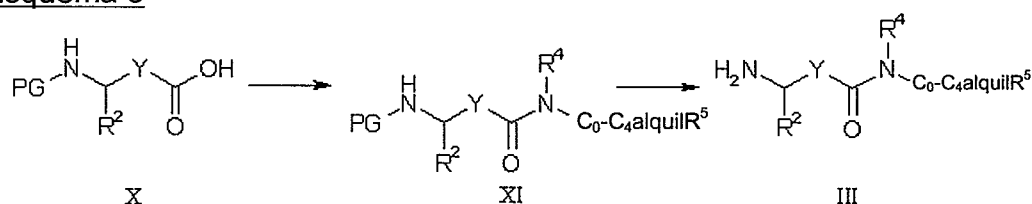
Compostos da fórmula (III) podem ser preparados como ilustrado no Esquema 8.

Compostos da fórmula (X) estão em geral comercialmente dis-

poníveis ou são prontamente preparados por técnicas conhecidas. PG representa um grupo de proteção tal como, por exemplo, terc-butiloxicarbonila (Boc). Compostos da Fórmula (XI) são produzidos a partir de ácidos carboxílicos da fórmula (X) usando-se condições de acoplamento padrão como descrito acima para o Esquema 1.

Compostos da fórmula (III) podem ser preparados como ilustrado no Esquema 8.

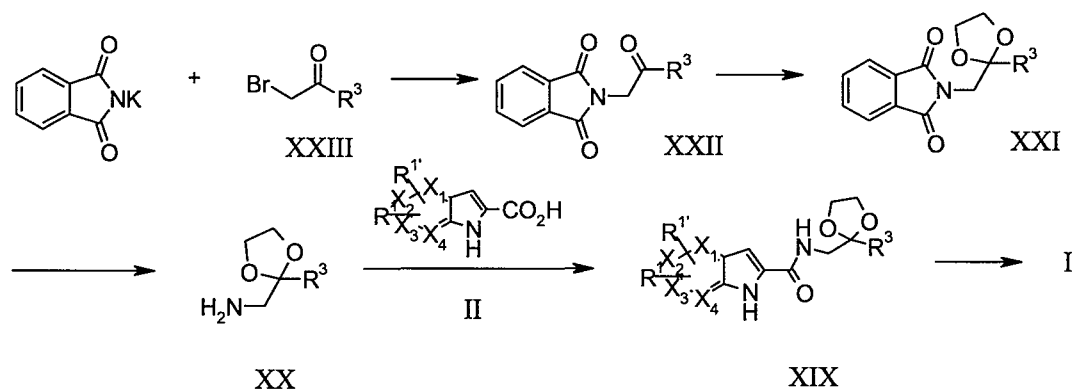
Esquema 8



Compostos da fórmula (III) podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula (XI) por remoção do grupo de proteção, onde PG = Boc, sob condições ácidas usando-se, por exemplo, ácido trifluoroacético em diclorometano a temperaturas por volta de 25°C.

Compostos da Fórmula (III) em que R² é H, Y é C₀ alquila, Z é -C(O)- e R³ é -C₀ alquilarila ou -C₀ alquiletarila podem ser preparadas de acordo com o Esquema 9.

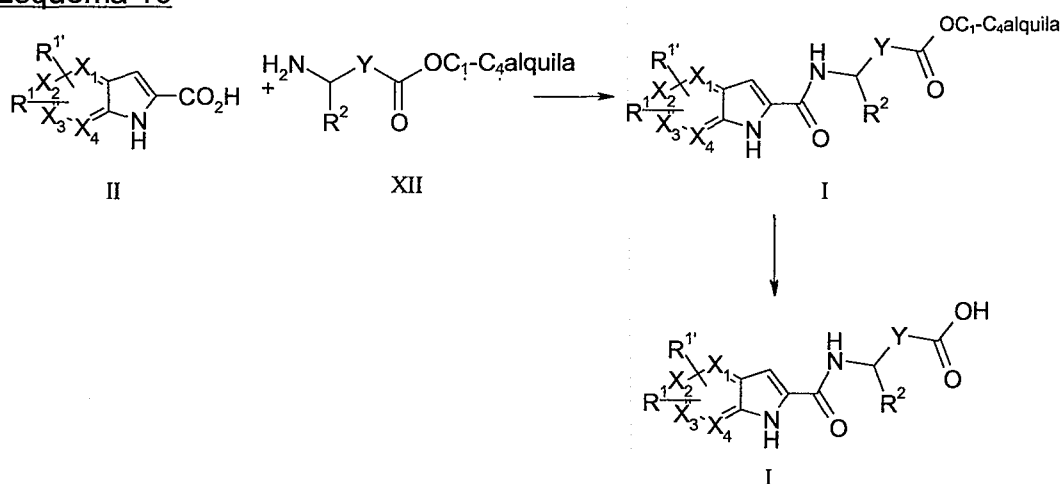
Esquema 9



Compostos da Fórmula (XXIII) são reagidos com ftalamida de potássio em um solvente tal como DMF para dar compostos da Fórmula (XXII) que podem então ser reagidos com etileno glicol na presença de uma quantidade catalítica de ácido tal como ácido p-tolueno sulfônico em um solvente tal como tolueno enquanto se removendo água para dar compostos da

Fórmula (XXI). O grupo de proteção de ftalamida pode então ser removido usando-se hidrato de hidrazina por aquecimento com uma solução pura ou por aquecimento em um solvente tal como etanol para dar compostos da Fórmula (XX). Estas aminas são então acopladas com compostos da Fórmula (II) sob condições de acoplamento padrão como descrito no Esquema 1, e então o grupo cetil é removido na presença de ácido tal como ácido clorídrico em um solvente tal como acetona à temperatura de refluxo para dar os compostos da Fórmula (I).

Esquema 10



Compostos da Fórmula (I) (em que Z é C=O e R³ é C₁₋₄ alcóxi) podem ser preparados como ilustrado no Esquema 10 por combinação dos compostos da Fórmula (II) e compostos da Fórmula (XII) sob condições de acoplamento padrão como descrito para o Esquema 1. Compostos da fórmula (XII) estão em geral comercialmente disponíveis ou são prontamente preparados por técnicas conhecidas.

Compostos da fórmula (I) (em que Z está ausente e R³ é -CO₂H) podem ser preparados por hidrólise de éster dos compostos da fórmula (I) (onde Z é C=O e R³ é um grupo C₁₋₄ alcóxi) usando-se álcali aquoso tipicamente a uma temperatura por volta de 25°C por 30 min a 20 h.

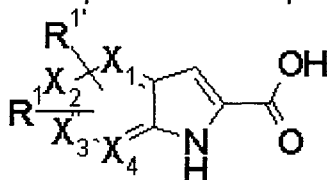
Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados individualmente como bibliotecas de compostos compreendendo pelo menos 2, por exemplo, de 5 a 1.000 compostos e mais de preferência de 10 a 100 compostos da fórmula (I). Bibliotecas de compostos podem ser preparadas por

uma abordagem de "separação e misturação " combinatória ou por síntese paralela múltipla usando-se ou química de fase sólida ou solução, usando-se os procedimentos conhecidos por aqueles versados na técnica.

5 Durante a síntese dos compostos da fórmula (I), grupos funcionais instáveis nos compostos intermediários, por exemplo, grupos hidróxi, carbóxi e amino, podem ser protegidos. Os compostos da fórmula (II) podem ser protegidos na posição 1, por exemplo, com grupo arilmetila, acila, alcoxi-carbonila, sulfonila ou silila. Os grupos de proteção podem ser removidos em qualquer estágio na síntese dos compostos da fórmula (I) ou podem estar
10 presentes no composto final da fórmula (I). Uma discussão compreensiva dos meios em que vários grupos funcionais instáveis podem ser protegidos e métodos para a clivagem dos derivados protegidos resultantes é dada em, por exemplo, Groups in Organic Chemistry, T.W. Greene e P.G.M. Wuts, (1991) Wiley-Interscience, New York, 2a ed.

15 Quaisquer novos intermediários como definidos acima estão também incluídos dentro do escopo da invenção.

A invenção também provê um composto da fórmula (IIA):



IIA

ou um éster de C₁₋₄ alquila ou seu derivado protegido, em que:

um de X₁, X₂, X₃ e X₄ devem ser N e outros devem ser C;

20 R¹ e R^{1'} são cada um independentemente, halogênio, hidroxila, ciano, C₀₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, etenila, ou etinila ou ausente; com a condição de que quando X₁, X₃ ou X₄ é N, então R¹ e R^{1'} não sejam ambos hidrogênio.

Compostos preferidos da fórmula (IIA) incluem aqueles onde X₃
25 é N.

De preferência um de R¹ e R^{1'} é hidrogênio e o outro é halo ou ciano, em particular, quando X₁, X₃ ou X₄ é N, 5-halo, por exemplo, 5-cloro,

ou 5-ciano.

Compostos específicos da fórmula (IIA) incluem:

ácido 5-cloro-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico; ácido 5-bromo-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico;

5 ácido 5-ciano-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico; ácido 5-metóxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico; ácido 1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico;

ácido 6-cloro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico;

ácido 6-ciano-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico;

10 ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico;

ácido 5-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico;

ácido 5-etinil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico;

ácido 5-ciano-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico;

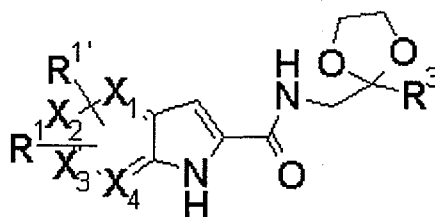
ácido 5-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico;

15 ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico;

ácido 6-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico; e

ácido 6-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico.

A invenção também provê um composto da fórmula (XIX):



XIX

em que R¹, R¹', X₁, X₂, X₃, e X₄ são como definidos acima para a fórmula (I) e

20 R³ é -C₀ alquilarila ou -C₀ alquilhetarila.

A invenção também provê o novo composto 4(S)-(4-fluorobenzil)oxazolidina-2,5-diona, que pode ser preparado como descrito na seção Experimental abaixo.

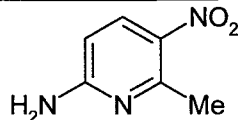
EXPERIMENTAL

25 Materiais & métodos

Cromatografia de coluna foi realizada sobre SiO₂ (40-63 mesh).

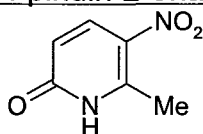
Dados de LCMS foram obtidos usando-se uma coluna de C₁₈ de 3,5 μ Waters Symmetry (2,1 x 30,0 mm, taxa de fluxo = 0,8 ml/min) eluindo-se com uma solução de -MeCN (5% de MeCN em H₂O) contendo 0,1% de HCO₂H durante 6 min e detecção de UV a 220 nm. Informação de gradiente: 0,0-1,2 min: 100% (5% de MeCN em H₂O); 1,2-3,8 min: inclinado até 10% (5% de MeCN em H₂O) -90% de MeCN; 3,8-4,4 min: manter em 10% (5% de MeCN em H₂O)-90% de MeCN; 4,4-5,5 min: inclinado até 100% de MeCN; 5,5-6,0 min: retornar para 100% (5% de MeCN em H₂O). Os espectros de massa foram obtidos empregando fonte de ionização de eletrospray no modo de íon positivo (ES⁺). Espectros de RMN foram adquiridos a 27°C sobre um espectrômetro Varian Mercury 400 que opera a 400 MHz ou sobre um espectrômetro Bruker AMX2 500 que opera a 500 MHz. Purificação direta de massa foi realizada sobre uma Plataforma LC de Micromassa com voltagem de cone de voltagem 30v, empregando uma fonte de ionização de eletrospray no modo de íon positivo (ES⁺), Detector de Conjunto de Fotoiodo Waters 996 (210-390 nm), Xterra Prep MS, C18, colunas 19x50 mm de 5 μ , e uma Fase móvel de MeCN+ 0,1% de Ácido Fórmico/H₂O+5% de MeCN+0,1% de Ácido Fórmico.

Abreviações e acrossemias: BOC: terc-butiloxicarbonila; DABCO: biciclo(2,2,2)-1,4-diazaoctano; DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM: Diclorometano; DIPEA: N,N-Diisopropiletilamina; DMAP: 4-(N,N-dimetilamino)piridina; DMF: N,N-Dimetilformamida; DMSO: Dimetilsulfóxido; DMTMM: hidrato de cloreto de 4-(4,6-dimetóxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolínio; EDCI: cloridrato de 1-(3-Dimetilanlinopropil)-3-etilcarbodiimida; GP: Glicogênio fosforilase; HATU: hexafluorofosfato de O-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio; HOBt: 1-Hidroxibenzotriazol; MDP: Purificação dirigida por massa; MgSO₄: Sulfato de magnésio; PS: Polímero suportado; TR: temperatura ambiente; TR: Tempo de retenção; THF: Tetrahidrofurano, TBTU: tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)N,N,N,N'-tetrametilurônio.

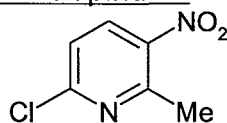
Preparação 1 : 6-Metil-5-nitropiridin-2-ilamina

O composto do título foi preparado de acordo com o método de Parker e Shive (J. Am. Chem. Soc., 1947, 69, 63) como um pó marrom. δ_H (d_6 DMSO): 2,6 (3H, s), 6,37 (1H, d, 9,13 Hz), 7,31 (2H, s), 8,08 (1H, d, 9,13

5 Hz); m/z (ES^+) = 154,06 $[M + H]^+$; TR = 0,57 mm.

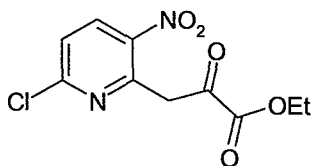
Preparação 2: 6-metil-5-nitro-1H-piridin-2-ona

O composto do título foi preparado de acordo com o método de Baumgarten e Su (J. am. Chem. Soc, 1952, 74, 3828) com um pó marrom. δ_H (d_6 DMSO): 2,62 (3H, s), 6,28 (1H, d, 9,94 Hz), 8,10 (1H, d, 9,94 Hz).

10 Preparação 3: 2-cloro-6-metil-5-nitropiridina

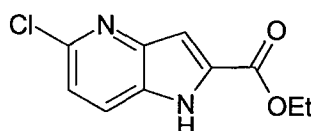
Uma suspensão de 6-metil-5-nitro-1H-piridin-2-ona (Preparação 2, 3,53 g, 22,9 mmoles) oxiclreto fosforoso (20 ml) foi aquecida até 115°C (temperatura de banho de óleo) por 3 h então foi deixada se resfriar para temperatura ambiente. O oxiclreto fosforoso foi removido em vácuo e o resíduo foi despejado para dentro de água gelada (100 ml). A mistura foi bruscamente resfriada por adição de solução de bicarbonato de sódio saturada, então a mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, foram secos ($MgSO_4$), foram filtrados e foram concentrados em vácuo para terminar o composto do título como um sólido marrom. δ_H ($CDCl_3$): 2,86 (3H, s), 7,36 (1H, d, 8,59 Hz), 8,27 (1H, d, 8,32 Hz).

Preparação 4: éster de etila de ácido 3-(2-cloro-5-nitropiridin-6-il)-2-oxopropiônico



A uma solução de etóxido de potássio (134 mg, 1,59 mmol) em éter de dietila (5 ml) e etanol (1 ml) foi adicionado oxalato de dietila (218 μ l, 1,59 mmol) em uma porção e a solução resultante foi agitada por 30 min à temperatura ambiente. 2-cloro-6-metil-5-nitropiridina (Preparação 3, 250 mg, 1,45 mmol) foi adicionada como uma suspensão em éter de dietila (2 ml, anidro) e agitação foi continuada por 17 h à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada sobre um sinterizador, lavando-se com éter de dietila frio. O precipitado coletado foi dissolvido em ácido acético glacial então foi evaporado até a secura em vácuo para dar o composto do título com um pó marrom. δ_H (GDCl₃): 1,40 (3H, t, 7,27 Hz), 4,38 (2H, q, 7,25 Hz), 7,33 (1H, d, 8,59 Hz), 7,37 (1H, s), 8,40 (1H, d, 8,86 Hz).

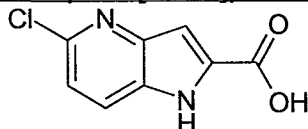
Preparação 5: éster de etila de ácido 5-cloro-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico



A uma solução de éster de etila de ácido 3-(2-cloro-5-nitropiridin-6-il)-2-oxopropiônico (Preparação 4, 1,53 g, 5,6 mmoles) em THF (65 ml) e etanol (30 ml) foi adicionada solução de cloreto de amônio aquosa saturada (30 ml) e a suspensão foi vigorosamente agitada à temperatura ambiente. Pó de ferro (1,95 g, 34,8 mmoles) foi adicionado em porções e a mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h então foi deixada resfriar antes da filtração através de um tampão de celite, e foi lavada através de THF quente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para dar uma suspensão aquosa, que foi filtrada através de um sinterizador, lavando-se com água. O sólido úmido foi lavado com metanol e foi seco. O resíduo foi adsorvido sobre sílica-gel e foi purificada via cromatografia instantânea eluindo-se com acetato de etila/hexano (1:19) para dar o composto do título como um sólido branco.

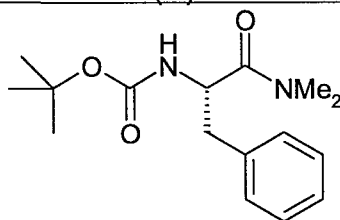
δ_H (CD₃OD): 1,42 (3H, t, 7,03 Hz), 4,42 (2H, q, 7,32 Hz), 7,15 (1H, s), 7,30 (1H, d, 8,79 Hz), 7,89 (1H, d, 8,35 Hz); m/z (ES⁺) = 225,03 [M + H]⁺ TR = 3,32 min.

Preparação 6: ácido 5-cloro-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico



- 5 A uma solução agitada de éster de etila de ácido 5-cloro-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico (Preparação 5, 151 mg, 0,67 mmol) em etanol (10 ml) foi adicionado hidróxido de sódio (0,35 ml, 2 M) e a solução agitada foi aquecida a 70°C por 2 h. A mistura de reação foi então deixada se resfriar para temperatura ambiente e foi deixada repousar por 16 h. O pH foi
- 10 ajustado para 4 por adição de ácido acético glacial, os solventes foram removidos em vácuo para dar um sólido branco, que foi suspenso em diclorometano e foi filtrado através de um sinterizados, lavando-se com diclorometano adicional. A torta de filtração foi lavada com acetato de etila (3 x 30 ml) e foi seca para dar o composto do título como um sólido branco, δ_H (CD₃OD):
- 15 6,97 (1H, s), 7,17 (1H, d, 8,35 Hz), 7,83 (1H, d, 8,35 Hz); m/z (ES⁺) = 197 [M + H]⁺ TR = 2,82 min.

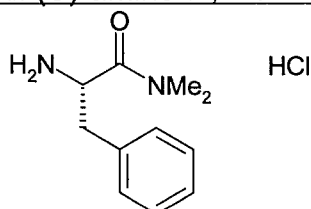
Preparação 7: N-terc-butiloxycarbonil-(S)-fenilamina dimetilamida



- Uma solução de cloridrato de dimetilamina (1,45 g, 17,8 mmoles) em DMF (46 ml) foi resfriada até -10°C e trietilamina (2,7 ml, 19,4 mmoles)
- 20 foi adicionado, NBoc-1-fenilalanina (4,59 g, 17,3 mmoles, Aldrich) e HOBt (3,49 g, 26 mmoles) foram então adicionados e a reação foi agitada por 5 min antes da adição de EDCI (3,33 g, 17,4 mmoles). A mistura de reação foi deixada se agitar por 16 h foi diluída com acetato de etila (400 ml), foi lavada sequencialmente com solução de hidróxido de sódio aquosa (2 M, 2 x 100
- 25 ml), ácido clorídrico (2 N, 2 x 100 ml), salmoura (250 ml) e então foi seca (MgSO₄). Evaporação em vácuo deu o composto do título como um óleo

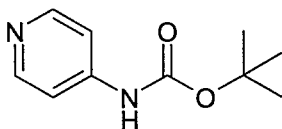
amarelo-pálido. δ_H ($CDCl_3$): 1,41 (9H, s), 2,61, 2,85 (6H, 2s), 2,91-2,99 (2H, m), 4,83 (1H, m), 5,40 (1H, br d), 7,18-7,29 (5H, m).

Preparação 8: cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenilpropionamida



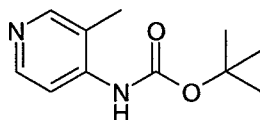
A uma solução de N-terc-butiloxycarbonil-(S)-fenilalanina dimetila-
 5 lamida (Preparação 7, 24,8 g, 84 mmoles) em metanol (50 ml) foi adicionada
 uma solução de ácido clorídrico (4 N, em dioxano, 40 ml) e a mistura foi agi-
 tada à temperatura ambiente por 3 h. A solução resultante foi concentrada
 em vácuo então foi dissolvida em água (300 ml). A solução aquosa foi lava-
 da com acetato de etila (3 x 100 ml) e foi novamente concentrada. Recristali-
 10 zações sucessivas com metanol (200 ml) e uma mistura de metanol e tolue-
 no (1:1, 200 ml) deram o composto do título como cristais incolores. δ_H (D_2O)
 2,75, 2,90 (6H, 2 x s), 3,18 (2H, m), 4,72 (1H, t), 7,28-7,45 (5H, m).

Preparação 9: éster de terc-butila de ácido piridin-4-ilcarbâmico

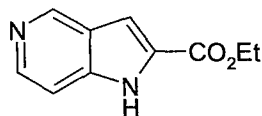


Éster de terc-butila de ácido piridin-4-ilcarbâmico foi preparado
 15 de acordo com o método de Spivey e outros, (J. Org. Chem., 1999, 64,
 9430) para dar o composto do título como um sólido cristalino branco. δ_H
 ($CDCl_3$): 1,52 (9H, s), 7,08 (1H, br s), 7,32 (2H, d), 8,43 (2H, d).

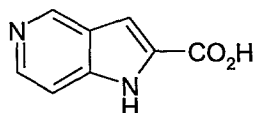
Preparação 10: éster de terc-butila de ácido (3-metilpiridin-4-il)carbâmico



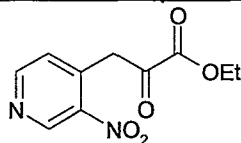
Éster de terc-butila de ácido (3-metilpiridin-4-il)carbâmico foi
 20 preparado de acordo com o método de Hands e outros, (Synthesis, 1996, 7,
 877) para dar o composto do título como um sólido amarelo-pálido. δ_H ($CDCl_3$):
 1,55 (9H, s), 2,22 (3H, s), 6,52 (1H, s), 7,97 (1H, d), 8,27 (1H, s), 8,36
 (1H, d).

Preparação 11: éster de etila de ácido 1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

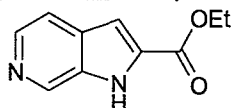
Uma solução de éster de terc-butila de ácido (3-metilpiridin-4-il)carbâmico (Preparação 10, 1,0 g, 4,8 mmoles) em THF anidro (10 ml) foi resfriada até -40°C e terc-butil lítio (5,9 ml, 10,1 mmoles) foi adicionado gota a gota. A temperatura foi mantida a -40°C por 1 h e então uma solução de oxalato de dietila (0,72 ml, 5,3 mmoles) em THF (20 ml) foi adicionada à mistura. A reação foi aquecida até 0°C, foi mantida nesta temperatura por 2 h, foi aquecida para temperatura ambiente e foi agitada por 16 h. Ácido clorídrico (2 N, 40 ml) foi adicionado e a reação foi aquecida sob refluxo por 90 min, foi concentrada em vácuo e foi ajustada para pH 8 com solução de hidrogênio carbonato de hidrogênio de sódio aquosa saturada. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml) e a solução orgânica foi seca (MgSO₄) e foi concentrada em vácuo para dar o composto do título. δ_H (d₆DMSO): 1,33 (3H, t), 4,35 (2H, q), 7,27 (1H, s), 7,38 (1H, d), 8,25 (1H, d), 8,95 (1H, s); m/z (ES⁺) = 191 [M + H]⁺

Preparação 12: ácido 1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

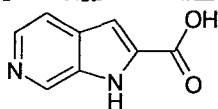
Solução de hidróxido de sódio aquosa (2,4 ml, 2 M, 4,8 mmoles) foi adicionada a uma solução de éster de etila de ácido 1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 11, 0,76 g, 4,0 mmoles) em etanol (40 ml) e a mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h antes de ser resfriada e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em uma quantidade mínima de água, ácido acético glacial (1 ml) foi adicionado e a solução foi resfriada em um refrigerador por 3 dias. O precipitado resultante foi coletado por filtração foi lavado com éter e foi seco em vácuo para dar o composto do título como um sólido de cor creme, δ_H (D₂O): 7,05 (1H, s), 7,63 (1H, d), 8,08 (1H, d), 8,94 (1H, s).

Preparação 13: éster de etila de ácido 3-(3-nitropiridin-4-il)-2-oxopropiônico

A uma solução de etóxido de potássio (3,1 g, 36,2 mmoles) em éter de dietila (70 ml) e etanol (10 ml) sob uma atmosfera de argônio foi adicionado oxalato de dietila (4,9 ml, 36,2 mmoles) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. Uma solução de 4-metil-3-nitropiridina (5,0 g, 36,2 mmoles) em éter de dietila (20 ml) foi adicionado resultando na formação imediata de precipitado vermelho escuro. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 72 h, então foi resfriada até 0°C e foi filtrada. O sólido foi dissolvido em água (500 ml) foi acidificado para pH 4 com ácido acético e o precipitado foi coletado e foi seco para dar o composto do título como um sólido vermelho. δ_H (d_6 DMSO): 1,27 (3H, t), 4,25 (2H, q), 6,74 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,43 (1H, d), 8,98 (1H, s); m/z (ES^+) = 239 [$M + H$] $^+$.

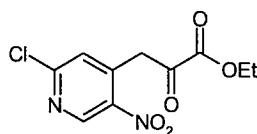
Preparação 14: éster de etila de ácido 1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

A uma solução de éster de etila de ácido 3-(3-nitropiridin-4-il)-2-oxopropiônico (Preparação 13, 500 mg, 2,1 mmoles) em etanol (20 ml) e THF (10 ml) foram adicionados solução de cloreto de amônio saturado (10 ml) e pó de ferro (700 mg, 12,6 mmoles). A reação foi aquecida sob refluxo por 1 h, então foi filtrada através de celite e foi lavada totalmente com acetato de etila quente (3 x 30 ml). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 ml), foram secas ($MgSO_4$) e foram concentradas em vácuo para dar o composto do título como um sólido marrom. δ_H (CD_3OD): 1,44 (3H, t), 4,43 (2H, q), 7,21 (1H, s), 7,69 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,80 (1H, s).

Preparação 15: ácido 1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

A uma solução de éster de etila de ácido 1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 14, 310 mg, 1,6 mmol) em etanol (20 ml) foi adicionada solução de hidróxido de sódio a 2 N (1 ml, 2,0 mmoles) e a mistura de reação foi aquecida sob refluxo por 1,5 h então foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em água (10 ml) e foi acidificado com ácido acético dando um precipitado marrom imediato. O sólido foi filtrado e foi seco para dar o composto do título como um sólido bege. δ_H (D_2O): 7,11 (1H, s), 7,99 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,85 (1H, s); m/z (ES^+) = 163 $[M + H]^+$.

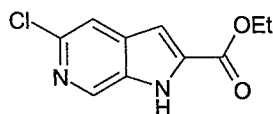
Preparação 16: éster de etila de ácido 3-(2-cloro-5-nitropiridin-4-il)-2-oxopropiônico



Via A: A uma solução de etóxido de potássio (1,46 g, 17,4 mmoles) em éter de dietila (80 ml) e etanol (10 ml) sob uma atmosfera de argônio foi adicionado oxalato de dietila (2,4 ml, 17,4 mmoles) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 0,5 h. Uma solução de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (3,0 g, 17,4 mmoles) em éter de dietila (20 ml) foi adicionada resultando na formação de um precipitado verde-escuro. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 15 h, foi resfriada até 0°C, foi filtrada e foi lavada com éter de dietila frio para dar um sólido verde-escuro. O sólido foi dissolvido em água (200 ml) e foi acidificado para pH 4 com ácido acético para dar um precipitado laranja. O sólido foi coletado por filtração e foi seco para dar o composto do título, m/z (ES^+) = 273 $[M + H]^+$.

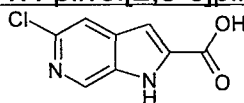
Via B: A uma solução de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (1,0 g, 5,8 mmoles) em oxalato de dietila (4,23 g, 29 mmoles) sob uma atmosfera de argônio foi adicionado 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,95 ml, 6,4 mmoles). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h então foi diluída com éter de metila de t-butila (40 ml), água (30 ml) e ácido acético (1 ml). A camada orgânica foi separada, foi lavada com água, foi seca ($MgSO_4$) e foi evaporada até a secura. O resíduo sólido vermelho úmido resultante foi finalmente seco sob alto vácuo a 40-50°C para dar o composto do título.

Preparação 17: éster de etila de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



Éster de etila de ácido 3-(2-cloro-5-nitropiridin-4-il)-2-oxopropiônico (Preparação 16, 3,0 g, 11,0 mmoles) foi dissolvido em etanol (100 ml) e THF (50 ml). 5
Pó de ferro (3,7 g, 66,0 mmoles) e solução de cloreto de amônio saturada (50 ml) foram adicionados e a mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h. A mistura foi resfriada, foi filtrada através de celite e foi lavada várias vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, foram lavadas com salmoura (100 ml), foram secas (MgSO₄) e foram concentradas em vácuo para dar o composto do título como um sólido marrom. δ_H (CD₃OD): 1,42 (3H, t), 4,44 (2H, q), 7,15 (1H, s), 7,70 (1H, s), 8,59 (1H, s); m/z (ES⁺) = 225 [M + H]⁺.

Preparação 18: ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

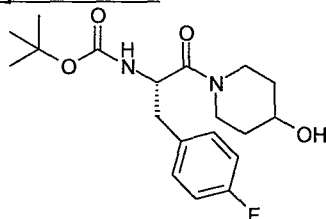


Via A: A uma solução de éster de etila de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 17, 1,78 g, 7,9 mmoles) em etanol (70 ml) foi adicionada solução de hidróxido de sódio (5,2 ml, 2 M, 10,3 mmoles) e a mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h. O solvente foi removido em vácuo e o sólido foi dissolvido em água (150 ml) e foi acidificado para pH 4 com ácido acético para dar o composto do título como um sólido marrom que foi isolado por filtração. δ_H (CD₃OD): 7,23 (1H, s), 7,68 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES⁺) = 197 [M + H]⁺.

Via B: Uma mistura de 6-cloro-4-iodopiridin-3-ilamina (Preparação 106, 0,33 g, 1,30 mmol), ácido pirúvico (0,27 ml, 3,89 mmoles), DABCO (0,44 g, 3,89 mmoles) e acetato de paládio (0,015 g, 0,07 mmol) em DMF seco foi agitada vigorosamente e foi desgaseificada com argônio por 15 min. 25
A mistura de reação foi aquecida até 107⁰C por 5 h. A mistura de reação foi deixada se resfriar para temperatura ambiente e foi agitada por 16 h. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre

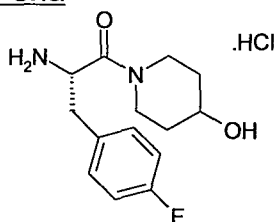
acetato de etila (100 mL) e água (50 ml). As camadas foram separadas e o aquoso foi extraído com acetato de etila (2 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram extraídos com NaOH aquoso (2 M, 3x70 ml). Os extratos aquosos combinados foram acidificados para pH 4 por adição cuidadosa de ácido acético glacial, então foram extraídos com acetato de etila (3x60 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 ml), foram secos (MgSO₄), foram filtrados e foram concentrados em vácuo para dar o composto do título como um sólido marrom. TR = 2,72 min, m/z (ES⁺) = 197 [M + H]⁺.

10 Preparação 19: éster de terc-butila de ácido [1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]carbâmico



A uma solução agitada de Boc-3-(4-fluorofenil)-(S)-alanina (10,0 g, 35,3 mmoles), cloridrato de 4-hidroxipiperidina (5,1 g, 37,1 mmoles) e HOBt (7,2 g, 52,9 mmoles) em DMF (100 ml), foi adicionado DIPEA (12,3 ml, 70,6 mmoles) e depois de 5 min, EDCI (7,4 g, 38,8 mmoles) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre água (150 ml) e acetato de etila (2 x 150 ml). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com solução de hidróxido de sódio (2 M, 50 ml), ácido clorídrico (2 N, 50 ml), foram secas (MgSO₄) e foram concentradas em vácuo. O produto foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo-se com acetato de etila para dar o composto do título como um sólido branco, m/z (ES⁺) = 367 [M + H]⁺; TR = 3,28 min.

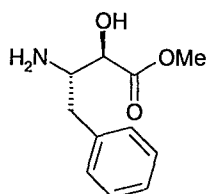
Preparação 20: cloridrato de 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona



Via A: A uma solução de éster de terc-butila de ácido [1(S)-(4-fluorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]carbâmico (Preparação 19, 11,6 g, 31,7 mmoles) em metanol (40 ml) foi adicionado ácido clorídrico em dioxano (24 ml, 4 N, 95,0 mmoles) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 6 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dissolvido em água (100 ml) e foi extraído para dentro de acetato de etila (2 x 50 ml). A fase aquosa foi evaporada até a secura para dar o composto do título como um sólido branco, δ_H (D_2O): 0,52-0,63 (0,5H, m), 1,12-1,23 (0,5H, m), 1,26-1,38 (1H, m), 1,42-1,50 (0,5H, m), 1,59-1,69 (0,5H, m), 1,72-1,82 (1H, m), 2,61-2,71 (0,5H, m), 2,91-3,15 (4H, m), 3,33-3,47 (1H, m), 3,69-3,78 (1H, m), 3,88-3,96 (1H, m), 4,60-4,72 (1H, m), 7,02-7,11 (2H, m), 7,14-7,26 (2H, m).

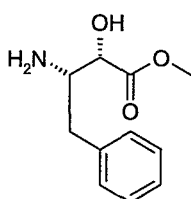
Via B: A uma solução de 4-hidroxipiperidina (40 mg, 0,4 mmol) em THF anidro (3 ml) sob uma atmosfera de argônio foi adicionada uma solução de 4(S)-(4-fluorobenzil)oxazolidina-2,5-diona (Preparação 117, 100 mg, 0,48 mmol) em THF (2 ml) gota a gota durante 15 min. A mistura resultante foi agitada por 40 h à temperatura ambiente antes da remoção do solvente em vácuo. A matéria bruta foi purificada por cromatografia de coluna (SiO_2 , 9:1 diclorometano/metanol) para fornecer um óleo. A amina livre foi dissolvida em metanol (2 ml) e uma solução de HCl a 4 M em dioxano (0,3 ml) foi adicionada e agitação foi continuada por 15 min. O solvente foi removido em vácuo e o material foi dividido entre acetato de etila (5 ml) e água (5 ml). A camada aquosa foi concentrada em vácuo para dar o composto do título. δ_H (CD_3OD): 7,36-7,29 (2H, m), 7,17-7,10 (2H, m), 4,70 (1H, t), 4,09-4,00 (0,5H, m), 3,91-3,74 (1,5H, m), 3,64-3,56 (0,5H, m), 3,43-3,31 (1H, m), 3,26-3,07 (3H, m), 2,89-2,80 (0,5M, m), 1,87-1,69 (1,5H, m), 1,56-1,36 (2H, m), 1,09-0,99(0,5H, m).

Preparação 21: éster de metila de ácido (3S,2R)-3-amino-2-hidróxi-4-fenilbutírico



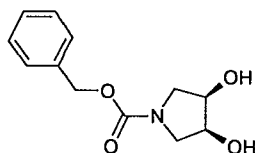
Éster de metila de ácido (3S,2R)-3-amino-2-hidróxi-4-fenilbutírico foi sintetizado de acordo com o método de A. Fässler e outros, (Tetrahedron Lett., 1998, 39, 4925) nas três etapas do N-(terc-butiloxicarbonil)-1--fenilalaninal disponível comercialmente. R_f 0,29 (diclorometano/metanol: 9/1); δ_H (CDCl₃): 2,04 (3H, m), 2,73 (1H, dd), 2,92 (1H, dd), 3,36 (1H, ddd), 3,79 (3H, s), 4,08 (1H, d), 7,22-7,33 (5M, m).

Preparação 21A: éster de metila de ácido (3S,2S)-3-amino-2-hidróxi-4-fenilbutírico



Éster de metila de ácido (3S,2S)-3-amino-2-hidróxi-4-fenilbutírico foi obtido como um produto colateral na Preparação 21, R_f 0,19 (diclorometano/metanol: 9/1); δ_H (CDCl₃): 2,10 (2H, brs), 2,61 (1H, dd), 2,84 (1H, dd), 3,38 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,14 (1H, brs).

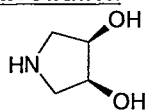
Preparação 22: éster de benzila de ácido cis-3,4-dihidroxipirrolidina-1-carboxílico



Uma solução de benzil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (10,0 g, 49,3 mmoles) em THF (200 ml) foi tratada com solução de tetróxido de ósmio (2,5% em terc-butanol, 5 ml) e N-metilmorfolina (6,90 g, 59,0 mmoles) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente sob argônio por 72 h. Solução de tiosulfato de sódio aquosa (10%, 200 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada por uma outra 1 h e então concentrada em vácuo. A camada aquosa resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 200 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de tiosulfato de sódio aquosa (10%, 300 ml) e ácido clorídrico (1 N, 300 ml). A fração orgânica foi seca (MgSO₄) e foi concentrada em vácuo para dar o composto do título como um sólido esbranquiçado. δ_H (CDCl₃): 2,67 (2H, brs), 3,38-3,45 (2H, m), 3,63-3,67 (2H, m), 4,22-4,26 (2H, m), 5,12 (2H, s), 7,30-7,38 (5H,

m); m/z (ES^+) = 238 $[M + H]^+$.

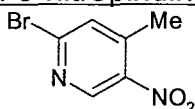
Preparação 23: cis-3,4-dihidroxipirrolidina



Paládio sobre carbono (144 mg, 10% em peso) foi adicionado a uma solução de éster de benzila de ácido cis-3,4-dihidroxipirrolidina-1-carboxílico (Preparação 22, 403 mg, 1,70 mmol) em etanol (20 ml) e ciclohexeno (2 ml) e a mistura foi agitada e foi aquecida sob refluxo por 6 h. Depois da filtração através de celite e lavagem repetida do catalisador com metanol (CUIDADO!), o filtrado e lavagens foram combinados e foram concentrados em vácuo para dar o composto do título como um óleo incolor, δ_H (d_4MeOH):

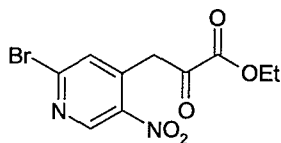
2,81 (2H, dd), 3,03 (2H, m), 4,07 (2H, m).

Preparação 24: 2-bromo-4-metil-5-nitropiridina



A uma suspensão de 2-hidróxi-4-metil-5-nitropiridina (1 g, 6,5 mmoles) em dicloroetano (10 ml) foi adicionada uma solução de oxibrometo de fósforo (2,8 g, 9,7 mmoles) em dicloroetano (10 ml). A mistura de reação foi aquecida sob refluxo por 4 h, então foi resfriada para temperatura ambiente e foi bruscamente resfriada com água (40 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída para dentro de diclorometano (2 x 30 ml). Os orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$), foram concentrados em vácuo e foram cromatografados sobre sílica-gel eluindo-se com diclorometano para dar o composto do título como um sólido amarelo-pálido. δ_H ($CDCl_3$): 2,63 (3H, s), 7,52 (1H, s), 8,96 (1H, s).

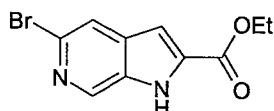
Preparação 25: éster de etila de ácido 3-(2-bromo-5-nitropiridin-4-il)-2-oxopropiônico



A uma solução de etóxido de potássio (2,05 g, 24,3 mmoles) em éter de dietila (70 ml) e etanol (10 ml) sob uma atmosfera de argônio foi adicionado oxalato de dietila (3,3 ml, 24,3 mmoles) e a reação foi agitada à

temperatura ambiente por 15 min. Uma solução de 2-bromo-4-metil-5-nitropiridina (Preparação 24, 4,8 g, 22,1 mmoles) em éter de dietila (20 ml) foi adicionada à mistura de reação dando um precipitado preto imediato. A reação foi deixada se agitar à temperatura ambiente por 6 h, então foi resfriada até 0°C e foi filtrada para dar um sólido preto. O sólido foi dissolvido em água (250 ml) e foi acidificado para pH 4 com ácido acético resultando na formação de um precipitado vermelho. O sólido foi coletado e foi seco para dar o composto do título como um sólido vermelho. δ_H (d_6 DMSO): 1,16 (3H, t), 4,01 (2H, q), 6,55 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,96 (1H, s).

10 Preparação 26: éster de etila de ácido 5-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



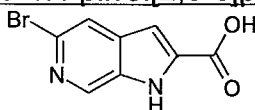
Via A: A uma solução de éster de etila de ácido 3-(2-bromo-5-nitropiridin-4-il)-2-oxopropiônico (Preparação 25, 3,38 g, 10,7 mmoles) em THF (50 ml) e etanol (100 ml) foi adicionado solução de cloreto de amônio saturado (50 ml) e pó de ferro (3,57 g, 64,0 mmoles) e a reação foi aquecida sob refluxo por 2 h. A mistura de reação foi filtrada através de celite e foi lavada várias vezes com acetato de etila. O solvente foi removido em vácuo e o restante foi dividido entre solução de carbonato de hidrogênio de sódio saturado (100 ml) e acetato de etila (3 x 150 ml). As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$) e foram concentradas em vácuo para dar o composto do título como um sólido marrom. δ_H (CD_3OD): 1,42 (3H, t), 4,43 (2H, q), 7,14 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES^+) = 269 [$M + H$] $^+$

Via B: A uma solução de 2-bromo-4-metil-5-nitropiridina (Preparação 24, 5,7 g, 26,3 mmoles) em oxalato de dietila (17,9 ml) sob argônio foi adicionado 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (4,5 ml, 30,2 mmoles) para dar um precipitado vermelho-escuro. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 4,5h e foi concentrada em vácuo. Ácido acético (140 ml) foi adicionado ao resíduo sob argônio e foi aquecido até 60°C. ferro (2,94 g, 52,6 mmoles) foi adicionado em pequenas porções durante um período de 1 h. A mistura de reação foi aquecida a 80°C por 4 h. A mistura de reação foi

resfriada para temperatura ambiente e foi despejada para dentro de água (300 ml) que deu um precipitado bege. O precipitado foi isolado e foi lavado com água. O sólido obtido foi dissolvido em acetato de etila (700 ml) e foi filtrado.

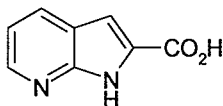
- 5 O filtrado foi concentrado em vácuo para dar o composto do título, m/z (ES^+) = 269 $[M + H]^+$; TR = 3,39 min.

Preparação 27: ácido 5-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



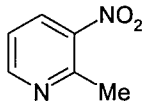
- Solução de hidróxido de sódio (1,1 ml, 2 M, 2,23 mmoles) foi adicionada a uma solução de éster de etila de ácido 5-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 26, 500 mg, 1,86 mmol) em etanol (20 ml), e a mistura de reação foi aquecida sob refluxo por 1,5 h e então concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em água (15 ml) e foi acidificado com ácido acético resultando na formação de um precipitado marrom. O sólido foi coletado por filtração e foi seco para dar o composto do título como um sólido marrom. δ_H (d_6DMSO): 7,08 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,60 (1H, s); m/z (ES^+) = 241 $[M + H]^+$.
- 10
- 15

Preparação 28: ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado de acordo com o método de Romero e Mitchell (WO 91/09849).

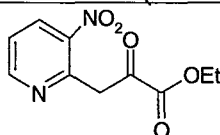
- 20 Preparação 29: 2-metil-3-nitropiridina



- Uma mistura de 2-cloro-3-nitropiridina (1,00 g, 6,30 mmoles), carbonato de potássio (2,62 g, 18,90 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0,73 g, 0,63 mmol) e trimetil boroxina (0,88 ml, 6,30 mmoles) em 1,4-dioxano (2 ml) e água (8 ml) foi aquecida até 110°C (temperatura de banho de óleo) por 6 h e então foi agitada por 16 h à temperatura ambiente. A mistura foi então filtrada através de uma almofada de celi-
- 25

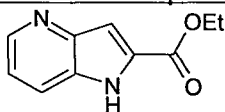
te, lavando-se bem com THF. O filtrado foi adsorvido sobre sílica-gel em vácuo e foi purificado via cromatografia de coluna instantânea eluindo-se com acetato de etila/hexanos (3:7) para dar o composto do título como um sólido marrom. δ_H ($CDCl_3$): 2,86 (3H, s), 7,34 (1H, dd), 8,26 (1H, dd), 8,71 (1H, dd).

5 Preparação 30: éster de etila de ácido 3-(3-nitropiridin-2-il)-2-oxopropiônico



A uma solução de etóxido de potássio (2,44 g, 27,7 mmoles) em éter de dietila (90 ml) e etanol (8 ml) foi adicionado oxalato de dietila (3,79 ml, 27,7 mmoles) resultando em uma suspensão amarela. A mistura de reação foi agitada por 5 min antes da adição de 2-metil-3-nitropiridina (Preparação 29, 3,40 g, 24,6 mmoles) em uma porção. A suspensão vermelha resultante foi agitada à temperatura ambiente, sob argônio, por 20 h. A mistura foi filtrada, foi lavada totalmente com éter de dietila e foi seca. O sólido vermelho foi dissolvido em água e a mistura foi ajustada para pH 4 por adição de ácido acético glacial. O precipitado resultante foi coletado por filtração, foi dissolvido em diclorometano, foi lavado com salmoura, foi seco ($MgSO_4$), e então foi filtrado e foi concentrado em vácuo para dar o composto do título como um sólido laranja. δ_H ($CDCl_3$): 1,40 (3H, t), 4,39 (2H, q), 7,34 (1H, s), 7,36 (1H, dd), 8,43 (1H, dd), 8,66 (1H, dd).

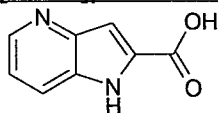
15 Preparação 31: éster de etila de ácido 1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico



20 A uma suspensão de éster de etila de ácido 3-(3-nitropiridin-2-il)-2-oxopropiônico (Preparação 30, 1,00 g, 4,20 mmoles) em etanol (30 ml, absoluto) foi adicionado paládio (10% sobre carvão ativado, 447 mg, 0,42 mmoles) e a mistura de reação foi colocada sob uma atmosfera de hidrogênio a uma pressão de 1,4 a 2,1 kg/cm^2 (20-30 psi) por 12 h com agitação vigorosa. A mistura de reação foi filtrada através de celite, lavando-se com acetato de etila e o filtrado concentrado em vácuo a cerca de 20 ml. Água (150 ml) foi adicionada e a mistura foi resfriada até entre 0°C e 5°C. O precipitado que se formou foi coletado por filtração e foi seco para dar o compos-

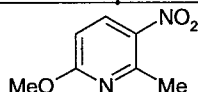
to do título como um sólido bege. δ_H ($CDCl_3$): 1,44 (3H, t), 4,45 (2H, q), 7,25 (1H, dd), 7,39 (1H, s), 7,75 (1H, dd), 8,57 (1H, dd), 8,98 (1H, s).

Preparação 32: ácido 1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico



Uma suspensão de éster de etila de ácido 1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico (Preparação 31, 0,34 g, 1,77 mmol) em solução de hidróxido de sódio aquosa (2 M, 10 ml) foi aquecida sob refluxo por 3 h e a solução resultante foi deixada se resfriar para temperatura ambiente. O pH foi ajustado para 4 por adição de ácido acético glacial. Ácido acético em excesso foi removido em vácuo e a suspensão resultante foi resfriada até 0°C e então foi deixada repousar à temperatura ambiente por 16 h. O precipitado bege resultante foi coletado por filtração e foi seco para dar o composto do título como um sólido bege. δ_H (d_6 DMSO): 7,12 (1H, s), 7,23 (1H, dd), 7,79 (1H, d), 8,42(1H, dd).

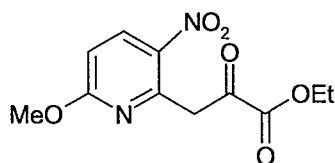
Preparação 33: 6-metóxi-2-metil-3-nitropiridina



A uma suspensão agitada de 2-cloro-6-metóxi-3-nitropiridina (2,44 g, 12,9 mmoles) em 10% v/v de dioxano aquoso (25 ml) foi adicionado tetraquis(trifenil fosfina) paládio (1,5%, 1,3 mmol) e a mistura foi agitada por 15 min antes da adição de trimetilboroxina (1,81 ml, 12,9 mmoles) e carbonato de potássio (5,36 g, 38,8 mmoles). A mistura de reação foi aquecida sob refluxo por 6 h então foi deixada se resfriar para temperatura ambiente durante 16 h. Acetato de etila (100 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada vigorosamente por 1 h. A mistura foi filtrada através de celite, lavando-se bem com acetato de etila. A fase aquosa foi separada e foi extraída com acetato de etila (3 x 30 ml) e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 ml), foram secos ($MgSO_4$), foram filtrados e foram adsorvidos sobre sílica-gel. Purificação via cromatografia de coluna instantânea (Sic_2 , acetato de etila/isohexano, 1:20) deu o composto do título como um sólido amarelo-pálido. δ_H ($CDCl_3$): 2,81 (3H, s), 4,01 (3H, s), 6,65 (1H, d), 8,26 (1H,

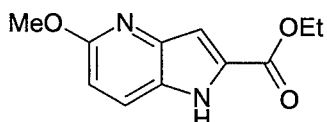
d).

Preparação 34: éster de etila de ácido 3-(6-metóxi-3-nitropiridin-2-il)-2-oxopropiônico



A uma suspensão agitada de etóxido de potássio (0,55 g, 6,55 mmoles) em éter de dietila (20 ml, anidro) e etanol (4 ml) foi adicionado oxalato de dietila (89 µl, 6,55 mmoles) e a mistura de reação foi agitada por 30 min antes da adição de 6-metóxi-2-metil-3-nitropiridina (Preparação 33, 1,0 g, 5,95 mmoles) em éter de dietila (8 ml). A suspensão vermelha resultante foi agitada à temperatura ambiente, sob argônio, por 20 h. A mistura foi filtrada, o sólido foi lavado totalmente com éter de dietila então foi seco. O sólido vermelho foi então colocado em água quente e a solução foi resfriada até 0°C. O precipitado foi filtrado, foi lavado com água quente, e foi seco para dar o composto do título como um sólido bege. δ_H (CDCl₃): 1,40 (3H, t), 4,07 (3H, s), 4,39 (2H, q), 6,74 (1H, d), 7,57 (1H, s), 8,40 (1H, d), 13,82 (1H, s).

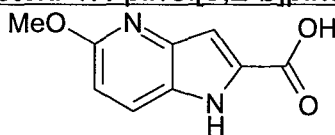
Preparação 35: éster de etila de ácido 5-metóxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico



A uma suspensão de éster de etila de ácido 3-(6-metóxi-3-nitropiridin-2-il)-2-oxopropiônico (Preparação 34, 276 mg, 1,03 mmol) em THF (12 ml) e etanol (5 ml) foi adicionada solução de cloreto de amônio aquosa saturada (5 ml) e pó de ferro (346 mg, 6,18 mmoles) em uma porção. A mistura de reação foi aquecida sob refluxo por 1 h então foi filtrada enquanto ainda quente através de uma tampão de celite, lavando-se com acetato de etila quente. O filtrado foi resfriado e foi lavado com salmoura (20 ml), foi seco (MgSO₄), foi filtrado e foi adsorvido sobre sílica-gel em vácuo. Purificação via cromatografia de coluna instantânea (SiO₂, acetato de etila/hexanos, 1:9) deu o composto do título como um sólido bege. δ_H (CDCl₃): 1,40 (3H, t), 3,99 (3H, s), 4,41 (2H, q), 6,74(1H, d), 7,20 (1H, m), 7,62 (1H,

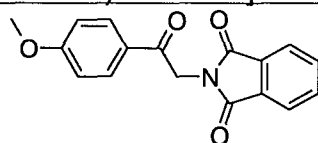
d), 9,27 (1H, s).

Preparação 36: ácido 5-metóxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico



A uma solução de éster de etila de ácido 5-metóxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico (Preparação 35, 128 mg, 0,58 mmol) em etanol (10 ml, absoluto) foi adicionado hidróxido de sódio aquoso (0,35 ml, 2 M) e a mistura foi aquecida até 70°C por 3 h então foi resfriada para temperatura ambiente. A solução foi ajustada para pH 4 por adição de ácido acético glacial e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Acetato de etila (20 ml) foi adicionado ao óleo resultante e a mistura foi sonicada até que uma suspensão fina foi formada. O licor-mãe foi decantado e o sólido restante foi lavado com acetato de etila e foi seco em vácuo para dar o composto do título como um pó laranja-pálido. δ_H (CD₃OD): 3,92 (3H, s), 6,63 (1H, d), 6,94 (1H, s), 7,72 (1H, d).

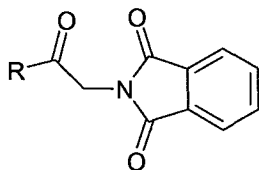
Preparação 37: 2-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-isoindol-1,3-diona



A uma solução de brometo de 4-metoxifenacila (5,78 g, 25,23 mmoles) em DMF (20 ml) foi adicionada ftalimida de potássio (5,00 g, 26,99 mmoles) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 18 h. A mistura de reação foi dividida entre diclorometano (200 ml) e água (100 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 50 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com hidróxido de sódio (2 M, 50 ml), água (50 ml) e salmoura (50 ml) e foram secos (MgSO₄). Filtração, então concentração em vácuo deu um sólido esbranquiçado. Trituração com éter de dietila seguido por coleta por filtração deu o composto do título como um sólido branco, δ_H (CDCl₃): 3,86 (3H, s), 5,15 (2H, s), 7,09 (2H, d), 7,81-8,01 (4H, m), 8,05 (2H, d).

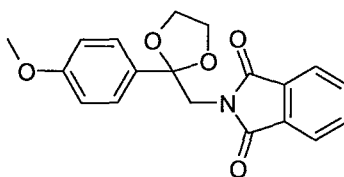
Os seguintes compostos foram sintetizados de acordo com a Preparação 37 a partir de ftalimida de potássio e a alfa-bromocetona apro-

priada.



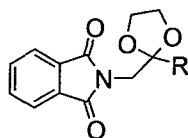
Preparação	R	RMN
38		δ_H (d_6 DMSO): 5,25 (2H, d), 7,60-7,75 (1H, m), 7,85-8,06 (5H, m), 8,10-8,24 (1H, m)
39		δ_H (d_6 DMSO): 5,24 (2H, s), 7,66 (2H, d), 7,83-8,02 (4H, m), 8,10 (2H, d)
40		δ_H (d_6 DMSO): 5,24 (2H, s), 7,36-7,52 (2H, m), 7,84-8,02 (4H, m), 8,11-8,25 (2H, m)

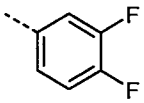
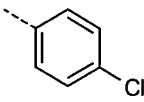
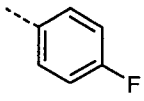
Preparação 41: 2-[2-(4-metoxifenil)-[1,3]dioxolan-2-ilmetil]isoindol-1,3-diona



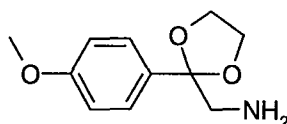
2-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]isoindol-1,3-diona (Preparação 37, 6,35 g, 21,5 mmoles) foi suspensa em tolueno (50 ml) e etileno glicol (12 ml) foi adicionado. Ácido p-toluenossulfônico (300 mg, 1,58 mmoles) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida sob refluxo por 40 h, removendo água com um sifão Dean-Stark. A mistura de reação foi deixada se resfriar para temperatura ambiente então foi dividida entre acetato de etila (200 ml) e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (100 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 ml), foi seca ($MgSO_4$), foi filtrada e foi concentrada sob pressão reduzida, para dar o composto do título como um sólido esbranquiçado. δ_H (d_6 DMSO): 3,66 (2H, t), 3,72 (3H, s), 3,87 (4H, m), 6,88 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7,83 (4H, m).

Os seguintes compostos foram sintetizados de acordo com a Preparação 41 a partir de etileno glicol e a cetona apropriada.



Preparação	R	RMN
42		δ_H (d_6 DMSO): 3,69-3,81 (2H, m), 3,85-4,04 (4H, m), 7,15-7,30 (1H, m), 7,32-7,49 (2H, m), 7,74-7,96 (4H, m)
43		δ_H (d_6 DMSO): 3,62-3,78 (2H, m), 3,84-3,99 (4H, m), 7,32-7,49 (4H, m), 7,74-7,94 (4H, m)
44		δ_H (d_6 DMSO): 3,64-3,80 (2H, m), 3,85-4,03 (4H, m), 7,08-7,24 (2H, m), 7,35-7,52 (2H, m), 7,75-7,93 (4H, m)

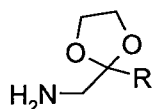
Preparação 45: [2-(4-metoxifenil)-[1,3]dioxolan-2-il]metilamina

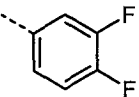
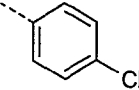
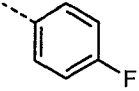


2-[2-(4-metoxifenil)-[1,3]dioxolan-2-il]metilisoindol-1,3-diona

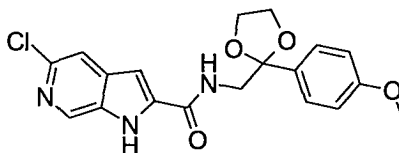
(Preparação 41, 2,0 g, 5,90 mmoles) e hidrato de hidrazina (5 ml) foram combinados. A mistura de reação agitada foi aquecida sob refluxo por 48 h então foi deixada se resfriar para temperatura ambiente. Hidróxido de sódio aquoso (2 M, 10-15 ml) e água (20 ml) foram adicionados e a mistura foi agitada até que uma solução fosse formada. Éter de dietila (20 ml) foi adicionado e a mistura bifásica foi agitada vigorosamente por 16 h. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com éter de dietila (3x20 ml), então os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (20 ml). A solução etereal foi passada através de um papel de filtragem então foi evaporada até a secar em vácuo para dar o composto do título como um óleo amarelo, que se solidificou em repouso. δ_H ($CDCl_3$); 1,42 (2H, br s), 3,06 (2H, s), 3,97 (3H, s), 4,00 (2H, t), 4,21 (2H, t), 7,04 (2H, d), 7,53 (2H, d).

Os seguintes compostos foram sintetizados de acordo com a Preparação 45 a partir de hidrato de hidrazina e a ftalimida correspondente.



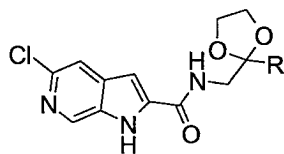
Preparação	R	RMN
46		δ_H (CDCl ₃): 1,31 (2H, br s), 2,87 (2H, s), 3,79-3,87 (2H, m), 3,99-4,08 (2H, m), 7,00-7,20 (2H, m), 7,23-7,29 (1H, m)
47		δ_H (CDCl ₃): 1,23 (2H, br s), 2,89 (2H, s), 3,75-3,87 (2H, m), 3,99-4,10 (2H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,36-7,40 (2H, m)
48		δ_H (d ₆ DMSO): 2,72 (2H, s), 3,25 (2H, br s), 3,67-3,78 (2H, m), 3,93-4,06 (2H, m), 7,11-7,18 (2H, m), 7,37-7,44 (2H, m)

Preparação 49: [2-(4-metoxifenil)-[1,3]-dioxolan-2-ilmetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



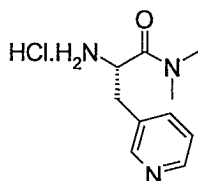
A uma solução de [2-(4-metoxifenil)-[1,3]-dioxolan-2-il]metilamina
 5 (Preparação 45, 0,117 g, 0,56 mmol) em diclorometano (5 ml) foi adicionado
 DIPEA (213 μ l, 1,22 mmol), ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-
 carboxílico (Preparação 18, 0,100 g, 0,51 mmol) e HOBt (0,076 g, 0,56
 mmol). A solução resultante foi agitada por 2 min então EDCI (0,117 g, 0,61
 mmol) foi adicionada e agitação foi continuada por 18 h à temperatura ambi-
 10 ente. A mistura de reação foi dividida entre diclorometano (30 ml) e água (20
 ml) e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com dicloro-
 metano (3x20 ml) então os orgânicos combinados foram lavados com sal-
 moura (20 ml), foram secos (MgSO₄), foram filtrados e foram concentrados
 em vácuo. Recristalização a partir de metanol/diclorometano deu o composto
 15 do título como um sólido laranja. δ_H (CDCl₃): 3,81 (3H, s), 3,84-3,91 (4H, m),
 4,05 (2H, m), 6,56 (1H, t), 6,76 (1H, s), 6,89 (2H, d), 7,44 (2H, d), 7,57 (1H,
 s), 8,68 (1H, s), 9,94 (1H, br s).

Os seguintes compostos foram sintetizados de acordo com a
 Preparação 49 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico
 20 (Preparação 18) e a amina apropriada.



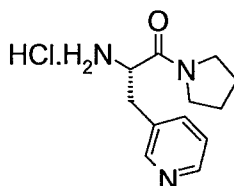
Preparação	R	m/z
50		m/z (ES ⁺) = 394 [M + H] ⁺ ; RT = 3,49min
51		m/z (ES ⁺) = 392 [M + H] ⁺ ; RT = 1,48min
52		m/z (ES ⁺) = 376 [M + H] ⁺ ; RT = 3,26min

Preparação 53: cloridrato de (S)-2-amino-N,N-dimetil-3-piridin-3-ilpropionamida



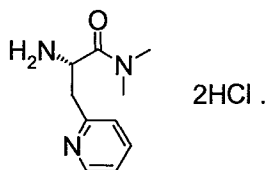
A uma solução de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-piridin-3-ilpropionico (500 mg, 1,88 mmol) em DMF (10 mL) foram adicionados cloridrato de dimetilamina (153 mg, 1,88 mmol), DIPEA (1,2 ml, 6,57 mmoles) e TBTU (602 mg, 1,88 mol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dissolvido em metanol (20 ml). A este foi adicionado ácido clorídrico a 4 M em dioxano (20 mL) e a reação foi agitada por 16 h à temperatura ambiente. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre água (100 ml) e acetato de etila (2x100 ml). A camada aquosa foi evaporada até a secura e o resíduo recristalizado a partir de etanol/etoxietanol (9:1), para dar o composto do título como um sólido branco. δ_H (CD₃OD): 2,99 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,35-3,42 (1H, m), 3,45-3,53 (1H, m), 4,87-4,94 (1H, m), 8,04-8,10 (1H, m), 8,48-8,53 (1H, m), 8,84-8,90 (2H, m).

Preparação 54: cloridrato de (S)-2-amino-3-piridin-3-il-1-pirrolidin-1-ilpropan-1-ona



A uma solução de pirrolidina (157 μ L, 1,88 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado DIPEA (817 μ L, 4,69 mmoles), ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-piridin-3-ilpropionico (500 mg, 1,88 mmol) e TBTU (663 mg, 2,06 mmoles). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 72 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dissolvido em metanol (15 ml). A este foi adicionado ácido clorídrico a 4 M em dioxano (20 ml) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre água (100 ml) e acetato de etila (2x100 ml). A camada aquosa foi evaporada até a secura, para dar o composto do título um óleo verde. δ_H (CD_3OD): 1,86-2,05 (4H, m), 3,20-3,28 (2H, m), 3,39-3,58 (2H, m), 3,68-3,78 (2H, m), 4,63-4,71 (1H, m), 8,11-8,17 (1H, m), 8,56-8,64 (1H, m), 8,85-8,93 (2H, m).

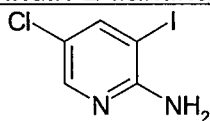
Preparação 55: cloridrato de (S)-2-amino-N, N-dimetilamino-3-piridin-2-ilpropionamida



A uma solução agitada de cloridrato de dimetilamina (0,153 g, 1,87 mmol) em DMF (8 ml) foi adicionado DIPEA (2 ml, 6,55 mmoles), ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-piridin-2-ilpropionico (0,50 g, 1,87 mmol, Acros) e TBTU (0,60 g, 1,87 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dissolvido em metanol (15 ml). A este foi adicionado ácido clorídrico a 4 M em dioxano (20 ml) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre água (100 ml) e acetato de etila (2x100 ml). A camada aquosa foi evaporada até a secura para dar um sólido, que foi recristalizado a partir de etanol para dar o

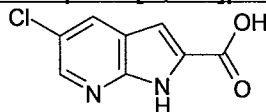
composto do título como um sólido marrom-pálido. m/z (ES^+) = 194.

Preparação 56: 5-cloro-3-iodopiridin-2-ilamina



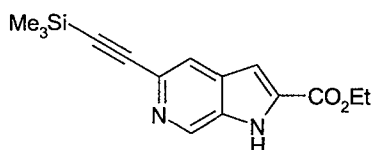
Sulfato de prata (3,40 g, 10,9 mmoles) e 2-amino-5-cloropiridina (1 g, 7,8 mmoles) foi adicionado a uma solução de iodo (2,76 g, 10,9 mmoles) em etanol (50 ml) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 72 h. A mistura foi filtrada, foi lavada com metanol e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi dividido entre solução de $Na_2S_2O_3$ saturada (50 ml) e DCM (2 x 50 ml). Os orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$), foram concentrados em vácuo e foram purificados por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com DCM para dar o composto do título como um sólido bege. δ_H ($CDCl_3$): 4,95 (2H, hr s), 7,84 (1H, d), 7,98 (1H, d).

Preparação 57: ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico



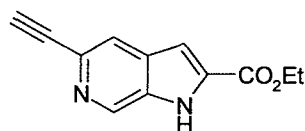
Ácido pirúvico (0,43 ml, 6,24 mmoles) foi adicionado a uma solução de 5-cloro-3-iodopiridin-2-ilamina (Preparação 56, 500 mg, 2,08 mmoles), acetato de paládio (23 mg, 0,10 mmol) e DABCO (700 mg, 6,24 mmoles) em DMF anidro (20 ml). A mistura de reação foi desgaseificada com argônio por 20 min, então foi aquecida até 110°C por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi ressuspenso em água (10 ml) e ácido acético (5 ml) e então foi filtrado. O sólido foi dissolvido em EtOAc (50 ml), foi extraído para dentro de solução de NaOH 2 N (50 ml) e a camada orgânica foi descartada. A solução aquosa foi acidificada com HCl concentrado e foi extraída para dentro de EtOAc (2 x 40 ml). Os orgânicos combinados foram secos ($MgSO_4$) e foram concentrados em vácuo para dar o composto do título como um sólido bege. δ_H (CD_3OD): 7,14 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,35 (1H, d).

Preparação 58: éster de etila de ácido 5-trimetilsililacetileno-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



PdCl₂(PPh₃)₂ (0,026 g, 0,037 mmol) e Cu(I)I (0,007 g, 0,037 mmol) foram adicionados seqüencialmente a éster de etila de ácido 5-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 26, 0,100 g, 0,370 mmol) sob uma atmosfera de argônio. 1,4-Dioxano (7 ml, anidro) seguido por diisopropilamina (0,063 ml, 0,45 mmol) foram adicionados e a mistura agitada foi purgada com argônio por 5 min. Trimetilsililaetileno (0,064 ml, 0,45 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. A mistura de reação foi dividida entre água (50 ml) e acetato de etila (100 ml) e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x30 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 ml), foram secos (MgSO₄), foram filtrados e foram concentrados em vácuo. O resíduo foi dissolvido na quantidade mínima de diclorometano e foi adicionado sobre uma coluna de sílica. Purificação via cromatografia de coluna instantânea (SiO₂, diclorometano então 25% de acetato de etila/isohexano) deu um sólido amarelo-pálido. δ_H (CDCl₃): 0,28 (9H, s), 1,43 (3H, t), 4,45 (2H, q), 7,18 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,86 (1H, s), 9,21 (1H, br s).

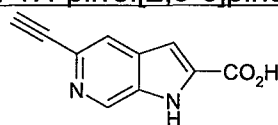
Preparação 59: éster de etila de ácido 5-etinil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



A uma solução agitada do éster (Preparação 58, 0,123 g) foi adicionado fluoreto de tetra-n-butilamônio (1,0 M em THF, 5% em peso H₂O, 0,47 ml, 0,47 mmol) e a solução imediatamente se tornou de cor rosa-escura. Depois de 5 min a reação foi dividida entre acetato de etila (60 ml) e água (40 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2x20 ml). Ácido acético glacial foi adicionado aos orgâ-

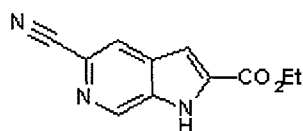
nicos combinados até que a cor mudasse de rosa em amarelo. a solução foi lavada com água (20 mL), salmoura (20 ml) então foi seca (MgSO_4), foi filtrada e foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol e foi adsorvido sobre sílica-gel. Purificação via cromatografia de coluna instantânea (SiO_2 , acetato de etila:isohexano, 1:1, v/v) deu o composto do título como um pó amarelo-pálido. δ_{H} (CDCl_3): 1,44 (3H, t), 3,08 (1H, s), 4,46 (2H, q), 7,20 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,89 (1H, s), 9,33 (1H, s).

Preparação 60: ácido 5-etinil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



A uma suspensão de éster (Preparação 59, 0,065 g, 0,30 mmol) em etanol (6 ml) foi adicionado hidróxido de sódio (2 M aquoso, 1,5 ml, 3,0 mmoles) e a mistura de reação foi agitada a 50°C por 3 h. A mistura foi deixada se resfriar para temperatura ambiente e ácido acético glacial foi adicionado, causando precipitação de um sólido branco. Este foi coletado por filtração, foi lavado com água (20 ml) e então éter de dietila (20 ml). O sólido foi seco ao ar para dar o composto do título como um pó branco. m/z (ES^+) = 187 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 1,85 mm.

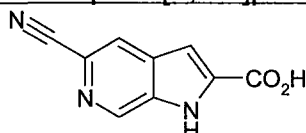
Preparação 61: éster de etila de ácido 5-ciano-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



A uma solução de éster de etila de ácido 5-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 26, 0,160 g, 0,590 mmol) em DMF (anidro, 5 ml) foi adicionado cianeto de zinco (II) (0,041 g, 0,35 mmol) então tetrakis-trifenilfosfina paládio (0). A mistura de reação foi desgaseificada por argônio fervendo através dela por 10 min. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura de refluxo por 4,5 h então foi deixada se resfriar para temperatura ambiente. Água (30 ml) foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila (2x50 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (30 ml), foram secos (MgSO_4), foram filtrados e foram concentrados

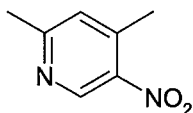
em vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila então foi adsorvido sobre sílica-gel. Purificação via cromatografia de coluna instantânea (SiO₂, acetato de etila:isohexano, 1:3, v/v) deu o composto do título como um sólido branco. δ_H (CDCl₃): 1,45 (3H, t), 4,49 (2H, quarteto), 7,31 (1H, s), 8,09 (1H, s), 8,97 (1H, s), 9,60 (1H, br s); m/z (ES⁺) = 216 [M + H]⁺; TR = 3,03 min.

Preparação 62: ácido 5-ciano-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



A uma suspensão agitada de éster (Preparação 61, 0,266 g, 1,24 mmol) em etanol (6 ml) e água (0,6 ml) foi adicionado hidróxido de sódio (0,108 g, 2,72 mmoles). A mistura de reação foi aquecida até 50°C por 24 h então foi deixada se resfriar para temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com éter de dietila (30 ml), foi coletada por filtração e foi lavada com éter de dietila. O sólido foi lavado com ácido acético aquoso (2x50 ml), então éter de dietila. O sólido foi seco ao ar para dar o composto do título como um sólido branco. δ_H (d₆ DMSO): 7,22 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,88 (1H, s), 12,88 (1H, s).

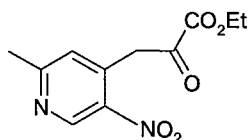
Preparação 63: 2,4-dimetil-5-nitropiridina



A uma suspensão agitada de 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina (9,419 g, 54,6 mmoles) em dioxano (110 ml) foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina) paládio (6,330 g, 5,46 mmoles) e a mistura foi agitada por 15 min antes da adição de trimetil boroxina (7,68 ml, 54,6 mmoles) e carbonato de potássio (22,64 g, 164,0 mmoles). A mistura de reação foi aquecida sob refluxo por 6 h então foi deixada se resfriar para temperatura ambiente durante 16 h. Acetato de etila (200 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada vigorosamente por 1 h. A mistura foi filtrada através de celite, lavando-se bem com acetato de etila/THF (1:1, v/v). Salmoura (100 ml) foi adicionada e separação tentada de camadas resultou em uma emulsão espessa. Depois da remoção de todos os voláteis, acetato de etila (300 ml) foi adicionado e a

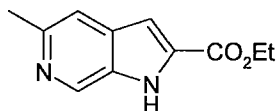
mistura foi filtrada, originando uma mistura bifásica. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (100 ml), foram secos (MgSO₄), foram filtrados e foram concentrados em vácuo. O óleo resultante
 5 foi dissolvido em diclorometano então foi purificado via cromatografia de coluna instantânea (SiO₂, acetato de etila/isohexano, 3:7, v/v) para dar o composto do título como um óleo laranja. δ_H (CDCl₃): 2,59 (3H, s), 2,60 (3H, s), 7,12 (1H, s), 9,07 (1H, s).

Preparação 64: éster de etila de ácido 3-(2-metil-5-nitropiridin-4-il)-2-oxopropiônico
 10



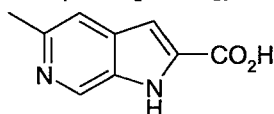
A uma solução de etóxido de potássio (0,262 g, 2,96 mmoles) em éter de dietila (10 ml) e etanol (1 ml) foi adicionado oxalato de dietila (0,404 ml, 2,96 mmoles) em uma porção e a solução resultante foi agitada por 10 min à temperatura ambiente. 2,4-dimetil-5-nitropiridina (Preparação
 15 63, 0,400 g, 2,63 mmoles) foi adicionada como uma suspensão em éter de dietila (1 ml)/etanol (1,5 ml) e agitação continuou por 16h à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada, lavando-se com éter de dietila frio. O precipitado coletado foi dissolvido em água e o pH foi ajustado para 4 pela adição de ácido acético glacial. O precipitado resultante foi coletado por filtração e foi
 20 seco ao ar. O sólido foi dividido entre acetato de etila (150 ml) e água (50 ml) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x20 ml) e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 ml), foram secos (MgSO₄), foram filtrados e foram concentrados sob pressão reduzida para dar o composto do título como um sólido vermelho
 25 que não necessitou outra purificação. δ_H (CDCl₃): 1,40 (3H, t), 4,40 (2H, q), 4,52 (2H, s), 7,11 (1H, s), 9,25 (1H, s).

Preparação 65: éster de etila de ácido 5-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

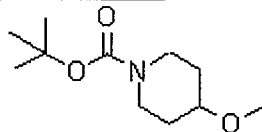


A uma solução do piruvato (Preparação 64, 0,749 g, 2,97 mmol) em THF (30 ml) e etanol (15 ml) foi adicionada solução cloreto de amônio aquosa saturada (15 ml) e a suspensão vigorosamente foi agitada à temperatura ambiente. 5
Pó de ferro (1,38 g, 24,64 mmol) foi adicionado em porções e a mistura foi aquecida sob refluxo por 2 h então deixada se resfriar antes da filtração através de um tampão de celite, e foi lavada totalmente com metanol quente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi dividido entre acetato de etila (250 ml) e água (250 ml) e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x50 ml) então os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (100 ml), foram secos (MgSO₄), foram filtrados e foram concentrados em vácuo. O 10
resíduo foi adsorvido sobre sílica-gel e foi purificado via cromatografia instantânea (SiO₂, acetato de etila) para dar o composto do título como um sólido laranja-pálido. δ_H (CDCl₃): 1,42 (3H t), 2,63 (3H, s), 4,43 (2H, s), 7,10 (1H, s), 7,40 (1H, s), 8,81 (1H, s), 9,08 (1H, br s).

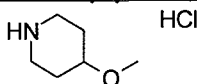
Preparação 66: ácido 5-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



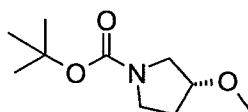
A uma solução agitada de éster (Preparação 65, 117 mg, 0,574 mmol) em etanol (10 ml) foi adicionado hidróxido de sódio aquoso (2 M, 0,43 ml, 0,861 mmol). A solução resultante foi aquecida até 55°C por 4h então foi deixada se resfriar para temperatura ambiente e foi agitada por 17 h. Ácido acético glacial em excesso foi adicionado então todos os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com água e o sólido 20
resultante foi coletado por filtração, foi lavado com água então foi seco ao ar. O composto do título foi isolado como um sólido amarelo-pálido. m/z (ES⁺) = 177 [M + H]⁺; TR = 1,60 min.

Preparação 67: éster de terc-butila de ácido 4-metoxipiperidina-1-carboxílico

A uma solução vigorosamente agitada de éster de terc-butila de ácido 4-hidroxipiperidina-1-carboxílico (2,07 g, 10,3 mmoles) em DMF (25 ml) foi adicionado a 60% de dispersão de hidreto de sódio em óleo mineral (500 mg, 12,5 mmoles). Depois da agitação por 20 min, iodeto de metila (0,9 ml, 14,5 mmoles) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 48 h antes de ser adicionada a uma mistura de água e salmoura (250 ml, 1:1). Extração com acetato de etila (4x50 ml), lavagem dos extratos combinados com salmoura (100 ml) e secagem (MgSO₄) deu, depois da concentração, um resíduo que foi purificado via cromatografia instantânea (sílica-gel, acetato de etila/hexano, 1:1) para dar o composto do título como um óleo incolor, δ_H (CDCl₃): 1,50 (9H, s), 1,52, 1,88 (4H, 2 m) 3,12 (2H, ddd), 3,18 (1H, m), 3,19 (3H, s), 3,77 (2H, m); R_f 0,33 (acetato de etila/hexano:1/1).

Preparação 68: cloridrato de 4-metoxipiperidina

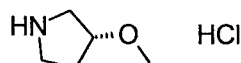
A uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-metoxipiperidina-1-carboxílico (Preparação 67, 1,58 g, 7,34 moles) em metanol (20 ml) foi adicionado ácido clorídrico em 1,4-dioxano (4 M, 10 ml) e a mistura foi agitada por 3 h à temperatura ambiente. Concentração em vácuo deu um óleo que foi redissolvido em água (100 ml). A camada aquosa foi lavada com acetato de etila (2x30 ml) e foi concentrada para dar o composto do título como sólido incolor. δ_H (D₂O): 1,80, 2,14 (4H, 2 m), 3,13 (2H, m), 3,38 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,68 (1H, 1H).

Preparação 69: éster de terc-butila de ácido (R)-3-metoxipirrolidina-1-carboxílico

Éster de terc-butila de (R)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxílico (Sigma-Aldrich) (1,04 g, 5,55 mmoles) foi metilado e foi purificado de um modo

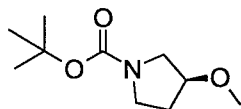
similar a Preparação 67 usando-se 60% de dispersão de hidreto de sódio (267 mg, 6,68 mmoles) e iodeto de metila (0,5 ml, 8,06 mmoles) em DMF (15 ml). δ_H ($CDCl_3$): 1,50 (9H, s), 1,94-2,02 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,38-3,58 (4H, m), 3,95 (1H, m); R_f 0,47 (acetato de etila/hexano:1/1).

5 Preparação 70: cloridrato de (R)-3-metoxipirrolidina



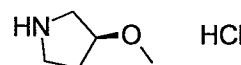
Éster de terc-butila de ácido (R)-3-metoxipirrolidina-1-carboxílico (840 mg, 4,17 mmoles) foi desprotegido e foi purificado de um modo similar a Preparação 68 usando-se metanol (10 ml) e ácido clorídrico em 1,4-dioxano (4 M, 5,0 ml). δ_H (D_2O): 2,12 (2H, m), 3,10-3,56 (SH, m), 4,20 (1H, m).

10 Preparação 71: éster de terc-butila de ácido (S)-3-metoxipirrolidina-1-carboxílico



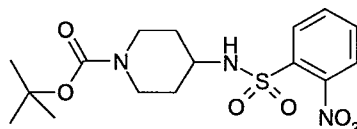
Éster de terc-butila de ácido (S)-3-hiroxipirrolidina-1-carboxílico (Omega Chemical Company) (950 mg, 5,55 mmoles) foi metilado e foi purificado de um modo similar à Preparação 67 usando-se 60% de dispersão de hidreto de sódio (260 mg, 6,50 mmoles) e iodeto de metila (0,5 ml, 8,06 mmoles) em DMF (15 ml). ^1H RMN e R_f eram idênticos ao (R)-enantiômero.

15 Preparação 72: cloridrato de (S)-3-metoxipirrolidina



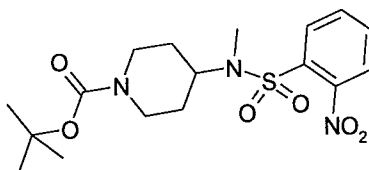
Éster de terc-butila de ácido (S)-3-metoxipirrolidina-1-carboxílico (720 mg, 3,58 mmoles) foi desprotegido e foi purificado de um modo similar à Preparação 68 usando-se metanol (10 ml) e ácido clorídrico em 1,4-dioxano (4 M, 5,0 ml). ^1H RMN e R_f eram idênticos a R (A)-enantiômero.

20 Preparação 73: éster de terc-butila de ácido 4-(2-nitrobenzenossulfonilamino)piperidina-1-carboxílico

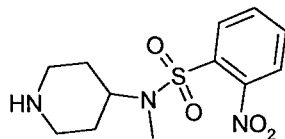


A uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-aminopiperidina-1-carboxílico (400 mg, 200 mmoles) em diclorometano anidro (14 ml) sob argônio foi adicionada trietilamina (340 μ L, 2,4 mmoles) e a solução foi resfriada em um banho de gelo. Cloreto de 2-nitrofenilsulfonila (443 mg, 2,0 mmoles) foi adicionado e a reação foi deixada se agitar à temperatura ambiente por 16 h. A solução bruta foi lavada com água (2x30 ml) antes de se remover o solvente em vácuo. A matéria bruta foi purificada por cromatografia usando-se acetato de etila/éter de petróleo (30-60%) como o eluente para dar o composto do título como um pó esbranquiçado. δ_H (d_6 DMSO): 8,43 (2H, m), 8,17 (1H, s), 8,09 (2H, m), 3,80-3,69 (2H, m), 3,31-3,23 (1H, m), 2,86-2,69 (2H, m), 1,63-1,51 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,29-1,17 (2H, m).

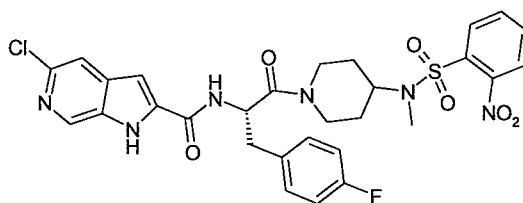
Preparação 74: éster de terc-butila de ácido 4-[metil-(2-nitrobenzenossulfonil)amino]piperidina-1-carboxílico



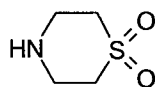
A uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-(2-nitrobenzenossulfonilamino)piperidina-1-carboxílico (Preparação 73) (400 mg, 1,04 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado carbonato de cério (507 mg, 1,56 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 40 min. Iodometano (323 μ L, 5,19 mmoles) foi adicionado e a mistura foi agitada por 16 h. Solvente foi removido em vácuo e o resíduo bruto foi dividido entre acetato de etila (20 ml) e água (20 mL). A camada orgânica foi separada e foi lavada com HCl a 1 M (2x20 ml), água (20 ml), então salmoura (2x20 mL) antes de ser seca ($MgSO_4$). O solvente foi removido em vácuo para dar o composto do título como um pó amarelo. δ_H (d_6 DMSO): 8,43 (2H, m), 8,01 (2H, m), 4,00-3,89 (3H, m), 2,83-2,67 (5H, m), 1,54-1,43 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,34-1,24 (2H, m).

Preparação 75: N-metil-2-nitro-N-piperidin-4-il benzenossulfonamida

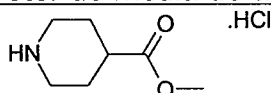
Preparado de acordo com o EXEMPLO 182 a partir de éster de terc-butila de ácido 4-[metil(2-nitrobenzenossulfonyl)amino]piperidina-1-carboxílico (Preparação 74). δ_H (d_6 -DMSO): 8,44 (2H, m), 8,13 (2H, m), 4,20-7,07 (1H, m), 3,29-3,17 (2H, m), 3,03-2,90 (2H, m), 2,77 (3H, s), 2,00-1,84 (2H, m), 1,51-1,43 (2H, m).

Preparação 76: (1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-{4-[metil(2-nitrobenzenossulfonyl)amino]piperidin-1-il}-2-oxoetil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

Preparado de acordo com a EXEMPLO 231 a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)-propiónico (EXEMPLO 230) e cloridrato de N-metil-2-nitro-N-piperidin-4-il benzenossulfonamida (Preparação 75). m/z (ES^+) = 643,36 $[M + H]^+$.

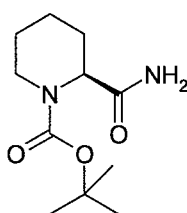
Preparação 77: 1,1-dióxido de tiomorfolina

A uma solução de tiomorfolina (1,0 g, 9,69 mmoles) em ácido acético (11,5 ml) resfriado até 0°C (banho de gelo) foi adicionada solução de peróxido de hidrogênio aquosa (30% p/v, 4 ml) e a reação foi aquecida até 100°C por 16 h. A mistura foi resfriada e solvente foi removido em vácuo antes da trituração do resíduo com metanol deu um precipitado branco. O sólido foi filtrado e foi lavado com metanol para dar o composto do título como um pó esbranquiçado. m/z (ES^+) = 136,06 $[M + H]^+$.

Preparação 78: cloridrato de éter de metila de ácido piperidina-4-carboxílico

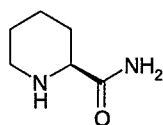
A uma solução resfria de metanol anidro (100 ml) foi adicionado cloreto de acetila (7,1 ml, 0,1 mol) e a solução foi agitada por 75 min. Ácido piperidina-4-carboxílico (150 mg, 1,16 mmol) foi dissolvido na solução preparada (10 ml) e a reação foi agitada por 16 h. O solvente foi removido em vácuo para dar o composto do título como seu sal de cloridrato. m/z (ES^+) = 144,12 $[M + H]^+$.

Preparação 79: éster de terc-butila de ácido 2-(S)-carbamoil-piperidina- 1-carboxílico



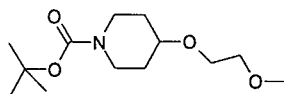
A uma solução de ácido N-Boc-1-pipecolínico (200 mg, 0,87 mmol) em DMF (3,5 ml) foi adicionado TBTU (336 mg, 1,05 mmol), cloreto de amônio (93 mg, 1,74 mmol) então DIPEA (182 μ l, 1,05 mmol) e a reação foi agitada por 16 h. A mistura foi dividida entre acetato de etila (2x30 ml) e água (30 ml), e os orgânicos foram combinados antes de serem lavados com hidróxido de sódio a 1 M (3x30 ml) e salmoura (3x30 ml). A solução orgânica foi seca ($MgSO_4$) e solvente foi removido em vácuo para dar o composto do título como um sólido branco, δ_H (d_6 DMSO): 7,23 (1H, s), 6,97 (1H, s), 4,56-4,39 (1H, br m), 3,43-3,74 (1H, d), 3,14-2,90 (1H, br m), 2,09-2,00 (1H, d), 1,63-1,47 (3H, m), 1,30-1,17 (2H, m).

Preparação 80: cloridrato de amida de ácido (S)-piperidina-2-carboxílico



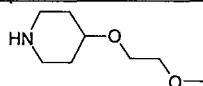
Amida de ácido piperidina-2-carboxílico foi preparada de acordo com o método de Johnson e outros (J. Med Chem., 1986, 29, 2100-2104) para dar o composto do título como um sólido esbranquiçado. δ_H (CD_3OD): 3,87-3,75 (1H, m), 3,43-3,34 (1H, m), 3,09-2,96 (1H, br m), 2,31-2,16 (1H, m), 1,97-1,81 (2H, br m), 1,77-1,57 (3H, br m).

Preparação 81: éster de terc-butila de ácido 4-(2-metoxietóxi)piperidina-1-carboxílico



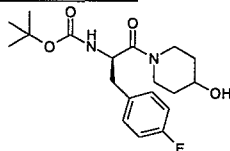
A uma solução de carboxilato de terc-butil-4-hidróxi-1-piperidina (300 mg, 1,49 mmol) em DMF (2 ml) foi adicionado 1-bromo-2-metoxietano (168 μ l, 1,79 mmol) seguido por iodeto de potássio (25 mg, 0,15 mmol) e hidreto de sódio (83,5 mg, 2,09 mmoles) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Solvente foi removido em vácuo e resíduo bruto foi dividido entre acetato de etila (10 ml) e água (10 ml). A fase orgânica foi lavada com HCl a 1 M (10 ml), NaOH a 1 M (10 ml) então salmoura (2x10 ml) antes de ser seca (MgSO_4) e remoção do solvente em vácuo. Purificação por cromatografia usando-de diclorometano/metanol (97:3) como o eluente deu o composto do título como um óleo amarelo. δ_{H} (CDCl_3): 3,89-3,77 (2H, m), 3,66 (2H, m), 2,57 (2H, m), 3,54-3,46 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,11-3,03 (2H, m), 193-1,83 (2H, m), 1,60-1,46 (11H, m).

Preparação 82: cloridrato de 4-(2-metoxietóxi)piperidina



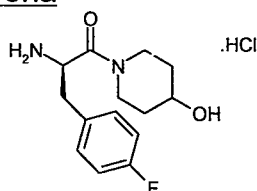
A uma solução de éster de terc-butila de ácido 4-(2-metoxietóxi)-piperidina-1-carboxílico (Preparação 81, 114 mg, 0,4 mmol) em metanol (3 ml) foi adicionado HCl a 4 M em dioxano (550 μ l, 2,20 mmoles) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Solvente foi removido em vácuo e o resíduo bruto foi dissolvido em água (10 ml). A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (2x10 ml) e então foi concentrada em vácuo. Purificação por trituração em acetato de etila deu o composto do título como um sal de cloridrato. δ_{H} (CD_3OD): 3,74-3,67 (1H, m), 3,64 (2H, m), 3,56 (2H, m), 3,40-2,39 (7H, m), 2,11-1,96 (2H, m), 1,93-1,83 (2H, m).

Preparação 83: éster de terc-butila de ácido [1-(R)-(4-fluorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]carbâmico



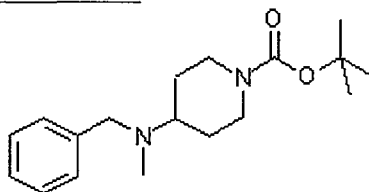
O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 231 mas usando-se Boc-3-(4-fluorofenil)-(R)-alanina e 4-hidroxipiperidina. m/z (ES^+) = 367,34 $[M + H]^+$.

Preparação 84: cloridrato de 2-(R)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona



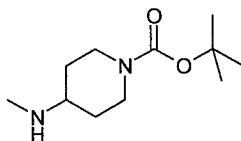
O composto do título foi preparado de acordo com a Preparação 20 a partir de éster de terc-butila de ácido [1-(R)-(4-fluorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]carbâmico (Preparação 83). m/z (ES^+) = 267,20 $(M+H)^+$.

Preparação 85: éster de terc-butila de ácido 4-(N-benzil-N-metilamino)piperidina-1-carboxílico



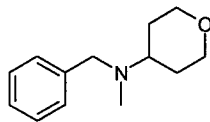
A uma solução de N-benzilmetilamina (648 μ l, 5,02 mmoles) e 1-terc-butoxicarbonil-4-piperidona (500 mg, 2,5 mmoles) em THF (8 ml) foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio (798 mg, 3,76 mmoles) seguido por ácido acético (144 μ l, 2,51 mmoles) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 40 h. Solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (15 ml) e água (15 ml). A camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio (2x15 ml) então salmoura (2x20 ml), foi seca ($MgSO_4$) e o solvente foi removido em vácuo. A matéria bruta foi purificada por cromatografia usando-se acetato de etila/éter de petróleo (2:1) como o eluente para dar o composto do título como óleo amarelo, m/z (ES^+) = 305,32 $[M+H]^+$.

Preparação 86: éster de terc-butila de ácido 4-metilaminopiperidina-1-carboxílico



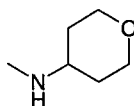
O composto do título foi preparado de acordo com a Preparação 23 a partir de éster de terc-butila de ácido 4-(benzilmetilamino)piperidina-1-carboxílico (Preparação 85). δ_H (CD_3OD): 4,13-4,03 (2H, m), 2,90-2,76 (2H, br m), 2,63-2,53 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,97-1,87(2H, m), 1,49 (9H, s), 1,27-1,16 (2H, m).

Preparação 87: benzilmetil(tetrahidropiran-4-il)amina



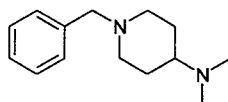
O composto do título foi preparado de acordo com a Preparação 85 a partir de N-benzilmetilamina e tetrahydro-4H-piran-4-ona. Purificação da matéria bruta por cromatografia usando-se diclorometano/metanol (98:2) como o eluente deu o composto do título como um óleo amarelo. δ_H (CD_3OD): 7,50-7,40 (5H, m), 4,08 (2H, m), 4,06- (2H, s), 3,49-3,40 (2H, ddd), 3,23-3,14 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,03-1,97 (2H, m), 1,89-1,76 (2H, m).

Preparação 88: cloridrato de metil(tetrahidropiran-4-il)amina



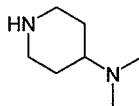
O composto do título foi preparado de acordo com a Preparação 23 a partir de benzilmetil(tetrahidropiran-4-il)amina (Preparação 87). Matéria bruta foi dissolvida em metanol e uma solução de HCl a 1 M em éter foi adicionada gota a gota para formar um precipitado. O produto foi filtrado e foi lavado com éter para dar o composto do título como o sal de cloridrato como um sólido cristalino branco. δ_H (CD_3OD): 4,11-4,00 (2H, m), 3,53-3,43 (2H, m), 3,37-3,27 (1H, m), 2,74 (3H, s), 2,11-2,03 (2H, m), 1,74-1,60 (2H, m).

Preparação 89: 1-benzilpiperidin-4-il-dimetilamina



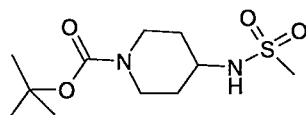
A uma solução de 4-amino-1-benzilpiperidina (534 μ l, 2,63 mmoles) em ácido fórmico (8,5 ml) a 0°C foi adicionada solução de formaldeído (37%, 5,5 ml) e a mistura foi aquecida até o refluxo por 6 h. Solvente foi removido em vácuo e o resíduo bruto foi dividido entre acetato de etila (20 ml) e água (20 ml). A camada aquosa foi separada e foi levada para pH 12 com solução de NaOH a 2 M antes de ser extraída com acetato de etila (2x20 ml). A porção orgânica foi lavada com salmoura (30 ml) e foi seca (MgSO₄) antes de se remover o solvente em vácuo para dar o composto do título como um óleo amarelo. m/z (ES⁺) = 219,25 [M + H]⁺.

10 Preparação 90: dimetilpiperidin-4-il amina

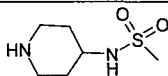


O composto do título foi preparado de acordo com a Preparação 23 a partir de 1-benzilpiperidin-4-il-dimetilamina (Preparação 89). δ_H (CD₃OD): 3,17-3,09 (2H, m), 2,66-2,54 (2H, m), 2,30 (6H, s), 2,26 (1H, m), 1,94-1,86 (2H, m), 1,49-1,29 (2H, m).

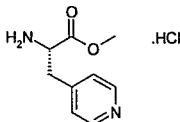
15 Preparação 91: éster de terc-butila de ácido 4-metanossulfonilamino-piperidina-1-carboxílico



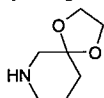
A uma solução de 4-amino-1-Boc-piperidina (300 mg, 1,50 mmoles) em diclorometano (2,0 ml) foi adicionada uma solução de cloreto de metanossulfonila (348 μ l, 4,49 mmoles) em diclorometano (1 ml) seguido por uma solução de piridina (485 μ l, 5,99 mmoles) em diclorometano (1 ml), e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Água (10 ml) foi adicionada, a mistura foi separada e a camada orgânica foi lavada com HCl a 1 M (10 ml), solução de bicarbonato de sódio (10 ml) então salmoura (2x10 ml). A solução foi seca (MgSO₄) e solvente foi removido em vácuo. A matéria bruta foi purificada por cromatografia usando-se diclorometano/metanol (95:5) como o eluente para dar o composto do título como um pó esbranquiçado. δ_H (CD₃OD): 4,46-4,40 (1H, m), 4,09-3,97 (2H, m), 3,53-3,40 (1H, m), 3,0 (3H, s), 2,93-2,81 (2H, m), 2,01-1,93 (2H, m), 1,50-1,37 (2H, m).

Preparação 92: N-piperidin-4-il metanossulfonamida

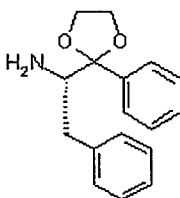
O composto do título foi preparado a partir de éster de terc-butila de ácido 4-metanossulfonilaminopiperidina-1-carboxílico (Preparação 91) de acordo com a Preparação 82 como um pó esbranquiçado. δ_H (CD₃OD): 3,67-3,57 (1H, m), 3,47-3,40 (2H, m), 3,19-3,10 (2H, m), 3,03 (3H, s), 2,26-2,17 (2H, m), 1,87-1,76 (2H, m).

Preparação 93: cloridrato de éster de metila de ácido 2-(S)-amino-3-piridin-4-il propiônico

O composto do título foi preparado de acordo com a Preparação 78, usando-se Boc-3-(4-piridil)-1-alanina como o ácido de partida. δ_H (CD₃OD): 8,90 (2H, br s), 8,16 (2H, br s), 4,73-4,60 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,73-3,50 (2H, m).

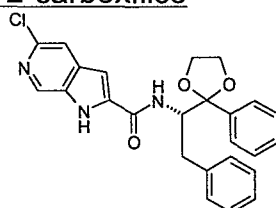
Preparação 94: 1,4-Dioxa-7-aza-espiro[4,5]decano

A uma solução de 1-Boc-3-piperidona (700 mg, 3,5 mmoles) em tolueno (20 ml) foi adicionado etileno glicol (588 μ l, 10,54 mmoles) seguido por hidrato de ácido p-tolueno sulfônico (1,0 g, 5,27 mmoles) e a reação foi aquecida até o refluxo usando-se aparelho Dean-Stark por 7h. À mistura foi adicionada solução de NaHCO₃, e a camada orgânica foi removida. A fase aquosa foi evaporada até a secura e o resíduo resultante foi dissolvido em THF. Filtração através de celite e remoção do solvente em vácuo deu o produto desejado como óleo marrom-claro. δ_H (CD₃OD): 3,99 (2H, s), 3,73-3,57 (2H, m), 3,63 (4H, m), 2,77 (1H, m), 2,73 (1H, m), 1,76 (2H, m).

Preparação 95: 2-fenil-1-(S)-(2-fenil-[1,3]dioxolan-2-il)-etilamina

A uma solução de 2-(S)-(N-terc-butiloxicarbonil)-amino-1,3-difenil-1-propanona comercialmente disponível (250 mg, 0,76 mmol) em tolueno (100 ml) foi adicionado etileno glicol (1,0 ml, 17,9 mmoles) e monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (262 mg, 1,38 mmol). A mistura resultante foi aquecida sob refluxo por 48 h, removendo água com um sifão Dean-Stark. Depois do resfriamento para temperatura ambiente a mistura foi diluída com acetato de etila (200 ml) e sucessivamente foi lavada com solução de hidróxido de sódio diluída (1 M, 2 x 50 ml) e salmoura (50 ml). A solução foi seca (MgSO_4) e foi concentrada para dar um óleo que foi purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (eluente: acetato de etila) para dar o composto do título como óleo incolor. δ_{H} (CDCl_3): 2,07 (2H, br s), 2,37 (1H, dd), 2,92 (1H, dd), 3,36 (1H, m), 3,85-4,35 (4H, 3m), 7,14-7,59 (10H, m); m/z (ES^+) = 270,20 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; TR = 2,63 min.

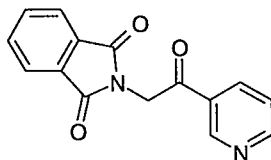
Preparação 96: [2-fenil-1-(6)-(2-fenil-[1,3]dioxolan-2-il)etil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



A uma solução de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18, 88 mg, 0,403 mmol) e 2-fenil-1-(S)-(2-fenil-[1,3]dioxolan-2-il)etilamina (Preparação 95, 104 mg, 0,386 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado HOBt (65 mg, 0,424 mmol), DIPEA (0,155 ml, 0,890 mmol) e EDCI (90 mg, 0,469 mmol). Depois da agitação à temperatura ambiente por 12 h a mistura foi adicionada a salmoura diluída (100 ml, água/salmoura:1/1). Extração com acetato de etila (4 x 25 ml), lavagem dos extratos combinados com ácido clorídrico diluído (1 M, 30 ml), solução de hidróxido de sódio aquosa diluída (1 M, 30 ml) e salmoura (50 ml) seguido por secagem (MgSO_4) deu depois da concentração um resíduo que foi purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 50/50). O composto do título foi obtido como um óleo incolor, δ_{H} (CDCl_3): 2,73 (1H, dd), 3,10 (1H, dd), 3,84-4,22 (4H, 4m), 5,01 (1H,

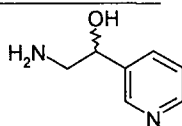
ddd), 6,37(1H, d), 6,72 (1H, s), 7,05-7,62 (11H, 3m), 8,64 (1H, s), 10,48 (1H, s); m/z (ES^+) = 448,24 $[M + H]^+$; TR = 3,64 min.

Preparação 97: 2-(2-oxo-2-piridin-3-il-etil)isoindol-1,3-diona



Uma solução de bromometilpiridin-3-il cetona (4,55 g, 16,2 mmol) e ftalimida de potássio (6,0 g, 32,4 mmol) em DMF (50 ml) foi agitada por 3 dias à temperatura ambiente antes da adição à salmoura diluída (500 ml, 1:1). A solução foi tornada ácida (pH 2) com ácido clorídrico diluído (1 M) antes de ser lavada com acetato de etila (2 x 100 ml). A camada aquosa foi então tornada alcalina (pH 12) novamente com solução de hidróxido de sódio (2 M) e foi extraída com DCM (4 x 200 ml). Os extratos foram combinados e foram secos ($MgSO_4$) antes de serem concentrados em vácuo. Recristalização a partir de metanol (2x) permite que se remova ftalimida cristalina e para enriquecer o composto do título no licor-mãe. O produto bruto foi usado na Preparação 98 sem outra purificação. δ_H (d_6 DMSO): 5,33 (2H, s), 7,64 (1H, dd), 7,92, 7,97 (4H, 2m), 8,43 (1H, m), 8,88 (1H, m), 9,28 (1H, s); m/z (ES^+) = 308,13 $[M + MeCN + H]^+$; TR = 2,39 min.

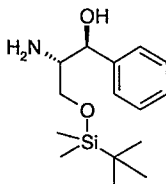
Preparação 98: 2-amino-1-piridin-3-iletanol



A uma solução de 2-(2-oxo-2-piridin-3-iletil)isoindol-1,3-diona bruta (Preparação 97, 5,0 g, ~19,0 mmol) em isopropanol aquoso (210 ml, água/IPA:1/6) foi adicionado boroidreto de sódio (10,2 g, 270 mmol) em 2 porções. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 12 h antes de ser cuidadosamente acidificada (pH 2) com ácido clorídrico diluído (1 M). Depois da remoção do solvente o resíduo foi colocado em água destilada (100 ml) e foi passado através de uma coluna enchida com resina de troca de íons (amberlite IR 120, forma H^+ , 300 g, eluente: 500 ml de água então 1 L de solução de amônio aquosa a 2 M). Concentração das frações alcalinas deu o composto do título como um óleo amarelo. δ_H (d_6 DMSO): 2,74, 2,85 (2H,

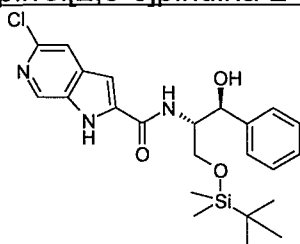
2m), 4,66 (1H, m), 5,15 (3H, br s), 7,36 (1H, dd), 7,75 (1H, m), 8,46 (1H, m), 8,56 (1H, m); m/z (ES^+) = 139,11 [$M + H$] $^+$; TR = 0,21 mm.

Preparação 99: 2-(S)-amino-3-(terc-butildimetilsilanilóxi)-1-(S)-fenilpropan-1-ol



5 A uma solução de (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol (2,07 g, 12,4 mmoles) em DMF (10 ml) foi adicionado imidazol (1,0 g, 14,7 mmoles) e cloreto de terc-butildimetilsilila (2,30 g, 15,3 mmoles). Depois da agitação à temperatura ambiente por 12 h a mistura foi adicionada à salmoura diluída (150 ml, água/salmoura:1/1). Extração com acetato de etila (4 x 30
10 ml), lavagem dos extratos combinados com salmoura (30 ml) e secagem ($MgSO_4$) deu depois da concentração um resíduo que foi purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (eluente: acetato de etila). O composto do título foi obtido como óleo incolor. δ_H ($CDCl_3$): 0,24, 0,26 (6H, 2s), 1,12 (9H, s), 2,50-2,78 (3H, br s), 3,16 (1H, ddd), 3,78 (1H, dd), 3,85 (1H, dd),
15 4,84 (1H, d), 7,49-7,55 (5H, m); m/z (ES^+) = 282,32 [$M + H$] $^+$; TR = 2,87 min.

Preparação 100: [1-(S)-terc-butildimetilsilaniloximetil]-2-(S)-hidróxi-2-feniletil] amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

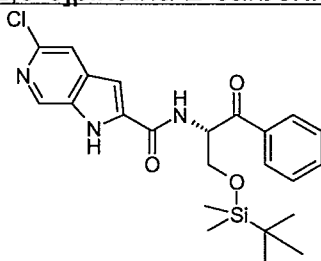


A uma solução de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18, 520 mg, 2,65 mmoles) e 2-amino-3-(terc-butildimetilsilanilóxi)-1-fenilpropan-1-ol (Preparação 99, 780 mg, 2,77 mmoles) em DMF (15 ml) foi adicionado HOBt (411 mg, 2,68 mmoles), DIPEA (0,96 ml, 5,51 mmoles) e EDCI (589 mg, 3,07 mmoles). Depois da agitação à temperatura ambiente por 12 h a mistura foi adicionada a salmoura diluída (150 ml, água/salmoura:1/1). Extração com acetato de etila (4 x 50 ml), lava-
20

ção dos extratos combinados com ácido clorídrico diluído (1 M, 50 ml), solução de hidróxido de sódio aquosa diluída (1 M, 50 ml) e salmoura (50 ml) seguido por secagem (MgSO_4) deu depois da concentração um resíduo que foi purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila: 50/50). O composto do título foi obtido como óleo incolor.

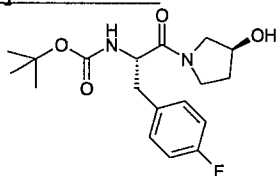
δ_{H} (CD_3OD): 0,00, 0,01 (6H, 2s), 0,84 (9H, s), 3,60 (1H, dd), 3,84 (1H, dd), 4,33 (1H, ddd), 4,98 (1H, d), 7,05 (1H, s), 7,12-7,37 (SH, 3m), 7,60 (1H, s), 8,49 (1H, s); m/z (ES^+) = 460,36 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 4,16 min.

Preparação 101: [1-(S)-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-oxo-2-feniletil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



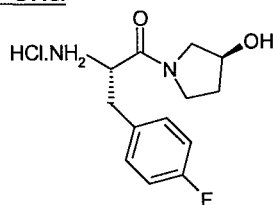
A uma solução de [1-(S)-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-(S)-hidróxi-2-feniletil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 100, 304 mg, 0,661 mmol) em DCM seco (10 ml) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (342 mg, 0,806 mmol). Depois da agitação por 3 h à temperatura ambiente solução de tiosulfato de sódio alcalina foi adicionada (5,4 g Na_2SO_3 dissolvido em 20 ml de solução de NaHCO_3 saturada) e a emulsão vigorosamente foi agitada por um adicional de 30 min. Acetato de etila (150 ml) foi adicionado e a camada aquosa foi removida. A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 ml), foi seca (MgSO_4) e concentrada para dar um resíduo que foi purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila:50/50) para dar o composto do título como sólido incolor. m/z (ES^+) = 458,34 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 4,32 min.

Preparação 102: éster de terc-butila de ácido [1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(3-(S)-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]carbâmico



A uma solução agitada de (S)-N-Boc-4-fluorofenilalanina (5,08 g, 17,9 mmoles) e (S)-3-hidroxipirrolidina (1,05 ml, 19,7 mmoles) em DMF anidro (200 ml), foi adicionado DIPEA (6,87 ml, 39,5 mmoles) e HOBt.H₂O (3,02 g, 19,7 mmoles). A mistura de reação foi agitada por 10 min à temperatura ambiente então EDCI (4,13 g, 21,5 mmoles) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 20 h à temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos em vácuo então o resíduo foi dividido entre água (200 ml) e acetato de etila (200 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x50 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com solução de hidróxido de sódio aquosa (2 M, 3x50 ml), salmoura (100 ml), foram secos (MgSO₄), foram filtrados e foram concentrados em vácuo. O resíduo oleoso foi purificado via cromatografia instantânea (SiO₂, metanol/diclorometano, 1:19, v/v) para dar o composto do título como um óleo incolor que se tornou um sólido branco em repouso. m/z (ES⁺) = 353 [M+H]⁺; TR = 3,17 min.

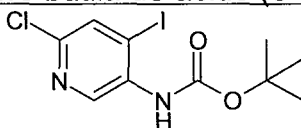
Preparação 103: cloridrato de 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(3-(S)-hidroxipirrolidin-1-il)propan-1-ona



A uma solução de éster (Preparação 102, 5,25 g, 14,9 mmoles) em metanol (anidro, 30 ml) foi adicionado HCl a 4 N em dioxano (7,64 ml, 30,6 mmoles) e a solução resultante foi agitada por 18 h à temperatura ambiente então os solventes foram removidos em vácuo. O resíduo foi dividido entre acetato de etila (150 ml) e água (100 ml). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi extraída com água (2x50 ml). Os extratos aquosos combinados foram lavados uma vez com acetato de etila (30 ml), então os extratos orgânicos combinados foram evaporados até a secura sob pressão reduzida para dar o composto do título como uma espuma branca. δ_H (CD₃OD): 1,47-1,62 (0,5H, m), 1,67-1,80 (1H, m), 1,83-1,96 (0,5H, m), 2,72-2,87 (1H, m), 2,96-3,12 (2H, m), 3,19-3,29 (1H, m), 3,30-3,62 (2H, m), 4,14-

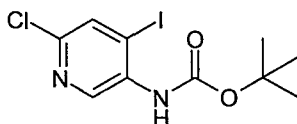
4,39 (2H, m), 6,91-7,08 (2H, m), 7,22(2H, dd).

Preparação 104: éster de terc-butila de ácido (6-cloropiridin-3-il)carbâmico



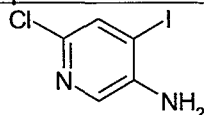
O composto do título foi preparado de acordo com o método descrito por Dinnell e outros (a patente U.S. no. 2002/0022624 A1). δ_H (CD-
5 Cl_3): 1,52 (9H, s), 6,52 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,97 (1H, d), 8,23 (1H, d).

Preparação 105: éster de terc-butila de ácido (6-cloro-4-iodopiridin-3-il)carbâmico



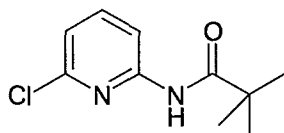
O composto do título foi preparado de acordo com o método descrito por Dinnell e outros (a patente U.S. no. 2002/0022624 A1) a partir
10 do composto da Preparação 104. δ_H (CDCl₃): 1,54 (9H, s), 6,62 (1H, s), 7,72 (1H, s), 8,93 (1H, s).

Preparação 106: 6-Cloro-4-iodopiridin-3-ilamina



O composto do título foi preparado de acordo com o método descrito por Dinnell e outros (a patente U.S. no. 2002/0022624 A1) a partir
15 do composto da Preparação 105. δ_H (CDCl₃): 4,12 (2H, br s), 7,60 (1H, s), 7,79 (1H, s).

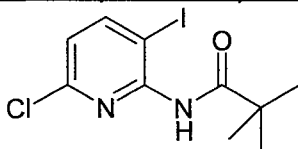
Preparação 107: N-(6-cloropiridin-2-il)-2,2-dimetil propionamida.



A uma solução de 2-amino-6-cloropiridina (3,0 g, 23,3 mmoles) em diclorometano (45 ml) sob argônio foi adicionada trietilamina (4,10 ml, 29,2 mmoles) e a reação foi resfriada até 0°C (banho de gelo). Uma solução
20 de cloreto de trimetilacetila (3,16 ml, 25,7 mmoles) em diclorometano (10 ml) foi adicionada gota a gota durante 20 min antes da agitação por 30 min a 0°C. A reação foi levada para temperatura ambiente e foi agitada por umas

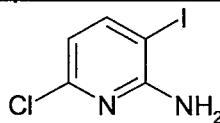
outras 5 h, então água (30 ml) foi adicionada. Os orgânicos foram separados e foram lavados com solução de Na_2CO_3 (2x50 ml), foram secos (MgSO_4) e solvente foi removido em vácuo. Purificação por cromatografia de coluna (SiO_2 , CH_2Cl_2) deu o composto do título, m/z (ES^+) = 213,04 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

5 Preparação 108: N-(6-cloro-3-iodopiridin-2-il)-2,2-dimetil propionamida.

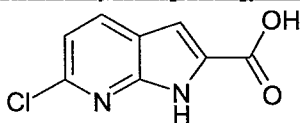


A uma solução seca de N-(6-cloropiridin-2-il)-2,2-dimetil propionamida (Preparação 107, 8,0 g, 37,6 mmoles) em THF (120 ml), resfriada até -78°C , foi adicionado gota a gota, uma solução de terc-butilítio em pentano (1,7 M, 48,7 ml, 82,8 mmoles) durante 40 min. A reação foi agitada a -78°C por 3 h antes da adição de uma solução de iodo (11,46 g, 45,1 mmoles) em THF (40 ml) gota a gota. A mistura foi levada para temperatura ambiente e foi agitada por 16 h. HCl a 2 M (30 ml) foi adicionado à reação, e depois de 20 min o solvente foi removido em vácuo. A matéria bruta foi dividida entre acetato de etila (200 ml) e água (150 ml). Orgânicos foram separados e foram lavados com 10% de solução de tiosulfato de sódio (4x 100 ml) então solução de NaHCO_3 (2x 100 ml), foram secos (MgSO_4) e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , CH_2Cl_2) para dar o composto do título, m/z (ES^+) = 338,93 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

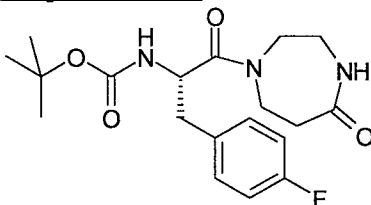
15 Preparação 109: 6-cloro-3-iodopiridin-2-ilamina.



20 Uma suspensão de N-(6-cloro-3-iodopiridin-2-il)-2,2-dimetil propionamida (Preparação 108, 5,0 g, 14,8 mmoles) em HCl a 1 M foi aquecida até o refluxo por 4,5h. A reação foi resfriada para temperatura ambiente e então foi extraída com éter de dietila (2x50 ml). Os orgânicos foram lavados com solução de Na_2CO_3 (2x50 ml) antes de ser seca (MgSO_4) e o solvente foi removido em vácuo. Purificação por cromatografia de coluna (SiO_2 , CH_2Cl_2) forneceu o composto do título. δ_{H} (CDCl_3); 7,76 (1H, d), 6,46 (1H, d), 5,43-5,20 (214, br s).

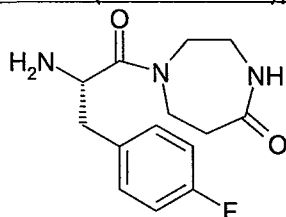
Preparação 110: ácido 6-cloro-1H-pirrol[2,3b]piridina-2-carboxílico.

A uma solução seca de 6-cloro-3-iodo-piridin-2-ilamina (Preparação 109, 2,80 g, 11,0 mmoles) em DMF (80 ml) sob argônio foi adicionado ácido pirúvico (2,29 ml, 33,0 mmoles), DABCO (3,70 g, 33,0 mmoles) então acetato de paládio(II) (124 mg, 0,55 mmol) e a mistura foi purgada com argônio por 20 min. A reação foi aquecida até 105°C (temperatura de banho) por 3 h antes de ser deixada se resfriar para temperatura ambiente. Solvente foi removido em vácuo então a matéria bruta foi dividida entre acetato de etila (100 ml) e água (75 ml). A camada orgânica foi separada e foi lavada com água (2x75 ml) antes de ser extraída para dentro de NaOH a 2 N (2x75 ml). A camada aquosa foi acidificada para pH 3 com HCl a 2 M e foi extraída para dentro de acetato de etila (2x100 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, foram secas (MgSO₄) e foram concentradas em vácuo. O resíduo foi suspenso em água e o filtrado foi removido para dar o composto do título, m/z (ES⁺) = 196,91 [M + H]⁺; TR = 3,07 min.

Preparação 111: éster de terc-butila de ácido [1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-il)etil]carbâmico

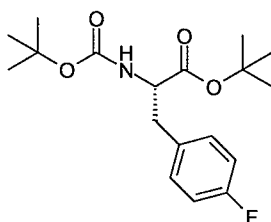
DIPPA (2,08 ml, 11,95 mmoles), BOC-1-fenilalanina (1,128 g, 3,98 mmoles) e HOBt (592 mg, 4,38 mmoles) foram adicionados a uma solução de [1,4]-diazepan-5-ona (500 mg, 4,38 mmoles) em DMF (10 ml) e a mistura foi agitada por 5 min. EDCI (992 mg, 5,18 mmoles) foi adicionado e a reação foi agitada por 16 h antes de se remover o solvente em vácuo. Purificação por cromatografia de coluna (SiO₂, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH) deu o composto do título, m/z (ES⁺) = 380,00 [M + H]⁺.

Preparação 112: 1-(S)-[2-amino-3-(4-fluorofenil)propionil][1,4]diazepan-5-ona



A uma solução de éster de terc-butila de ácido [1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(5-oxo-[1,4]diazepam-1-il)etil]carbâmico (Preparação 111, 1,23 g, 3,24 mmoles) em metanol (15 ml) foi adicionada uma solução de HCl a 4 M em dioxano (6,48 ml, 25,9 mmoles) e a reação foi agitada por 3,5 h. Solvente foi removido em vácuo então a matéria bruta foi tomada para dentro de água (20 ml). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (15 ml) então água foi removida em vácuo para fornecer o composto do título como seu sal de cloridrato. m/z (ES^+) = 279,95 $[M + H]^+$.

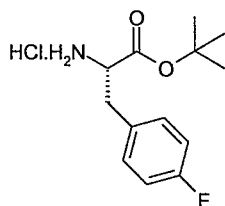
10 Preparação 113: éster de terc-butila de ácido 2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-fluorofenil)propionico



A uma solução agitada de (S)-N-Boc-4-fluorofenilalanina (2,83 g, 10,0 mmoles), DMAP (0,12 g, 1,0 mmol) em DCM (20 ml) e 2-metil-2-propanol (1,05 ml, 11,0 mmoles), foi adicionado DCC (2,27 g, 11,0 mmoles).

15 A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. A mistura de reação foi filtrada e foi lavada várias vezes com DCM. O filtrado foi concentrado em vácuo e foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo-se com acetato de etila:isohexano (1:4) para dar o composto do título, δ_H ($CDCl_3$): 1,39 (9H, s), 1,41 (9H, s), 3,01 (2H, m), 4,41 (1H, m), 4,98 (1H, m), 6,95 (2H, m),
20 7,12 (2H, m).

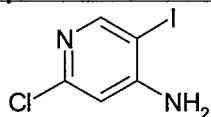
Preparação 114: cloridrato de éster de terc-butila de ácido 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)propiónico



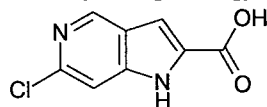
A uma solução agitada de acetato de etila (10 ml) e metanol (0,60 ml, 14,7 mmoles) foi resfriada até 0°C sob uma atmosfera de argônio.

- 5 Cloreto de acetila (1,05 ml, 14,7 mmoles) foi adicionado gota a gota, e a solução foi aquecida para temperatura ambiente e foi agitada por 30 min. Éster de terc-butila de ácido 2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-fluorofenil)propiónico (Preparação 113, 1 g, 2,95 mmoles) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. A mistura de reação foi filtrada, foi lavada várias vezes com éter de dietila e foi seca sob vácuo para dar o composto do título, δ_H (DMSO): 1,30 (9H, s), 3,01 (1H, dd), 3,20 (1H, dd), 4,08 (1H, m), 7,15 (2H, m), 7,32 (2H, m), 8,64 (3H, br s).
- 10

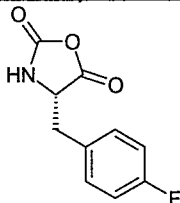
Preparação 115: 2-cloro-5-iodopiridin-4-ilamina



- Sulfato de prata (7,1 g, 22,8 mmoles) e 4-amino-2-cloropiridina (4,06 g, 31,6 mmoles) foram adicionados a uma solução de iodo (5,65 g, 22,3 mmoles) em etanol (100 ml) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 72 h. A suspensão amarela brilhante foi filtrada, foi lavada com metanol e o filtrado concentrada em vácuo. O resíduo foi dividido entre solução de Na_2CO_3 saturada (200 ml) e acetato de etila (200 ml). Depois da separação a camada orgânica foi lavada com solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 ml, 25%) e salmoura (50 ml), foi seca (MgSO_4), concentrada em vácuo e foi purificada por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com iso-hexano/acetato de etila (3:1 a 2,5:1) para dar o composto do título, δ_H (CDCl_3): 4,81 (2H, br s), 6,63 (1H, s), 8,38 (1H, s); m/z (ES^+) = 254,86 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$;
- 20
- 25 TR = 2,51 min.

Preparação 116: ácido 6-cloro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

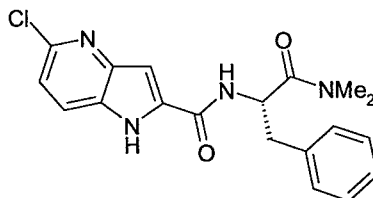
Ácido pirúvico (0,86 ml, 12,4 mmoles) foi adicionado a uma solução de 2-cloro-5-iodo-piridin-4-ilamina (Preparação 115, 1,05 mg, 4,13 mmoles), acetato de paládio (56 mg, 0,25 mmol) e DABCO (1,39 g, 12,4 mmoles) em DMF anidro (30 ml). A mistura de reação foi desgaseificada com argônio por 20 mm, então foi aquecida até 145⁰C por 2 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi colocado em água (200 ml). A suspensão foi tornada alcalina (pH 9-10) com solução NaOH diluída (1 M) e foi filtrada através de celite. Depois da lavagem do filtrado com acetato de etila (50 ml) e éter (50 ml) o pH foi ajustado para 3 com solução de HCl diluída (1 M). Extração com acetato de etila (5 x 50 ml), secagem dos extratos combinados (MgSO₄) e concentração deu o composto do título, δ_H (d₆ DMSO): 7,24 (1H, s), 7,42 (1H, s), 8,80 (1H, s); m/z (ES⁺) = 195,02 [M-H]⁻; TR = 2,36 min.

Preparação 117: 4(S)-(4-Fluorobenzil)oxazolidina-2,5-diona

A uma solução de ácido 2(S)-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-fluorofenil)propiónico (1,5 g, 5,29 mmoles) em acetato de etila (100 ml) sob uma atmosfera de argônio foi adicionado trifosgênio (628 mg, 2,12 mmoles). À solução foi adicionada trietilamina (0,8 ml, 5,76 mmoles) durante 1 min, e a reação foi agitada por 72 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado concentrado em vácuo para fornecer um resíduo oleoso. O matéria bruta foi recristalizada a partir de diclorometano frio e éter de petróleo para dar o composto do título, δ_H (CD₃OD): 7,20 (2H, m), 7,10 (2H, m), 5,86 (1H, s, (NH)), 4,58 (1H, s), 3,33-3,23 (2H, m), 3,11-3,00 (1H, m).

EXEMPLO 1

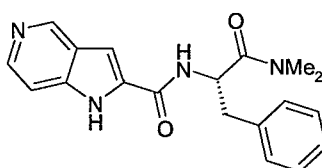
(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-feniletil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico



A uma solução de ácido 5-cloro-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico (Preparação 6, 36 mg, 0,18 mmol) em DMF (4 ml, anidro), foi adicionado cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenilpropionamida (Preparação 8, 46 mg, 0,20 mmol), DIPEA (105 mL, 6,05 mmoles) e HOBT (25 mg, 0,18 mmol) sequencialmente. A solução foi agitada por 5 min antes da adição de EDCI (42 mg, 0,22 mmol) em uma porção. A solução resultante foi agitada por 16 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila (50 ml) e salmoura (20 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 ml), então os orgânicos combinados foram lavados com água (3 x 10 ml) e salmoura (10 ml). A fase orgânica foi seca (MgSO₄), foi filtrada e foi concentrada em vácuo. Purificação via cromatografia de coluna instantânea eluindo-se com metanol/diclorometano (1:19) deu um óleo laranja que foi triturado com éter de dietila/hexano para dar o composto do título como um sólido laranja. δ_H (CDCl₃): 2,71 (3H, s), 2,93 (3H, s), 3,05-3,21 (2H, m), 5,28-5,39 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,17-7,36 (6H, m), 7,69 (1H, d, 9,23 Hz), 9,27 (1H, s); m/z (ES⁺) = 371,15 [M+H]⁺; TR = 3,28 min.

EXEMPLO 2

(1-dimetilcarbamoil-2(S)-feniletil)amida de ácido 1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico

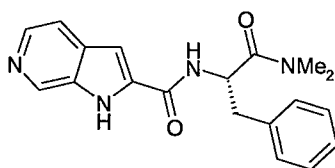


A uma solução de ácido 1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 12, 100 mg, 0,62 mmol) em DMF (15 ml) foi adicionado cloridra-

to de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenilpropionamida (Preparação 8, 141 mg, 0,62 mmol), HOBt (83 mg, 0,62 mmol) e DIPBA (0,21 ml, 1,23 mmol). Depois de 30 min, EDCI (154 mg, 0,80 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 72 h. O solvente foi removido em vácuo e o sólido foi dividido entre água (50 ml) e acetato de etila (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi seca (MgSO₄), foi concentrada em vácuo e foi purificada por cromatografia sobre sílica-gel usando-se metanol/diclorometano (6:94) como eluente para dar o composto do título como um sólido bege. δ_H (CD₃OD): 3,06-3,19 (2H, m), 4,83 (6H, s), 5,27 (1H, t), 7,20-7,32 (5H, m), 7,34 (1H, s), 7,45 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,87 (1H, s); m/z (ES⁺) 337 [M + H]⁺.

EXEMPLO 3

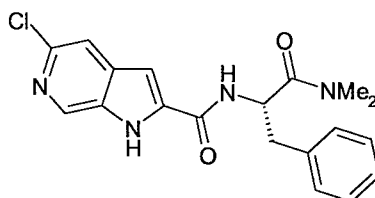
(1-dimetilcarbamoil-2(S)-feniletil)amida de ácido 1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



A uma solução de ácido 1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 15, 100 mg, 0,62 mmol) em DMF (15 mL), foi adicionado cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenilpropionamida (Preparação 8, 141 mg, 0,62 mmol), HOBt (83 mg, 0,62 mmol) e DIPEA (0,21 ml, 1,23 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 0,5 h, seguido pela adição de EDCI (154 mg, 0,80 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 72 h então foi dividida entre água (50 ml) e acetato de etila (3 x 50 ml). As frações orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), concentradas em vácuo e cromatografadas sobre sílica-gel eluindo-se com metanol/diclorometano (1:19) para dar o composto do título como um sólido amarelo. δ_H (CD₃OD): 2,88 (6H, s), 3,07-3,20 (2H, m), 5,28 (1H, t), 7,20 (1H, s), 7,22-7,31 (5H, m), 7,65 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,76 (1H, s); m/z (ES⁺) = 337 [M+H]⁺.

EXEMPLO 4

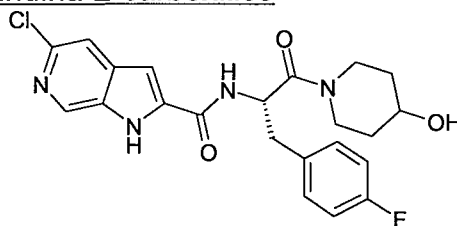
(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-feniletil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



A uma solução de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18, 100 mg, 0,51 mmol) em DMF (15 ml) foi adicionado cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenilpropionamida (Preparação 8, 116 mg, 0,51 mmol), HOBt (69 mg, 0,51 mmol) e DIPEA (0,18 ml, 1,02 mmol). Depois de 15 min, EDCI (127 mg, 0,66 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a 11 por 15 h. O solvente foi removido em vácuo e o sólido foi dividido entre água (50 mL) e acetato de etila (3 x 50 ml). As fases orgânicas foram secas (MgSO₄), foram concentradas em vácuo e foram purificadas por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol/diclorometano (1:19) para dar o composto do título como um sólido bege. δ_H (CD₃OD): 2,89 (6H, s), 3,05-3,19 (2H, m), 5,27 (1H, t), 7,16 (1H, s), 7,20-7,32 (5H, m), 7,67 (1H, s), 8,56 (1H, s); m/z (ES⁺) = 371 [M+H]⁺.

EXEMPLO 5

[1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



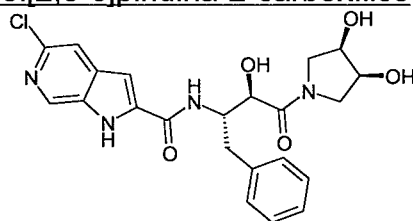
Via A: A uma solução de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propionico (EXEMPLO 228, 1,4 g, 3,87 mmoles) em DMF (35 ml) foi adicionado HATU (1,77 g, 4,64 mmoles) e a reação foi agitada por 10 min. 4-Hidroxipiperidina (0,43 g, 4,26 mmoles) foi adicionada, seguida por DIPEA (0,8 ml, 4,64 mmoles) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Solvente foi removido em vácuo e o mate-

rial bruto foi dividida entre acetato de etila (50 ml) e água (50 ml). Os orgânicos foram lavados com bicarbonato de sódio (2x30 ml) e salmoura (2x30 ml), foram secos (MgSO_4) e o solvente foi removido em vácuo. Purificação por cromatografia de coluna (SiO_2 , 96:4 diclorometano/metanol) deu o composto do título. m/z (ES^+) = 445,15 $[\text{M} + \text{H}]^+$ TR = 3,24 min.

Via B: O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18) e cloridrato de 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona (Preparação 20). O produto foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol/diclorometano (1:19) para dar o composto do título como um sólido amarelo pálido. δ_{H} (CD_3OD): 1,08-1,19 (0,5H, m), 1,29-1,51 (1,5H, m), 1,54-1,62 (0,5H, m), 1,73-1,84 (1,5H, m), 3,06-3,36 (4H, m), 3,67-3,95 (2,5H, m), 4,03-4,10 (0,5H, m), 5,32 (1H, t), 6,97-7,04 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,26-7,33 (2H, m), 7,66 (1H, s), 8,55 (1H, s); m/z (ES^+) 445 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 3,27 min.

EXEMPLO 6

[1-(S)-benzil-3-(cis-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(R)-hidróxi-3-oxopropil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

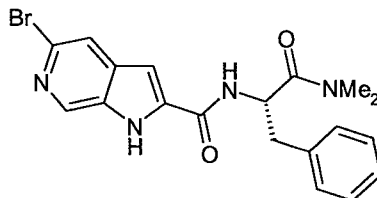


A uma solução de ácido (S)-3-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-2-(R)-hidróxi-4-fenilbutírico (EXEMPLO 44, 50 mg, 0,13 mmol), cis-3,4-dihidroxipirrolidina (Preparação 23, 15 mg, 0,15 mmol) e HOBt (27 mg, 0,20 mmol) em DMF (5 ml), foi adicionado DIPEA (47 μL , 0,27 mmol). Depois da agitação por 5 min, EDCI (28 mg, 0,15 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 72 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre água (30 ml) e acetato de etila (3 x 30 ml). As frações orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4), foram concentradas em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol/diclorometano (1:9) para dar o composto

do título como um sólido branco. m/z (ES^+) = 459 $[M + H]^+$. TR = 3,07 min.

EXEMPLO 7

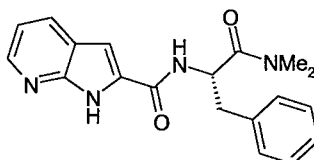
(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-feniletil)amida de ácido 5-bromo-1H-pirrol-[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- 5 A uma solução de ácido 5-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 27,50 mg, 0,21 mmol) em DMF (5 ml), foi adicionado cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenilpropionamida (Preparação 8, 52 mg, 0,23 mmol), HOBt (31 mg, 0,23 mmol) e DIPEA (72 mL, 0,41 mmol). Depois de 5 min, EDCI (44 mg, 0,23 mmol) foi adicionado e a reação foi agi-
- 10 tada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre água (30 ml) e acetato de etila (3 x 30 ml). As frações orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$), foram concentradas em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol/diclorometano (3:97) para dar o composto do título como um
- 15 sólido esbranquiçado. δ_H (CD_3OD): 2,88 (6H, s), 3,06-3,18 (2H, m), 5,27 (1H, t), 7,13 (1H, s), 7,19-7,29 (5H, m), 7,80 (1H, s), 8,53 (1H, s); m/z (ES^+) = 415 $[M + H]^+$.

EXEMPLO 8

(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-feniletil)amida de ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico

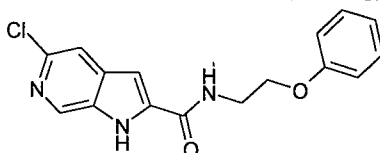


- 20 Trietilamina (82 μ l, 0,59 mmol) foi adicionada a cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenilpropionamida (Preparação 8, 117 mg, 0,51 mmol) em DCM (5 ml) à temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura foi resfriada até $0^\circ C$ e ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico (Preparação
- 25 28, 75 mg, 0,51 mmol) foi adicionado seguida por HOBt (102 mg, 0,765

mmol) e então EDCI (98 mg, 0,51 mmol). A mistura de reação foi então deixada se aquecer para temperatura ambiente, foi agitada por 4 dias e então foi diluída com acetato de etila (25 ml), foi lavada com solução de hidróxido de sódio aquosa (2M, 2 x 25 ml), ácido clorídrico aquoso (2N, 2 x 25 ml) e foi seca (MgSO₄). A solução orgânica foi concentrada em vácuo para dar uma espuma bege que foi purificada por cromatografia de coluna eluindo-se com metanol/diclorometano (2:98) para dar o composto do título como um sólido branco. δ_H (CDCl₃): 2,74 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,17 (2H, m), 5,41 (1H, dd), 6,90 (1H, s), 7,08-7,48 (7H, m), 7,98 (1H, d), 8,55 (1H, d); m/z (ES⁺) = 337,2 [M+H]⁺, TR = 1,38 min.

EXEMPLO 9

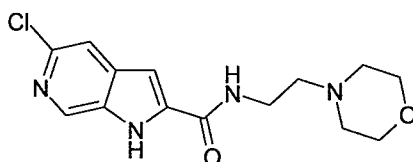
(2-fenoxietil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18) e 2-fenoxietilamina. O produto foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol/diclorometano (1:19) para dar o composto do título como um sólido amarelo. δ_H (CD₃OD): 3,79 (2H, t), 4,17 (2H, t), 6,88-6,97 (3H, m), 7,08 (1H, s), 7,16 (2H, t), 7,67 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/t (ES⁺) = 316 [M + H]⁺.

EXEMPLO 10

(2-morfolin-4-ietil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

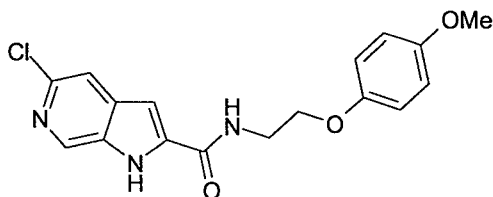


O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18) e 2-morfolin-4-ietilamina. O produto foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol/diclorometano (1:19) para dar o

composto do título como um sólido amarelo. δ_H (CD_3OD): 2,54-2,60 (4H, m), 2,64 (2H, t), 3,58 (2H, t), 3,69-3,73 (4H, m), 7,05 (1H, s), 7,66(1H, s), 8,58(1H, s); m/t (ES^+) = 309 $[M + H]^+$.

EXEMPLO 11

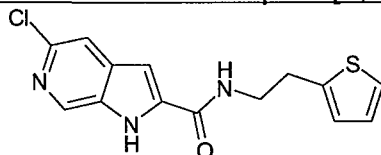
- 5 [2-(4-metoxifenóxi)etil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- 10 O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18) e 2-(4-metoxifenóxi)etilamina. O produto foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol/diclorometano (3:97) para dar o composto do título como um sólido amarelo. δ_H (CD_3OD): 3,71 (3H, s), 3,77 (2H, t), 4,12 (2H, t), 6,81-6,91 (4H, m), 7,09(1H, s), 7,67(1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES^+) = 346 $[M + H]^+$.

EXEMPLO 12

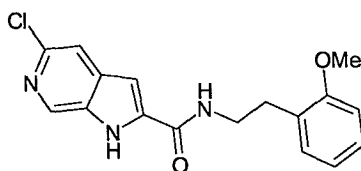
- 15 (2-tiofen-2-iletil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- 20 O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18) e 2-tiofen-2-iletilamina. O produto foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol/diclorometano (3:97) para dar o composto do título como um sólido amarelo. δ_H (CD_3OD): 3,16 (2H, t), 3,65 (2H, t), 6,89-6,94 (2H, m), 7,03 (1H, s), 7,20 (1H, d), 7,66(1H, s), 8,57(1H, s); m/z (ES^+) = 306 $[M + H]^+$.

EXEMPLO 13

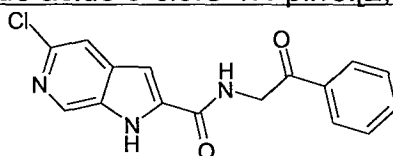
[2-(2-metoxifenil)etil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18) e 2-(2-metoxifenil)etilamina. O produto foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol/diclorometano (3:97) para dar o composto do título como um sólido amarelo. δ_H (CD₃OD): 2,94 (2H, t), 3,59 (2H, t), 3,78 (3H, s), 6,84 (1H, t), 6,89 (1H, d), 6,97 (1H, s), 7,12-7,18 (2H, m), 7,60 (1H, s), 8,55 (1H, s); m/z (ES⁺) = 330 [M + H]⁺.

EXEMPLO 14

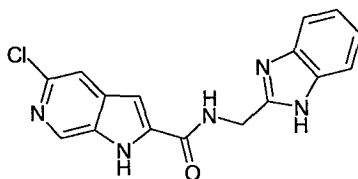
(2-oxo-2-feniletíl)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18) e 2-oxo-2-feniletilamina. O produto foi purificado por purificação dirigida por massa para dar o composto do título como um sólido laranja. m/z (ES⁺) = 314 [M + H]⁺; TR = 3,30 min.

EXEMPLO 15

(1H-benzolimidazol-2-ilmetil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

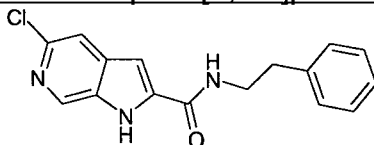


O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18) e 2-oxo-2-feniletilamina. O produto foi purificado por purificação

dirigida por massa para dar o composto do título como um sólido amarelo. m/z (ES^+) = 326 $[M + H]^+$; TR = 2,66 min.

EXEMPLO 16

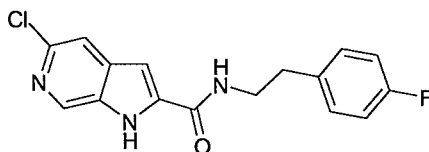
Fenetilamida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- 5 O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18) e fenetilamina. O produto foi purificado por purificação dirigida por massa para dar o composto do título como um sólido laranja. δ_H (CD_3OD): 2,94 (2H, t), 3,63 (2H, t), 7,00 (1H, s), 7,15-7,30 (5H, m), 7,64 (1H, s), 8,57 (1H, s); m/z (ES_4) 300 $[M + H]^+$.
- 10

EXEMPLO 17

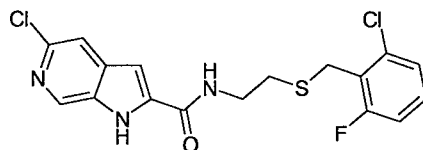
[2-(4-fluorofenil)etil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-C]piridina-2-carboxílico (Preparação 18) e 4-fluorofenzilsulfanil)etilamina. O produto foi purificado por purificação dirigida por massa para dar o composto do título como um sólido laranja. δ_H (CD_3OD): 2,93 (2H, t), 3,60 (2H, t), 6,97-7,04 (3H, m), 7,24-7,30 (2H, m), 7,65 (1H, s), 8,56 (1H, s); m/z (ES^+) = 318 $[M + H]^+$
- 15

20 EXEMPLO 18

[2-(2-cloro-6-fluorobenzilsulfanil)etil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

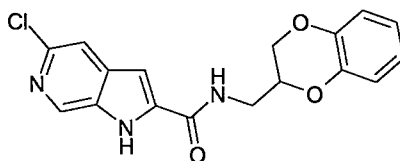


O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação

18) e 2,(2-cloro-6-fluorobenzilsulfanil)etilamina. O produto foi purificado por purificação dirigida por massa para dar o composto do título como um sólido amarelo. δ_H (CD_3OD): 2,82 (2H, t), 3,64 (2H, t), 3,95 (2H, s), 7,04-7,09 (2H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 7,67 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES4) = 398 $[M + H]^+$.

5 EXEMPLO 19

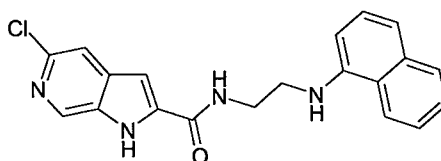
(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



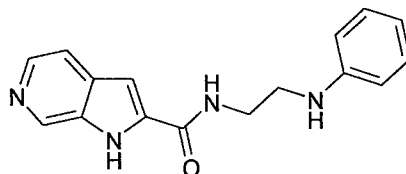
O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18) e 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-2-ilmetilamina. O produto foi purificado por purificação dirigida por massa para dar o composto do título como um sólido amarelo. δ_H (CD_3OD): 3,69-3,73 (2H, m), 3,97-4,03 (1H, m), 4,32-4,42 (2H, m), 6,77-6,88 (4H, m), 7,10 (1H, s), 7,67 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES⁺) = 344 $[M + H]^+$.

15 EXEMPLO 20

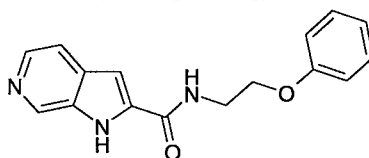
[2-(naftalen-1-ilamino)etil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



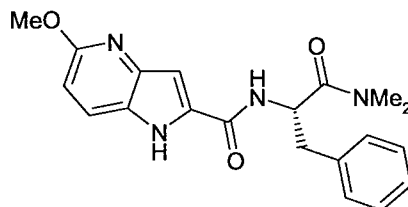
O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18) e 2-(naftalen-1-ilamino)etilamina. O produto foi purificado por purificação dirigida por massa para dar o composto do título como um sólido marrom. δ_H (CD_3OD): 3,55 (2H, t), 3,80 (2H, t), 6,68 (1H, d), 7,04 (1H, s), 7,14 (1H, d), 7,28 (1H, t), 7,36-7,42 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,70-7,74 (1H, m), 7,98-8,02 (1H, m), 8,58 (1H, s); m/z (ES⁺) = 365 $[M + H]^+$.

EXEMPLO 21(2-fenilaminoetil)amida de ácido 1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 15) e 2-fenilaminoetilamina para dar o composto do título como um sólido amarelo pálido. δ_H (CD₃OD): 3,37 (2H, t), 6,61 (1H, t), 6,69 (2H, d), 7,08-7,13 (2H, m), 7,64 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,78 (1H, s); m/z (ES⁺) = 281 [M + H]⁺.

EXEMPLO 22(2-fenoxietil)amida de ácido 1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 15) e 2-fenoxietilamina para dar o composto do título como um sólido amarelo pálido. δ_H (CD₃OD): 3,81 (2H, t), 4,18 (2H, t), 6,89-6,97 (3H, m), 7,14 (1H, s), 7,26 (2H, t), 7,65 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,78 (1H, s); m/z (ES⁺) = 282 [M + H]⁺.

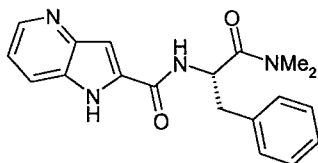
EXEMPLO 23(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-feniletil)amida de ácido 5-metóxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico

A uma solução de ácido 5-metóxi-1H-pirrol-[3,2-b]piridina-2-carboxílico (Preparação 36, 50 mg, 0,26 mmol) em DMF (3 ml), foi adicionado DIPEA (100 μ l, 0,57 mmol), HOBt (35 mg, 0,26 mmol) e EDCI (60 mg, 0,3 mmol) sequencialmente. A mistura de reação foi agitada por 5 min antes da

adição de cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenilpropionamida (Preparação 8, 65 mg, 0,29 mmol) em uma porção. A mistura de reação foi agitada por 21h à temperatura ambiente então água (15 ml) e diclorometano (30 ml) foram adicionados. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 min e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 15 ml) e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (30 mL), foram secos (MgSO₄), foram filtrados e foram combinados em vácuo. Purificação via cromatografia de coluna instantânea (SiO₂, acetato de etila/isohexano, 1:1) deu um óleo amarelo. Trituração com água seguida por filtração e secagem deu o composto do título como um sólido branco. δ_H (CD₃OD): 2,88 (6H, 2 x s), 3,12 (2H, m), 3,94 (3H, s), 5,26 (1H, dd), 6,71 (1H, d), 7,13 (1H, s), 7,25 (5H, m), 7,74 (1H, d); m/z (ES⁺) = 367 [M + H]⁺; TR = 3,20 min.

EXEMPLO 24

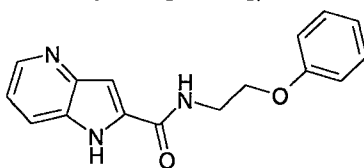
15 (1-dimetilcarbamoil-2-(S)-feniletil)amida de ácido 1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico



Preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico (Preparação 32) e cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenil-propionamida (Preparação 8, 78 mg, 0,34 mmol). O composto do título foi isolado como um sólido branco. δ_H (d₆ DMSO): 2,82 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,03 (2H, m), 5,12 (1H, m), 7,16 (2H, m), 7,24 (2H, m), 7,32(2H, m), 7,40 (1H, d), 7,74 (1H, d), 8,37 (1H, dd), 8,93 (1H, d); m/z (ES⁺) = 337 [M + H]⁺; TR = 3,10 min.

EXEMPLO 25

25 (2-fenoxietil)amida de ácido 1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico

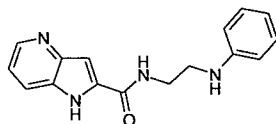


A uma solução de ácido 1H-pirrol[3,2-b]piridina-2- carboxílico

(Preparação 32, 50 mg, 0,31 mmol) em DMF (5 ml), foi adicionada 2-fenoxietilamina (44 μ L, 0,34 mmol), DIPEA (118 μ L, 0,68 mmol) e HOBt (42 mg, 0,3 mmol) sequencialmente. A mistura de reação foi agitada por 5 min antes da adição de EDCI (42 mg, 0,22 mmol) em uma porção. A mistura resultante foi agitada por 20 h à temperatura ambiente e foi dividida entre acetato de etila (50 ml) e água (20 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 30 ml). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 ml), foram secas (MgSO_4), foram filtradas e foram concentradas em vácuo para dar um óleo. Trituração com éter de dietila/isohexano e coleta por filtração deu, depois da secagem ao ar, o composto do título como um sólido de cor creme. δ_{H} (d_6 DMSO): 3,48 (2H, m), 4,14 (2H, t), 6,94 (3H, m), 7,17 (1H, dd), 7,28 (3H, m), 7,77 (1H, d), 8,37 (1H, dd), 8,86 (1H, t); m/z (ES^+) = 282 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 2,60 min.

EXEMPLO 26

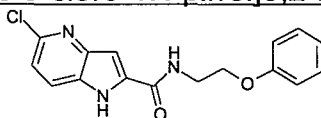
(2-fenilaminoetil)amida de ácido 1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico (2-fenilaminoetil)amida



O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 25 exceto N-feniletilenodiamina (44 μ L, 0,34 mmol) foi usado no lugar de 2-fenoxietilamina. O composto do título foi isolado um sólido cremoso. δ_{H} (d_6 DMSO): 3,23 (2H, m), 3,37 (2H, m), 5,70 (1H, t), 6,52 (1H, t), 6,63 (2H, dd), 7,07 (2H, dd), 7,17 (1H, dd), 7,22 (1H, s), 7,77 (1H, d), 8,37 (1H, dd), 8,73 (1H, t); m/z (ES^+) = 281 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 2,36 min.

EXEMPLO 27

(2-fenoxietil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico

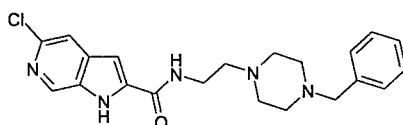


O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico (Preparação 6) e 2-fenoxietilamina. Na conclusão da reação, a mistura foi dividida entre água e diclorometano sobre uma frita hidrofóbica, lavando-se com di-

clorometano. O filtrado orgânico foi concentrado em vácuo então foi triturado com diclorometano/metanol/acetato de etila para dar o composto do título como um sólido branco. δ_H (d_6 DMSO): 3,68 (2H, m), 4,13 (2H, m), 6,94 (3H, m), 7,25 (4H, m), 7,83(1H, d), 8,95 (1H, t), 12,09 (1H, s). $m/z(ES^+) = 316 [M + H]^+$; TR = 3,45 min.

EXEMPLO 28

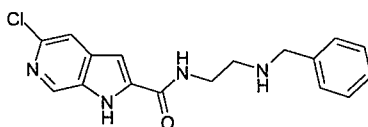
[2-(4-benzilniperazin-1-il)etil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18) e 4-benzilpiperazin-1-iletilamina. O produto foi purificado por purificação dirigida por massa para dar o composto do título como um sólido laranja. $m/z (ES^+) = 398 [M + H]^+$; TR = 2,75 min.

EXEMPLO 29

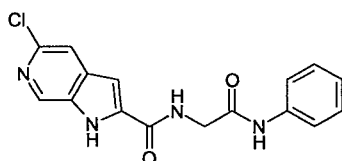
(2-benzilaminoetil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 1 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18) e 2-benzilaminoetilamina. O produto foi purificado por purificação dirigida por massa para dar o composto do título como um sólido esbranquiçado. $m/z (ES^+) = 329 [M + H]^+$; TR = 2,75 min.

EXEMPLO 30

Fenilcarbamoilmetilamida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

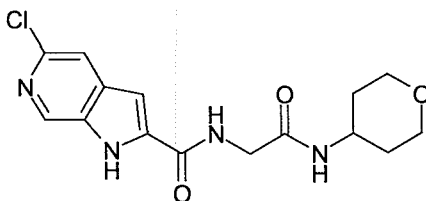


A uma solução de ácido [(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-

carbonil)amino] acético (EXEMPLO 40, 30 mg, 0,12 mmol) em DMF (2 ml) foi adicionada anilina (12 μ l, 0,13 mmol), HOBt (16 mg, 0,12 mmol) e DIPEA (41 μ l, 0,24 mmol). Depois de 5 min, EDCI (29 mg, 0,15 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o sólido foi dividido entre água (20 ml) e acetato de etila (3 x 20 ml). As frações orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4), foram concentradas em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol/diclorometano (1:19) para dar o composto do título como um sólido amarelo. m/z (ES^+) = 329 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 3,17 min.

10 EXEMPLO 31

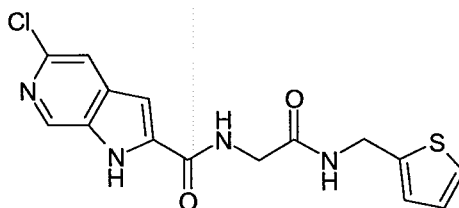
[(tetrahidropiran-4-ilcarbamoil)metil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento do EXEMPLO 30 exceto 4-aminotetrahidropirano foi usado no lugar de anilina. Depois de 16 h a mistura de reação foi despejada para dentro de água e foi deixada por uma outras 16 h. O sólido foi filtrado e foi seco para dar o composto do título como um sólido cristalino branco. m/z (ES^+) = 337 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 2,72 min.

EXEMPLO 32

20 {[(tiofen-2-ilmetil)carbamoil]metil}amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-piridina-2-carboxílico

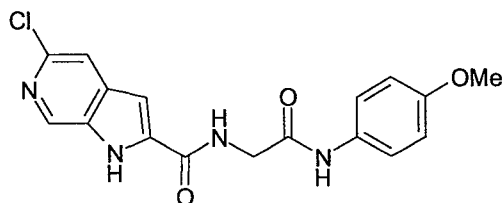


O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 30 exceto 2-aminometiltiofeno foi usado no lugar de anilina. Depois da agitação por 16 h a mistura de reação foi despejada para dentro de água e o precipitado foi filtrado e foi seco para dar o composto do título como um sólido

branco. m/z (ES^+) 349 $[M + H]^+$; TR = 3,07 min.

EXEMPLO 33

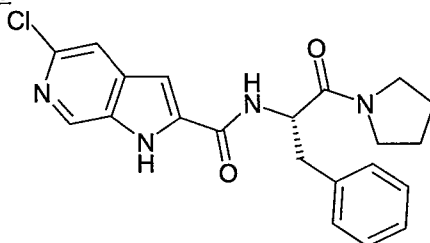
[(4-metoxifenilcarbamoil)metil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



5 O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 30 exceto p-anisidina foi usada no lugar de anilina. Depois da agitação por 16 h, a mistura de reação foi despejada para dentro de água e o precipitado foi filtrado e foi seco para dar o composto do título como um sólido bege. m/z (ES^+) = 359 $[M + H]^+$; TR = 3,22 min.

10 EXEMPLO 34

(1-(S)-benzil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



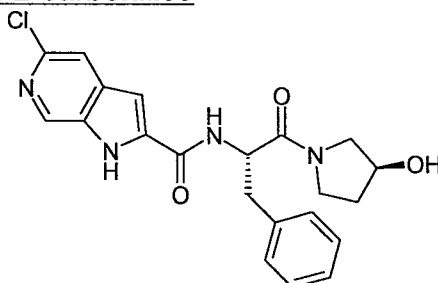
A uma solução de ácido 2-(5)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-carbonil)amino]-3-fenilpropionico (EXEMPLO 42, 50 mg, 0,15 mmol) em

15 DMF (3 ml) foi adicionada pirrolidina (13 μ l, 0,16 mmol), HOBt (20 mg, 0,15 mmol) e DIPEA (51 μ l, 0,29 mmol). Depois de 5 min, EDCI (36 mg, 0,19 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o sólido foi triturado com água, foi filtrado e foi seco para dar o composto do título como um sólido bege. m/z (ES^+)

20 397 $[M + H]^+$; TR = 3,38 min.

EXEMPLO 35

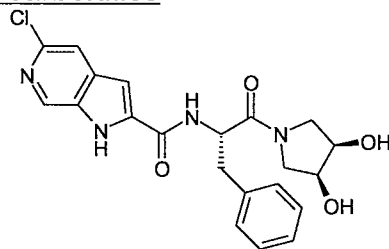
[1-(S)-benzil-2-(3-(S)-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



A uma solução de ácido 2-(S)-[5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenilpropiónico (EXEMPLO 42, 50 mg, 0,15 mmol) em DMF (3 ml) foi adicionada 3-(5)-hidroxipirrolidina (13,9 mg, 0,16 mmol), HOBt (20 mg, 0,15 mmol) e DIPEA (51 µl, 0,29 mmol). Depois de 5 min, EDCI (36 mg, 0,19 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre água (20 ml) e acetato de etila (3 x 20 ml), foi seco (MgSO₄) e foi concentrado em vácuo. Purificação via cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol/diclorometano (4:96) deu o composto do título como um sólido branco. m/z (ES⁺) = 413 [M + H]⁺; TR = 3,20 min.

EXEMPLO 36

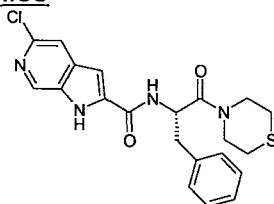
15 [1-(S)-benzil-2-(3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 35 exceto cis-3,4-dihidroxipirrolidina foi usada no lugar de 3-(5)-hidroxipirrolidina. Purificação via cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com a gradiente de metanol/diclorometano (4:96 a 1:9) deu o composto do título como um sólido branco. m/z (ES⁺) = 429 [M + H]⁺; TR = 3,12 min.

EXEMPLO 37

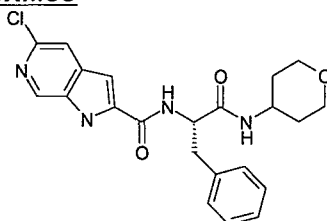
(1-(S)-benzil-2-oxo-2-tiomorfolin-4-iletil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento usado pelo EXEMPLO 35 exceto tiomorfolina foi usada no lugar de 3-(S)-hidroxipirrolidina. Purificação via cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol/diclorometano (3:97) deu o composto do título como um sólido branco. m/z (ES^+) = 429 $[M + H]^+$; TR = 3,54 min.

EXEMPLO 38

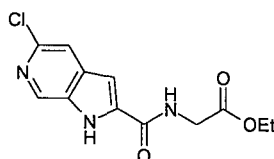
[2-fenil-1-(S)-(tetrahidropiran-4-ilcarbamoil)etil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 35 exceto 4-aminotetrahidropirano foi usado no lugar de 3-(S)-hidroxipirrolidina. O produto foi recristalizado a partir de metanol/diclorometano (3:97) para dar o composto do título como um sólido branco. m/z (ES^+) = 427 $[M + H]^+$; TR = 3,23 min.

EXEMPLO 39

Éster de etila de ácido [(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-acético

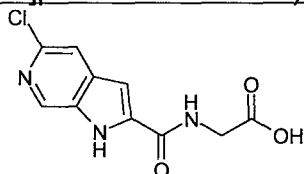


A uma solução de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18, 800 mg, 4,1 mmoles) em DMF (40 ml) foi adicionado cloridrato de éster de etila de glicina (625 mg, 4,5 mmoles), HOBT (0,55

g, 4,1 mmoles) e DIPEA (2,13 ml, 12,2 mmoles). Depois de 5 min, EDCI (1,01 g, 5,3 mmoles) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o sólido foi dividido entre água (100 ml) e acetato de etila (3 x 80 ml). As frações orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), foram concentradas em vácuo e foram purificadas por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol/diclorometano (4:96) para dar o composto do título como um sólido amarelo. δ_H (CD₃OD): 1,28 (3H, t), 4,14 (2H, s), 4,23 (2H, q), 7,10 (1H, s), 7,68 (1H, s), 8,59 (1H, s); m/z (ES⁺) = 282 [M + H]⁺.

10 EXEMPLO 40

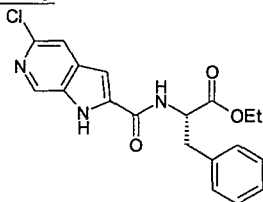
Ácido [(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]acético



A uma solução de éster de etila de ácido [(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]acético (EXEMPLO 39, 500 mg, 1,8 mmol) em THF (30 ml) foi adicionado solução de hidróxido de sódio (1,8 ml, 2 M, 3,6 mmoles) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. O solvente foi removido em vácuo e o sólido foi dividido entre ácido clorídrico (1 M, 100 ml) e acetato de etila (2 x 100 ml). A camada aquosa foi concentrada em vácuo e o resíduo sólido foi suspenso em água (10 ml), foi filtrado e foi seco para dar o composto do título como um sólido esbranquiçado. δ_H (d₆ DMSO): 3,97 (2H, d), 7,18 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,57 (1H, s), 9,17 (1H, t), 12,32 (1H, s); m/z (ES⁺) = 254 [M + H]⁺.

EXEMPLO 41

Éster de etila de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenilpropionico

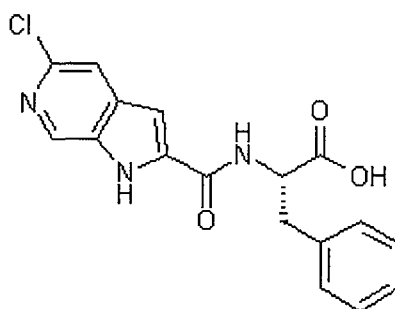


25 A uma solução de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-

carboxílico (Preparação 18, 2,00 g, 10,2 mmoles) em DMF (50 ml) foi adicionado cloridrato de éster de etila de L-fenilalanina (2,45 g, 10,7 mmoles), HOBt (1,37 g, 10,2 mmoles) e DIPEA (5,3 ml, 30,5 mmoles). Depois de 5 min, EDCI (2,54 g, 13,2 mmoles) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o sólido foi dissolvido em acetato de etila (150 ml) e foi lavado com água (200 ml). A fase orgânica foi seca (MgSO_4), foi concentrada em vácuo e foi purificada por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol/diclorometano (3:97) para dar o composto do título como um sólido amarelo-pálido. δ_{H} (CD_3OD): 1,21 (3H, t), 3,13 (1H, dd), 3,28 (1H, dd), 4,17 (2H, q), 4,86 (1H, m), 7,09 (1H, s), 7,16-7,26 (5H, m), 7,65 (1H, s), 8,55 (1H, s); m/z (ES^+) = 372 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

EXEMPLO 42

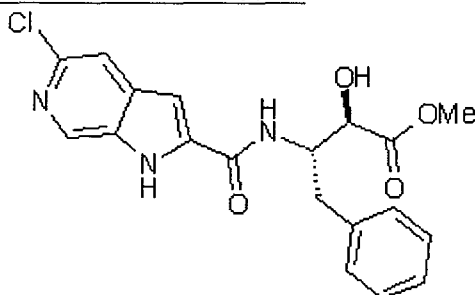
Ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenilpropionico



Solução de hidróxido de sódio (2,5 ml, 2 M, 5,1 mmoles) foi adicionada a uma solução de éster de etila de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenilpropionico (EXEMPLO 41, 940 mg, 2,5 mmoles) em THF (30 ml) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o sólido foi dividido entre ácido clorídrico (2 M, 40 ml) e acetato de etila (3 x 40 ml). As frações orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4) e foram concentradas em vácuo para dar o composto do título como um sólido amarelo. m/z (ES^+) = 344 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ TR = 3,29 min.

EXEMPLO 43

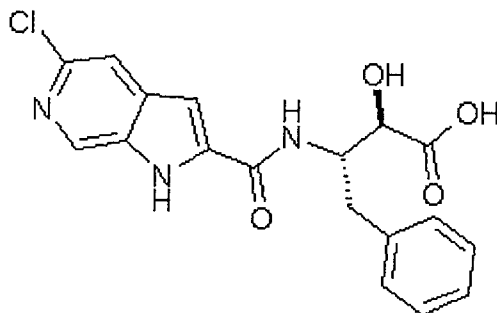
Éster de metila de ácido (S)-3-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-(R)-2-hidróxi-4-fenilbutírico



A uma solução de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18, 165 mg, 0,84 mmol) e éster de metila de ácido (3S,2R)-3-amino-2-hidróxi-4-fenilbutírico (Preparação 21, 175 mg, 0,84 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado HOBt (125 mg, 0,92 mmol), DIPEA (0,29 ml, 1,68 mmol) e EDCI (177 mg, 0,92 mmol) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 72 h. O solvente de reação foi removido em vácuo, e o resíduo foi dividido entre água (40 ml) e acetato de etila (3 x 40 ml). As frações orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), foram concentradas em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol/diclorometano (3:97) para dar o composto do título como um sólido amarelo, δ_H (CD₃OD): 2,97-3,12 (2H, m), 3,67 (1H, s), 4,25 (1H, d), 4,70-4,75 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,15-7,21 (1H, m), 7,25-7,34 (4H, m), 7,65 (1H, s), 8,55 (1H, s); m/z (ES⁺) = 388 [M + H]⁺.

EXEMPLO 44

Ácido (S)-3-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-(R)-2-hidróxi-4-fenilbutírico

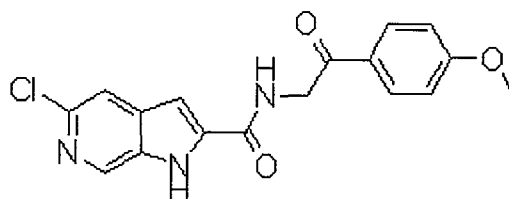


Solução de hidróxido de sódio (0,24 ml, 2 M, 0,48 mmol) foi adicionada a uma solução de éster de metila de ácido (S)-3-[(5-cloro-1H-

pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-(R)-2-hidróxi-4-fenilbutírico (EXEMPLO 43, 170 mg, 0,44 mmol) em metanol (5 ml) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre ácido clorídrico (1 N, 30 ml) e acetato de etila (3 x 30 ml). As frações orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4) e foram concentradas em vácuo para dar o composto do título como um sólido amarelo. δ_{H} (DM-SO): 2,71 (1H, dd), 2,91 ([H, dd), 3,56 (1H, d), 4,38-4,46 (1H, m), 4,77 (1H, s), 6,76 (1H, s), 7,11-7,16 (1H, m), 7,19-7,27 (4H, m), 7,45 (1H, s), 8,44-8,52 (2H, m); m/z (ES^+) = 374 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

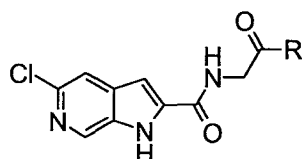
10 EXEMPLO 45

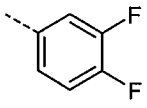
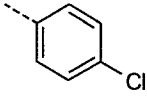
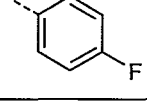
[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



Ácido clorídrico aquoso (2,1 ml, 2 M) foi adicionado a uma solução de [2-(4-metoxifenil)[1,3] dioxolan-2-ilmetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 49, 160 mg, 0,41 mmol) em acetona (20 ml). A mistura foi aquecida sob refluxo por 90 min então foi deixada resfriar para temperatura ambiente. A suspensão foi filtrada então foi lavada com acetona e foi seca ao ar, para dar o composto do título como um sólido amarelo-pálido. δ_{H} (d_6 DMSO): 3,86 (3H, s), 4,79 (2H, d), 7,08 (2H, d), 7,23 (1H, s), 7,77 (1H, s), 8,03 (2H, d), 8,58 (1H, s), 9,14 (1H, t), 12,31 (1H, br s). m/z (ES^+) = 344 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 3,34 min.

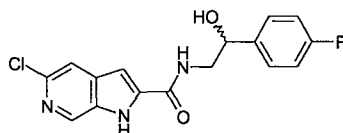
Os seguintes compostos foram sintetizados de acordo com o método do EXEMPLO 45 usando-se o cetel apropriado e ácido clorídrico aquoso.



Exemplo	R	m/z
46		m/z (ES ⁺) = 350 [M + H] ⁺ ; RT = 3,20min
47		m/z (ES ⁺) = 348 [M + H] ⁺ ; RT = 3,32min
48		m/z (ES ⁺) = 332 [M + H] ⁺ ; RT = 3,25min

EXEMPLO 49

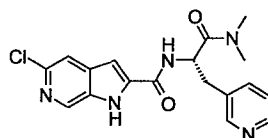
[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- 5 A uma suspensão agitada de [2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1 H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico EXEMPLO 48 (0,05 g, 151 mmoles) em etanol (5 ml, absoluto) foi adicionado borohidreto suportado por polímero (2,5 mmoles/g, 0,09 g, 226 mmoles) e a mistura foi sonicada com leve aquecimento até que a cetona tivesse se dissolvido. A mistura de reação foi agitada por 2 dias à temperatura ambiente então foi filtrada, lavando-se com metanol. O filtrado foi evaporado até a secura em vácuo para dar um óleo incolor. Purificação via cromatografia de coluna instantânea (SiO₂, acetato de etila:isohexano, 1:1, v/v) deu o composto do título como um sólido branco. m/z (ES⁺) = 334 [M+ H]⁺; TR = 2,93 min.

EXEMPLO 50

(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-piridin-3-il-etil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

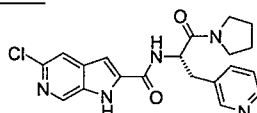


- A uma solução de cloridrato de (S)-2-amino-N,N-dimetil-3-piridin-3-ilpropionamida (Preparação 53, 170 mg, 0,74 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado DIPEA (0,45 ml, 2,58 mmoles), ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-

c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18, 145 mg, 0,74 mmol) e TBTU (262 mg, 0,82 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o restante foi purificado por HPLC preparativo, para dar o composto do título como um sólido esbranquiçado. δ_H (CD₃OD): 2,95 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,11-3,18 (1H, m), 3,22-3,28 (1H, m), 5,31-5,37 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,34-7,38 (1H, m), 7,65 (1H, s), 7,79-7,84 (1H, m), 8,37-8,41 (1H, m), 8,45-8,51 (1H, m), 8,54 (1H, s); m/z (ES⁺) = 372 [M + H]⁺.

EXEMPLO 51

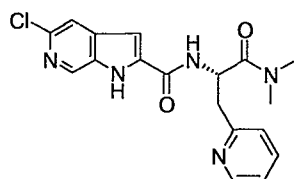
- 10 (2-oxo-1-(S)-piridin-3-ilmetil-2-pirrolidin-1-il-etil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- A uma solução de cloridrato de (S)-2-amino-3-piridin-3-il-1 - pirrolidin-1-ilpropan-1-ona (Preparação 54, 239 mg, 0,94 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado DIPEA (0,60 mL, 3,28 mmoles), ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18, 184 mg, 0,94 mmol) e TB-TU (330 mg, 1,03 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (100 ml) e solução de hidróxido de sódio (2 x 100 ml, 1 N). A fase orgânica foi seca (MgSO₄) e foi evaporada até a secura para dar o composto do título como um sólido marrom. δ_H (CD₃OD): 1,74-1,94 (4H, m), 3,12-3,39 (4H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,69-3,75 (1H, m), 5,07-5,12 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,34-7,39 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,79-7,83 (1H, m), 8,37-8,42 (1H, m), 8,45-8,51 (1H, m), 8,56 (1H, s); m/z (ES⁺) = 398 [M + H]⁺.

EXEMPLO 52

- 25 (1-dimetilcarbamoil-2-(S)-piridin-2-il-etil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

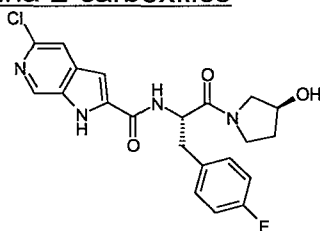


A uma solução de cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetilamino-3-

piridin-2-il-propionamida (Preparação 53, 0,15 gm, 0,66 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado DIPEA (0,4 ml, 2,31 mmoles), TBTU (0,212 g, 0,66 mmol) e ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico (Preparação 18, 0,130 g, 0,66 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h então foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (200 ml) e foi lavado com solução de hidróxido de sódio (100 ml, 1 N). O extrato orgânico foi seco e foi concentrado em vácuo. Purificação por HPLC preparativo deu o composto do título como um sólido branco. m/z (ES^+) = 372 $[M + H]^+$; TR = 2,47 min.

10 EXEMPLO 53

[1-(S)-(4-fluorobenzil-2-(3-(S)-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

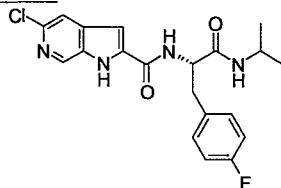


A uma solução de ácido carboxílico (Preparação 18, 2,66 g, 13,6 mmoles) em DMF (anidro, 120 ml) foi adicionado amina.HCl (Preparação 103, 4,30 g, 14,9 mmoles), DIPEA (7,79 ml, 44,7 mmoles) e HOBT.H₂O (2,280 g, 14,9 mmoles). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 10 min antes da adição de EDCI (3,12 g, 16,3 mmoles) e a mistura de reação foi agitada por 17 h à temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos em vácuo então o resíduo foi dividido entre acetato de etila (200 ml) e água (200 ml). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x50 ml) então os orgânicos combinados foram lavados com solução de hidróxido de sódio (2 M, 3x50 ml), ácido clorídrico (2 M, 2x50 ml), salmoura (100 ml), foram secos (MgSO₄), foram filtrados e foram concentrados em vácuo, O sólido isolado foi dissolvido em metanol/diclorometano (15:185, v/v) então foi purificado via cromatografia instantânea (SiO₂, dissolvido em metanol/diclorometano, 15:185, v/v) para dar o composto do título como um pó amarelo-pálido. δ_H (CD₃OD): 1,72-2,02 (2H, m), 3,01-3,13 (1H, m), 3,13-3,26 (2H, m), 3,35-3,52 (1,5H, m), 3,55-3,65 (0,5H, m), 3,71-3,81 (0,5H, m), 3,84

(0,5H, dd), 4,23-4,33 (0,5H, m), 4,37-4,45 (0,5H, m), 4,99 (0,5H, t), 5,07 (0,5H, t), 6,90-7,07 (2H, m), 7,13 (1H, d), 7,31 (2H, dd), 7,66 (1H, s), 8,54 (1H, d); m/z (ES^+) = 431 [$M + H$] $^+$; TR = 3,17 min.

EXEMPLO 54

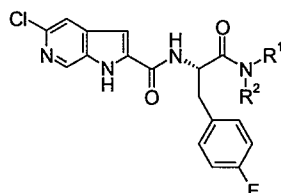
- 5 [2-(S)-(4-fluorofenil)-1-isopropilcarbamoiletil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



A uma solução de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)-amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (30 mg, 0,08 mmol) em DMF (3 ml) foi adicionado DIPEA (17,3 μ l, 0,10 mmol) e HATU (37,8 mg, 0,10 mmol).

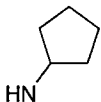
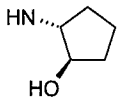
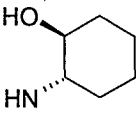
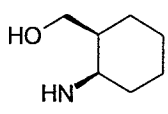
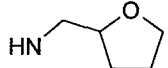
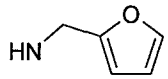
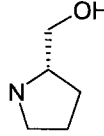
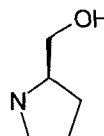
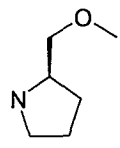
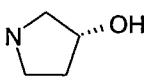
- 10 Depois de 15min, isopropilamina (7,1 μ l, 0,08 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h então foi concentrada sob pressão reduzida (genevac). Purificação por purificação dirigida por massa deu o composto do título como um sólido amarelo. m/z (ES^+) = 403 [$M + H$] $^+$; TR = 3,39 min.

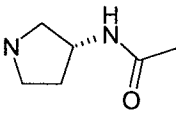
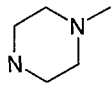
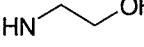
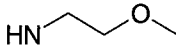
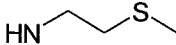
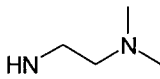
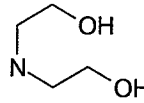
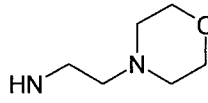
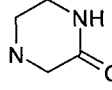
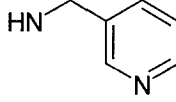
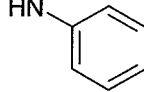
- 15 EXEMPLOS 55-98

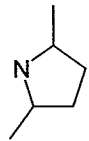
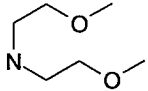
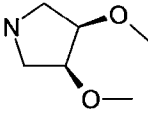
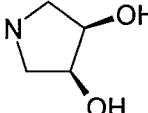
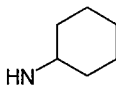
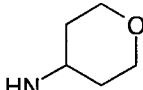
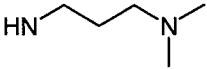
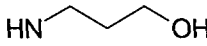
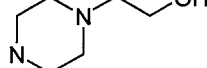
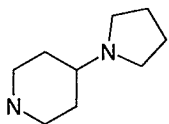
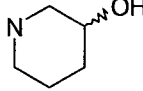


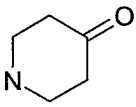
Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o método do EXEMPLO 54 a partir de 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico a amina apropriada.

Exemplo	NR ¹ R ²	m/z	TA (min)
55		375	3,11
56		389	3,24
57		415	3,36

Exemplo	NR ¹ R ²	m/z	TA (min)
58		429	3,51
59		443/445	3,11
60		457/459	3,22
61		471/473	3,29
62		445	3,20
63		441	3,44
64		401	3,19
65		415	3,31
66		429	3,51
67		445	3,24
68		445	3,14
69		459	3,39
70		431	3,07

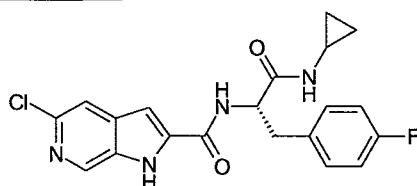
Exemplo	NR ¹ R ²	m/z	TA (min)
71		472	3,04
72		431	3,17
73		444	2,69
74		405	3,06
75		419	3,19
76		435	3,36
77		432	2,77
78		449	2,99
79		389	3,24
80		417	3,37
81		474	2,67
82		444	3,04
83		452	2,65
84		437	3,57

Exemplo	NR ¹ R ²	m/z	TA (min)
85		443	3,52
86		477	3,31
87		475	3,11
88		447	2,99
89		443	3,51
90		433	3,32
91		445	3,19
92		447	3,37
93		446	2,64
94		419	3,04
95		474	2,64
96		498	2,70
97		445	3,14

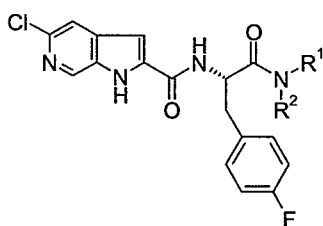
Exemplo	NR ¹ R ²	m/z	TA (min)
98		443	3,20

EXEMPLO 99

[1-ciclopropilcarbamoil-2-(S)-(4-fluorofenil)etil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

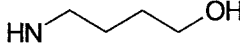


- 5 A uma solução de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (100 mg, 0,28 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionada ciclopropilamina (19,2 µl, 0,28 mmol), HOBt (37 mg, 0,28 mmol) e DIPEA (96 µl, 0,55 mmol). Depois de 5 min, EDCI (69 mg, 0,36 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi triturado com água e foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo-se com metanol:diclorometano (1:24) para dar o composto do título como um sólido esbranquiçado. m/z (ES⁺) = 401 [M + H]⁺; TR = 3,22 min.

EXEMPLOS 100-106

- 15 Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o método do EXEMPLO 99 a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico e a amina apropriada. Todos os compostos foram purificados por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com o sistema de solvente descrito.

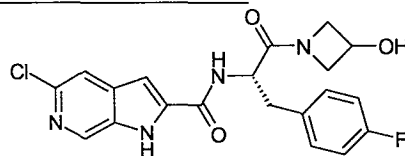
20

Exemplo	NR ¹ R ²	Eluente	m/z	TA (min)
100		MeOH:DCM 1:19	433	3,06

Exemplo	NR ¹ R ²	Eluente	m/z	TA (min)
101		MeOH:DCM 3:97	433	3,20
102		MeOH:DCM 6:94	435	2,95
103		MeOH:DCM 3:97	486	3,15
104		NH ₄ OH:MeOH :DCM 1:9:90	500	2,82
105		MeOH:DCM 1:19	550	3,24
106		MeOH:DCM 1:19	520	3,36

EXEMPLO 107

[1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

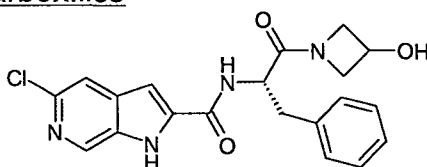


- 5 Ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propionico (100 mg, 0,28 mmol), cloridrato de 3-hidroxiacetidina (Heterociclos, 2002, 56(1-2), 433-442; 30 mg, 0,28 mmol) e HOBt (37 mg, 0,28 mmol) foram dissolvidos em DMF (5 ml) e DIPEA (0,14 ml, 0,83 mmol). Depois de 5 min, EDCI (69 mg, 0,36 mmol) foi adicionado e a mistura de re-
- 10 ação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi triturado com água. Purificação por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol:diclorometano (1:49 a 3:97) deu o composto do título como um sólido amarelo. δ_H (CD₃OD): 3,08-3,21 (2H, m), 3,58-3,63 (0,5H, m), 3,84-3,91 (0,5H, m), 4,03-4,09 (0,5H, m), 4,25-4,32

(0,5H, m), 4,38-4,94 (4H, m), 7,03-7,12 (2H, m), 7,15-7,19 (1H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,68 (1H, s), 8,59 (1H, s); TR = 3,32 min.

EXEMPLO 108

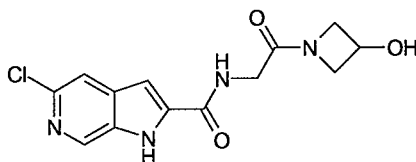
5 [1-(S)-benzil-2-(3-hidroxazetidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



Ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenilpropionico (100 mg, 0,29 mmol), cloridrato de 3-hidroxiacetidina (32 mg, 0,29 mmol) e HOBt (39 mg, 0,29 mmol) foram dissolvidos em DMF (5 ml) e
 10 DIPEA (0,15 ml, 0,87 mmol). Depois de 5 min, EDCI (72 mg, 0,38 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi triturado com água. Purificação por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol:diclorometano (1:49 a 3:97) deu o composto do título como um sólido
 15 esbranquiçado. δ_H (CD_3OD): 3,12-3,20 (2H, m), 3,45-3,51 (0,5H, m), 3,83-3,90 (0,5H, m), 4,00-4,13 (1H, m), 4,35-4,52 (2H, m), 4,57-4,94 (2H, m), 7,18-7,22 (1H, m), 7,27-7,40 (5H, m), 7,68 (1H, s), 8,59 (1H, s); TR = 3,27 min.

EXEMPLO 109

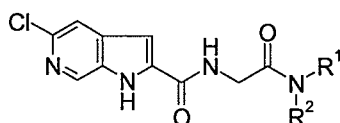
20 [2-(3-hidroxiacetidina-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



Ácido [(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino] acético (30 mg, 0,12 mmol), cloridrato de 3-hidroxiacetidina (13 mg, 0,12 mmol) e
 25 HOBt (16 mg, 0,12 mmol) foram dissolvidos em DMF (3 ml) e DIPEA (43 μ l, 0,25 mmol). Depois de 5 min, EDCI (30 mg, 0,15 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre água (20 ml) e DCM (3 x

20 ml). Os orgânicos combinados foram secos (MgSO_4), foram concentrados em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol:diclorometano (1:24) para dar o composto do título como um sólido branco. δ_{H} CD_3OD : 4,06-4,15 (3H, m), 4,40-4,46 (1H, m), 4,55-4,63 (1H, m), 4,77-4,94 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,71 (1H, s), 8,62 (1H, s); TR 2,82 min.

EXEMPLOS 110-111

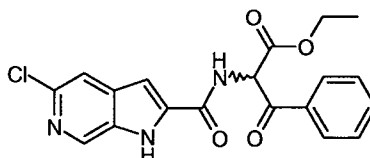


Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o método do EXEMPLO 109 a partir de ácido [(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino] acético e a amina apropriada. Todos os compostos foram purificados por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com o sistema de solvente descrito.

Exemplo	NR^1R^2	Eluente	m/z	TA (min)
110		MeOH:DCM 6:94 a 8:92	337	2.61
111		MeOH:DCM 1:24	323	2.65

EXEMPLO 112

15 Éster de etila de ácido 2-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-oxo-fenilpropionico

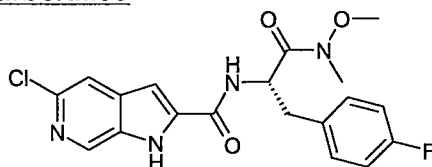


Ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (100 mg, 0,51 mmol) e cloreto de 4-(4,6-dimetóxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolínio (DMTMM) (183 mg, 0,66 mmol) foram dissolvidos em THF (20 ml). Depois de 5 min, cloridrato de éster de etila de 2-amino-3-oxo-3-fenilpropionico (Tetrahedron Left., 1993, 34(2), 211-214; 124 mg, 0,51 mmol) e 4-metilmorfolina (56 μl , 0,51 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada à

temperatura ambiente por 72 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre água (40 ml) e EtOAc (3 x 30 ml). Os orgânicos combinados foram secos (MgSO_4), foram concentrados em vácuo e foram purificados por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol:diclorometano (1:19). Este material foi ulteriormente triturado com metanol:éter de dietila (1:19) para dar o composto do título como um sólido amarelo pálido. m/z (ES^+) 386 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 3,56 min.

EXEMPLO 113

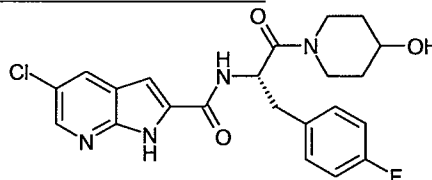
[2-(S)-(4-fluorofenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



Ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)-amino]3-(4-fluorofenil)propiónico (80 mg, 0,22 mmol) e cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina (24 mg, 0,24 mmol) foram dissolvidos em etanol (10 ml) e 4-metilmorfolina (27 μl , 0,24 mmol). A este foi adicionado DMTMM (67 mg, 0,24 mmol) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Além disso, cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina (12 mg, 0,12 mmol), 4-metilmorfolina (14 μl , 0,12 mmol) e DMTMM (34 mg, 0,12 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 96 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre água (40 ml) e EtOAc (2 x 40 ml). Os orgânicos combinados foram secos (MgSO_4), foram concentrados em vácuo e foram purificados por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol:diclorometano (1:19) para dar o composto do título como um sólido branco. m/z (ES^+) = 405 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 3,36 min.

EXEMPLO 114

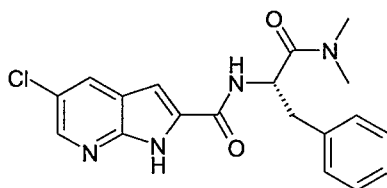
[1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico



Ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico (Preparação 57, 50 mg, 0,25 mmol), cloridrato de 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona (85 mg, 0,25 mmol) e DMTMM (85 mg, 0,31 mmol) foram dissolvidos em etanol (5 ml) e 4-metilmorfolina (31 µl, 0,28 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre água (30 ml) e EtOAc (3 x 25ml). Os orgânicos combinados foram secos (MgSO₄), foram concentrados em vácuo e foram purificados por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol:diclorometano (1:19) para dar o composto do título como um sólido bege. m/z (ES⁺) = 445 [M + H]⁺; TR = 3,3 1 min.

EXEMPLO 115

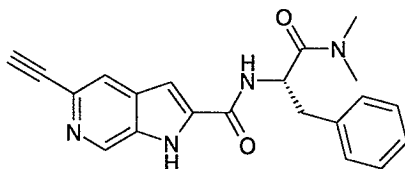
(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-feniletil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico



Ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico (Preparação 57, 55 mg, 0,28 mmol), cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenilpropionamida (70 mg, 0,31 mmol) e DMTMM (93 mg, 0,34 mmol) foram dissolvidos em etanol (5 ml) e 4-metilmorfolina (34 µl, 0,31 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre água (40 ml) e EtOAc (2 x 40 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com solução de NaOH a 2 N (40 ml), salmoura (40 ml), foram secos (MgSO₄), foram concentrados em vácuo e foram purificados por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol:diclorometano (3:97) para dar o composto do título como um sólido amarelo. m/z (ES⁺) = 371 [M + H]⁺; TR = 3,49 min.

EXEMPLO 116

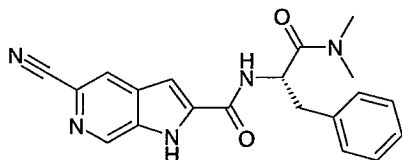
(1-(S)-dimetilcarbamoil-2-feniletil)amida de ácido 5-etinil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- 5 A uma solução de cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenilpropionamida (Preparação 8, 0,0135 g, 0,059 mmol) em DMF (anidro, 3 ml) foi adicionado DTPEA (0,031 ml, 0,177 mmol) então ácido carboxílico (Preparação 60, 0,010 g, 0,054 mmol). À solução agitada foi adicionado HOBt.H₂O (0,008 g, 0,059 mmol) então, depois de 10 min, EDCI (0,012 g, 0,065 mmol). A mistura de reação foi agitada por 18 h então todos os volá-
- 10 teis foram removidos em vácuo. O resíduo foi dividido entre acetato de etila (30 ml) e água (20 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x20 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (30 ml), foram secos (MgSO₄), foram filtrados e foram
- 15 concentrados em vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol então foi adsorvido sobre sílica-gel. Purificação via cromatografia de coluna instantânea (SiO₂, CH₂Cl₂ MeOH, 19:1, v/v) deu o composto do título como um sólido esbranquiçado. δ_H (CD₃OD): 2,88 (3H, s), 2,89 (3H, s), 3,00-3,23 (2H, m), 3,50 (1H, s), 5,27 (1H, t), 7,10-7,37 (6H, m), 7,86 (1H, s), 8,70 (1H, s). m/z
- 20 (ES⁺) = 361 [M + H]⁺; TR = 2,65 min.

EXEMPLO 117

(1-(S)-dimetilcarbamoil-2-feniletil)amida de ácido 5-ciano-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-ácido

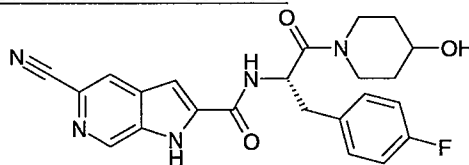


- 25 A uma solução de cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenilpropionamida (Preparação 8, 0,023 g, 0,100 mmol) em DMF (anidro, 4 ml) foi adicionado DIPEA (0,052 ml, 0,300 mmol) então ácido carboxílico (Preparação 62, 0,017 g, 0,091 mmol). À solução agitada foi adicionado

HOBt.H₂O (0,0135 g, 0,100 mmol) então, depois de 10 min, EDCI (0,021 g, 0,109 mmol). A mistura de reação foi agitada por 18 h então todos os voláteis foram removidos em vácuo. O resíduo foi dividido entre acetato de etila (30 ml) e água (20 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi
 5 extraída com acetato de etila (3x20 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (30 ml), secos (MgSO₄), filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila então foi adsorvido sobre sílica-gel. Purificação via cromatografia de coluna instantânea (SiO₂, acetato de etila isohexano, 1:1, v/v) deu o composto do título como um sólido marrom pálido. δ_H (CDCl₃): 2,77 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,08-8,20 (2H, m), 5,23-5,41 (1H, m), 6,99 (1H, s), 7,14-7,36 (5H, m), 7,65 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,87 (1H, s), 10,01 (1H, s); m/z (ES⁺) = 362 [M + H]⁺; TR = 3,11 min.

EXEMPLO 118

[1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-
 15 ciano-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

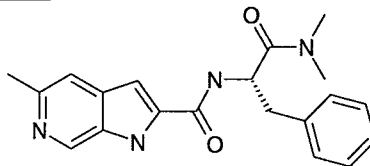


A uma solução de cloridrato de 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona (Preparação 20, 0,036 g, 0,118 mmol) em DMF (anidro, 5 ml) foi adicionado DIPEA (0,061 ml, 0,353 mmol) então ácido carboxílico (Preparação 62, 0,020 g, 0,107 mmol). À solução agitada foi adicionado HOBt.H₂O (0,016 g, 0,107 mmol) então, depois de 10 min, EDCI (0,025 g, 0,128 mmol). A mistura de reação foi agitada por 18 h então todos os voláteis foram removidos em vácuo. O resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ (30 ml) e água (20 ml). As camadas foram separadas então o aquoso foi ex-
 20 traído com CH₂Cl₂ (2x30 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 ml), foram secos (MgSO₄), foram filtrados e foram concentrados em vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol então foi adsorvido sobre sílica-gel. Purificação via cromatografia de coluna instantânea (SiO₂, metanol diclorometano, 7:93, v/v) deu o composto do título como um sólido branco.
 25 δ_H (d₆ DMSO): 1,05-1,32 (2H, m), 1,49-1,72 (2H, m), 2,86-3,42 (4H, m), 3,53-
 30

3,87 (2,511, m), 3,93-4,05 (0,5H, m), 4,69 (1H, d), 5,07-5,21 (1H, m), 6,97-7,12 (2H, m), 7,26-7,39 (2H, m), 7,47 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,81 (1H, s), 9,01-9,41 (1H, m), 12,64 (1H, s); m/z (ES^+) = 436 $[M + H]^+$; TR = 1,51 min.

EXEMPLO 119

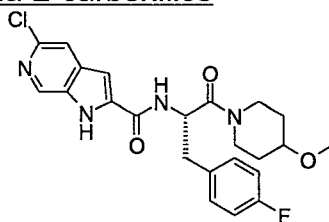
5 (1-dimetilcarbamoil-2-(S)-feniletil)amida de ácido 5-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-ácido carboxílico



A uma solução de cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenilpropionamida (Preparação 8, 0,0286 g, 0,125 mmol) em DMF (anidro, 5 ml) foi adicionado DIPEA (0,071 ml, 0,409 mmol) então ácido carboxílico (Preparação 66, 0,020 g, 0,114 mmol). À solução agitada foi adicionado HOBt.H₂O (0,017 g, 0,125 mmol) então, depois de 10 min, EDCI (0,026 g, 0,136 mmol). A mistura de reação foi agitada por 16 h à temperatura ambiente então todos os voláteis foram removidos em vácuo. O resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ (50 ml) e água (50 ml). As camadas foram separadas então a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3x20 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (30 ml), foram secos (MgSO₄), foram filtrados e foram concentrados em vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ então foi purificado via cromatografia de coluna instantânea (SiO₂, CH₂Cl₂ então metanol: CH₂Cl₂, 1:19, v/v) para dar o composto do título como um sólido amarelo pálido. δ_H (CDCl₃): 2,63 (3H, s), 2,77 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,11-3,25 (2H, m), 5,34-5,44 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,20-7,33 (6H, m), 7,34 (1H, s), 7,83 (1H, d), 8,78 (1H, s); m/z (ES^+) = 351 $[M + H]^+$; TR = 2,36 min.

EXEMPLO 120

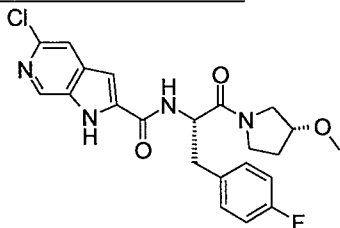
25 [1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



A uma solução de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenilpropiónico (EXEMPLO 42, 150 mg, 0,42 mmol) e clo-
 5 ridrato de 4-metoxipiperidina (Preparação 68, 86 mg, 0,57 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado HOBt (66 mg, 0,43 mmol), DIPEA (0,23 ml, 1,34 mmol) e EDCI (102 mg, 0,53 mmol). Depois da agitação à temperatura ambiente por
 12 h a mistura foi adicionada à salmoura diluída (100 ml, água/salmoura:1/1). Extração com acetato de etila (4 x 25 ml), lavagem dos
 extratos combinados com salmoura (50 ml) e secagem (MgSO₄) deu, depois da concentração, um resíduo que foi purificado por recristalização a partir de
 10 metanol para dar o composto do título como um sólido incolor. m/z (ES⁺) 459,38 [M + H]⁺; TR = 3,40 min.

EXEMPLO 121

[1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(3-(R)metoxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

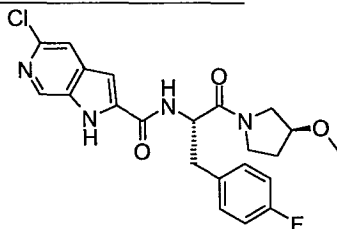


15

A uma solução de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenilpropiónico (EXEMPLO 42, 104 mg, 0,29 mmol) e clo-
 20 ridrato de (R)-3-metoxipirrolidina (Preparação 70, 40 mg, 0,29 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado HOBt (44 mg, 0,29 mmol), DIPEA (0,15 ml, 0,88 mmol) e EDCI (66 mg, 0,344 mmol). Depois da agitação à temperatura am-
 25 biente por 12 h a mistura foi adicionada a salmoura diluída (100 ml, água/salmoura:1/1). Extração com acetato de etila (4 x 25 ml), lavagem dos extratos combinados com salmoura (50 ml) e secagem (MgSO₄) deu, depois da concentração, um resíduo que foi recristalizado a partir de acetonitrila para dar o composto do título como um sólido incolor. m/z (ES⁺) = 5,31 [M + H]⁺; TR = 3,36 min.

EXEMPLO 122

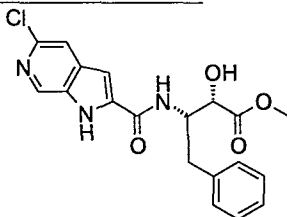
[(1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(3-(S)-metoxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- 5 A uma solução de ácido 2-(S)[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-fenilpropionico (EXEMPLO 42, 53 mg, 0,15 mmol) e cloridrato de (S)-3-metoxipirrolidina (Preparação 72, 20 mg, 0,15 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado HOBt (25 mg, 0,16 mmol), DIPEA (76 µl, 0,44 mmol) e EDCI (34 mg, 0,18 mmol). Depois da agitação à temperatura ambiente por
- 10 12 h a mistura foi adicionada à salmoura diluída (100 ml, água/salmoura:1/1). Extração com acetato de etila (4 x 25 ml), lavagem dos extratos combinados com salmoura (50 ml) e secagem (MgSO₄) deu, depois da concentração, um resíduo que foi purificado via cromatografia instantânea (sílica-gel, diclorometano/metanol, 95:5) para dar o composto do título como
- 15 um sólido incolor. m/z (ES⁺) = 445,34 [M + H]⁺; TR = 3,34 min.

EXEMPLO 123

Éster de metila de ácido 3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-2-(S)-hidróxi-4-fenilbutírico

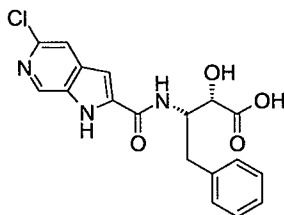


- 20 Ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18, 170 mg, 0,86 mmol) e éster de metila de ácido (3S,2S)-3-amino-2-hidróxi-4-fenilbutírico (Preparação 21A, 174 mg, 0,83 mmol) foram acoplados sob condições similares ao EXEMPLO 43 usando-se HOBt (142 mg, 0,93 mmol), EDCI (200 mg, 1,04 mmol), DIPEA (0,32 ml, 1,87 mmol) em DMF (10
- 25 ml). O produto bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com hexano/acetato de etila (25:75) para dar o composto do título como

um óleo incolor. δ_H ($CDCl_3$): 3,04 (4H, 2dd), 3,74 (3H, s), 4,36 (1H, br s), 4,63 (1H, m), 4,98 (1H, ddd), 6,66 (1H, s), 6,96 (1H, d), 7,18-7,35 (5H, m), 7,48 (1H, s), 8,63 (1H, s).

EXEMPLO 124

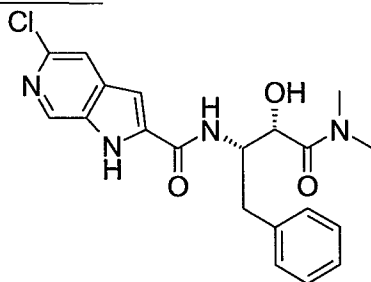
5 Ácido 3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-2-(S)-hidróxi-4-fenilbutírico



Éster de metila de ácido 3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-2-(S)-hidróxi-4-fenilbutírico (152 mg, 0,39 mmol) foi hidrolisado de modo similar ao EXEMPLO 44 usando-se solução de hidróxido de sódio (0,44 ml, 1 N, 0,44 mmol) em metanol (10 ml). δ_H (d_6 DMSO): 2,83, 2,95 (2H, 2dd), 4,19 (1H, d), 4,52 (1H, m), 5,75 (1H, br s), 7,10-7,33 (6H, 2 m), 7,68 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,72 (1H, d).

EXEMPLO 125

15 (1-(S)-benzil-2-dimetilcarbatnoil-2-(S)-hidroxietil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

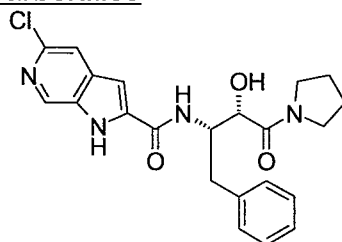


Cloridrato de dimetilamina (7 mg, 0,085 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-2-(S)-hidróxi-4-fenilbutírico (EXEMPLO 124, 30 mg, 0,080 mmol), HOBt (14 mg, 0,091 mmol), DIPEA (31 μ l, 0,18 mmol) e EDCI (18 mg, 0,094 mmol) em DMF (3 ml). Depois da adição de DIPEA (14 ml, 0,080 mmol) a mistura foi agitada por 12 h antes da adição da salmoura diluída (100 ml, água/salmoura:1/1). Extração com acetato de etila (4 x 25 ml), lavagem dos extratos combinados com salmoura (50 ml) e secagem ($MgSO_4$)

deu, depois da concentração, um resíduo que foi purificado por LCMS preparativo para dar o composto do título como um sólido incolor. m/z (ES^+) = 401,28 $[M + H]^+$; TR = 3,06 min.

EXEMPLO 126

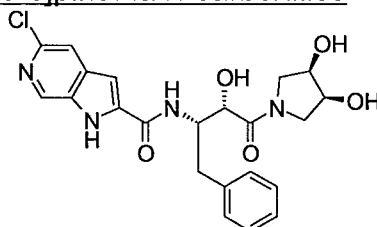
- 5 (1-(S)-benzil-2-(S)-hidróxi-3-oxo-3-pirrolidin-1-ilpropil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- Pirrolidina (7 μ g, 0,084 mmol) foi adicionada a uma solução de ácido 3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]pidina-2-carbonil)amino]-2-(S)-hidróxi-4-
10 fenilbutírico (EXEMPLO 124, 30 mg, 0,080 mmol), HOBt (14 mg, 0,091 mmol), DIPEA (31 μ l, 0,18 mmol) e EDCI (18 mg, 0,094 mmol) em DMF (3 ml). Depois da agitação por 12 h a mistura foi adicionada a salmoura diluída (100 ml, água/salmoura:1/1). Extração com acetato de etila (4 x 25 ml), lavagem dos extratos combinados com salmoura (50 ml) e secagem ($MgSO_4$),
15 deu, depois da concentração, um resíduo que foi purificada por LCMS preparativo para dar o composto do título como um sólido incolor. m/z (ES^+) = 427,31 $[M + H]^+$; TR = 3,27 min.

EXEMPLO 127

- 20 [1-(S)-benzil-3-(3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(S)-hidróxi-3-oxopropil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

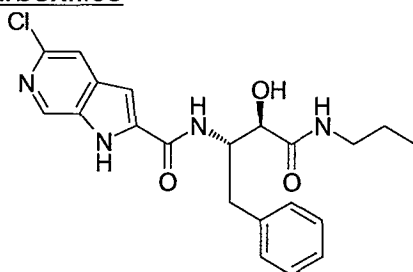


- Cis-3,4-dihidroxipirrolidina (Preparação 23, 9 mg, 0,087 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-2-(S)-hidróxi-4-fenilbutírico (EXEMPLO 124, 30 mg, 0,080
25 mmol), HOBt (14 mg, 0,091 mmol), DIPEA (31 μ l, 0,18 mmoles) e EDCI (18

mg, 0,094 mmol) em DMF (3 ml). Depois da agitação por 12h a mistura foi adicionada a salmoura diluída (100 ml água/salmoura:1/1). Extração com acetato de etila (4 x 25 ml), lavagem dos extratos combinados com salmoura (50 ml) e secagem (MgSO_4) deu, depois da concentração, um resíduo que
 5 foi purificada por LCMS preparativo para dar o composto do título como um sólido incolor. m/z (ES^+) = 459,29 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 2,87 min.

EXEMPLO 128

(1-(S)-benzil-2-(R)-hidróxi-2-propilcarbamoiletil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



10

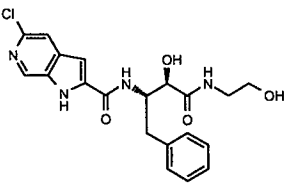
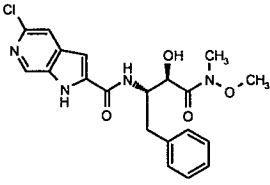
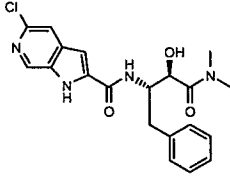
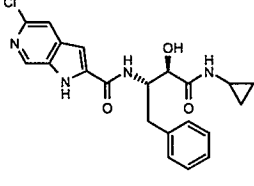
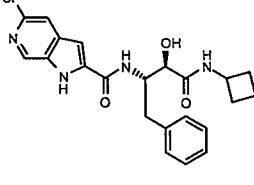
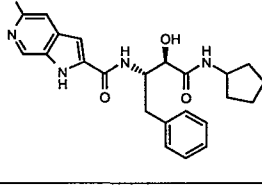
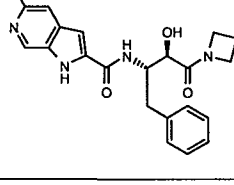
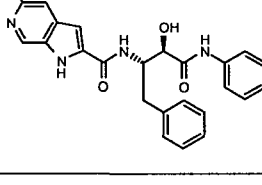
n-Propilamina (16 μL , 0,19 mmol) foi adicionada a uma solução de ácido 3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-2-(A)-hidróxi-4-fenilbutírico (EXEMPLO 44,40 mg, 0,11 mmol), HOBt (16,4 mg, 0,11 mmol), DIPEA (41 μL , 0,24 mmol) e EDCI (25 mg, 0,13 mmol) em DMF
 15 (3 ml). Depois da agitação por 72 h à temperatura ambiente o solvente foi removido em vácuo e o resíduo restante foi purificado por LCMS preparativo para dar o composto do título como sólido incolor. m/z (ES^+) = 415,34 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 3,10 min.

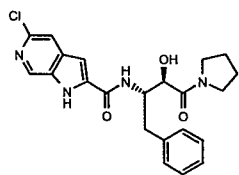
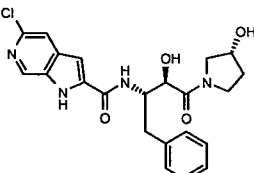
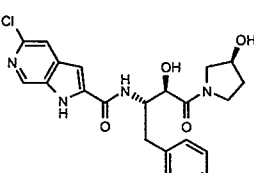
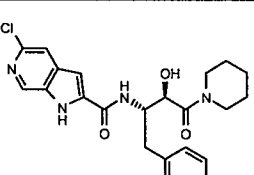
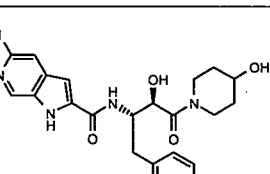
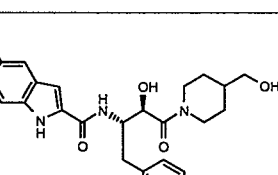
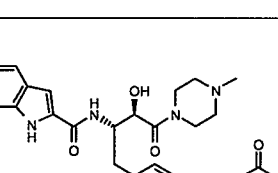
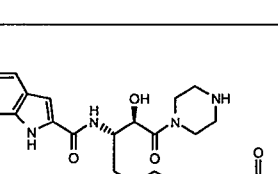
EXEMPLOS 129-147

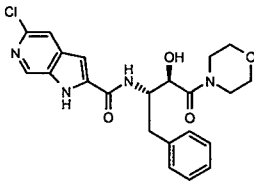
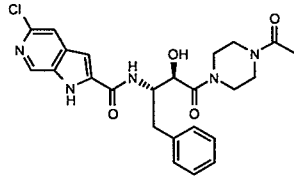
20

Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o método do EXEMPLO 128 a partir de ácido 3-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)-amino]-2-(R)-hidróxi-4-fenilbutírico e a amina apropriada.

Exemplo	Estrutura	TA (min)	m/z
129		2,87	373,26

Exemplo	Estrutura	TA (min)	m/z
130		2,89	417,31
131		3,09	417,32
132		3,23	401,29
133		3,03	413,33
134		3,20	427,34
135		3,22	441,37
136		3,19	413,32
137		3,65	449,34

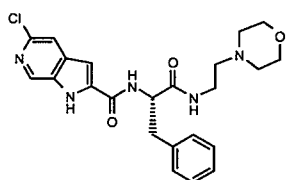
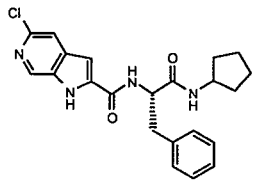
Exemplo	Estrutura	TA (min)	m/z
138		3,09	427,30
139		3,12	443,33
140		2,87	443,33
141		3,41	441,32
142		2,91	457,30
143		3,21	471,40
144		2,63	456,39
145		2,57	442,37

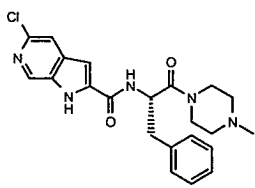
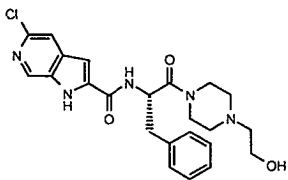
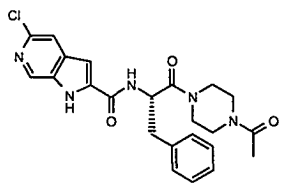
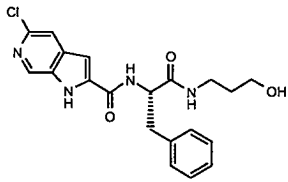
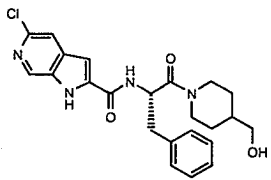
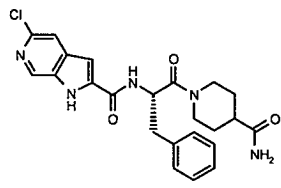
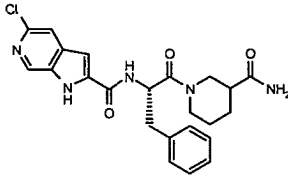
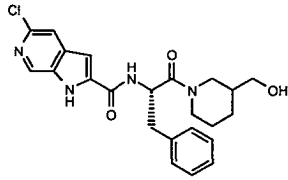
Exemplo	Estrutura	TA (min)	m/z
146		3,06	443,35
147		3,16	484,37

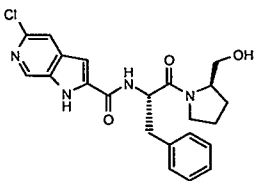
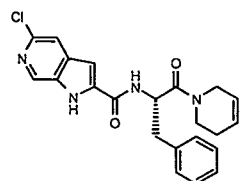
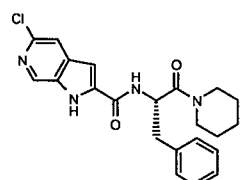
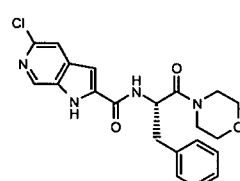
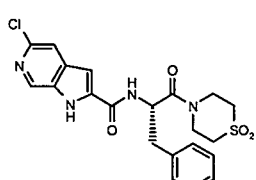
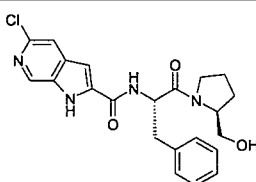
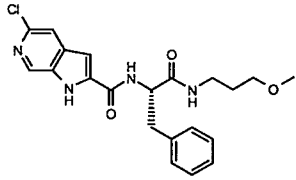
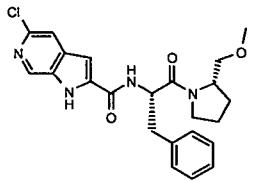
EXEMPLOS 148-174

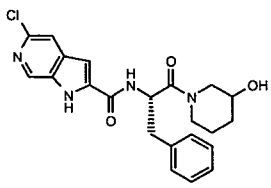
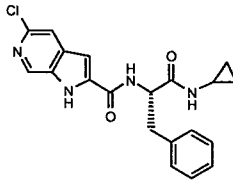
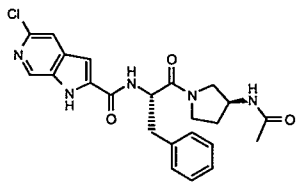
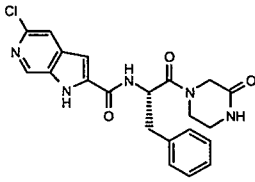
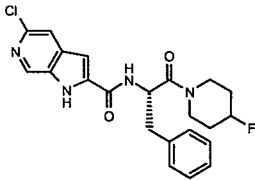
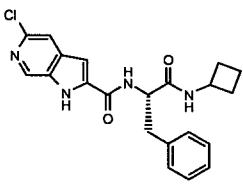
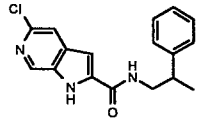
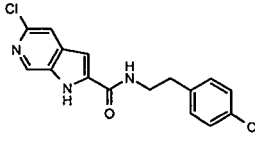
Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o procedimento delineado abaixo a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18) e a amina apropriada.

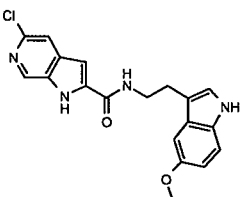
- 5 A uma solução de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (0,12 mmol, 1,5 eq) em 1:1,2 DMF/DCM (2 ml), HOBt (0,16 mmol, 2 eq) foi adicionado, seguida por PS-carbodiimida (0,16 mmol, 2 eq). A mistura de reação foi agitada por 15 min e uma solução de amina (0,08 mmol, 1 eq) em DCM (0,5 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro. HOBt e ácido de material de partida não reagido foram limpos com MP-Trisamina (0,36 mmol, 4,5 eq). MP-Trisamina foi adicionada à mistura de reação e a mistura foi agitada por 5 h. A resina foi filtrada e foi lavada com uma solução de 1:1 DMF/DCM (2x4 ml). O filtrado foi concentrado para dar a amida de produto.
- 10

Exemplo	Estrutura	TA (min)	m/z (ES ⁺)
148		2,47	456,2 [M+H] ⁺
149		3,51	411,3 [M+H] ⁺

Exemplo	Estrutura	TA (min)	m/z (ES ⁺)
150		2,57	426,3 [M+H] ⁺
151		2,53	456,3 [M+H] ⁺
152		3,26	454,4 [M+H] ⁺
153		2,94	401,3 [M+H] ⁺
154		3,11	441,2 [M+H] ⁺
155		2,97	454,4 [M+H] ⁺
156		2,9	454,4 [M+H] ⁺
157		3,04	441,4 [M+H] ⁺

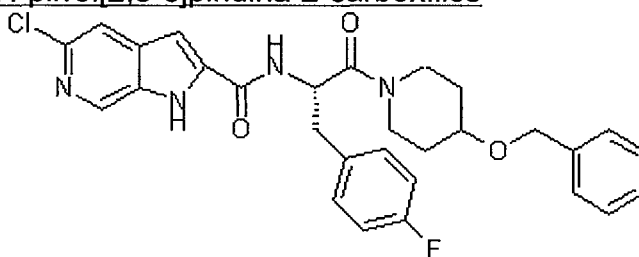
Exemplo	Estrutura	TA (min)	m/z (ES ⁺)
158		2,99	427,3 [M+H] ⁺
159		3,42	409,3 [M+H] ⁺
160		3,7	411,3 [M+H] ⁺
161		3,17	413,3 [M+H] ⁺
162		3,15	461,3 [M+H] ⁺
163		3,12	427,3 [M+H] ⁺
164		3,34	415,3 [M+H] ⁺
165		3,45	441,3 [M+H] ⁺

Exemplo	Estrutura	TA (min)	m/z (ES ⁺)
166		3,06	427,4 [M+H] ⁺
167		3,14	383,3 [M+H] ⁺
168		3,17	454,3 [M+H] ⁺
169		2,94	426,3 [M+H] ⁺
170		3,37	429,4 [M+H] ⁺
171		3,57	397,3 [M+H] ⁺
172		3,39	314,2 [M+H] ⁺
173		3,7	334,2 [M+H] ⁺

Exemplo	Estrutura	TA (min)	m/z (ES ⁺)
174		3,24	369,3 [M+H] ⁺

EXEMPLO 175

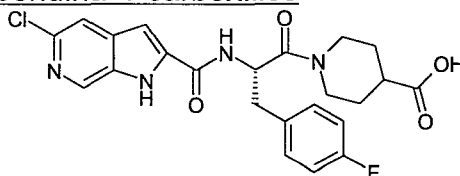
[2-(4-benziloxipiperidin-1-il)-1-(il)-1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- 5 A [1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2- carboxílico (EXEMPLO 5, 50 mg, 0,11 mmol) em DMF anidro (3 ml) sob argônio foi adicionado benzilbrometo (16 µl, 0,13 mmol) seguida por hidreto de sódio (6,3 mg, 0,16 mmol) e a reação foi agitada por 16 h. Solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (2 x 20 ml) e água (20 ml). As frações orgânicas foram lavadas com HCl a 1 M (20 ml), NaHCO₃ (2 x 20 ml) então salmoura (2 x 20 ml), foram secas (MgSO₄) e o solvente foi removido em vácuo. A matéria bruta foi purificada por cromatografia sobre sílica-gel com diclorometano/metanol (9:1) como o eluente para dar o composto do título como um pó esbranquiçado. m/z (ES⁺) = 535,33 [M+ H]⁺; TR = 3,44 min.
- 10
- 15

EXEMPLO 176

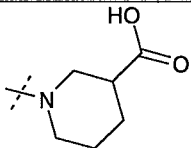
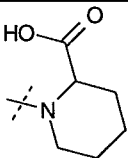
Ácido 1-[2-(S)-[5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)-amino-3-(4-fluorofenil)pronionil]piperidina-4-carboxílico



- 20 A uma solução de éster de metila de ácido 1-[2-(S)-[5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)piperidina-4-carboxílico

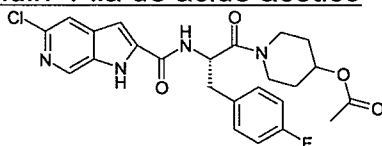
(EXEMPLO 239, 48 mg, 0,1 mmol) em THF (2,0 ml) foi adicionada solução de hidróxido de sódio a 1 M (0,11 ml, 0,11 mmol) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. Solvente foi removido em vácuo e a matéria bruta foi dividida entre éter de dietila (20 ml) e água (2 x 20 ml). As camadas aquosas foram combinadas e foram acidificadas para pH 2 com HCl a 2 M, e orgânicos foram extraídos para dentro de acetato de etila (2 x 20 ml). Camadas orgânicas foram combinadas e foram lavadas com salmoura (2x15 ml), foram secas (MgSO₄) e solvente foi removido em vácuo. A matéria bruta foi cristalizada a partir de acetato de etila/éter de petróleo para dar o composto do título com um pó branco. m/z (ES⁺) = 473,30 [M + H]⁺; TR = 3,20 min.

EXEMPLOS 177 e 178 foram preparados de modo similar ao EXEMPLO 176:

Exemplo	Amina	m/z	TA (min)
177		473,29	3,26
178		473,3	3,33

EXEMPLO 179

Éster de 1-[2-(S)-[5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propionil)piperidin-4-ila de ácido acético

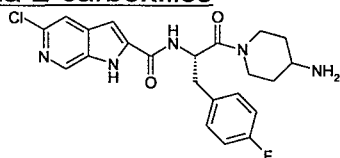


O composto do título foi preparado a partir de [1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (EXEMPLO 5). A uma solução da amida de partida (50 mg, 0,14 mmol) em piridina anidra (2 ml) sob argônio foi adicionado anidrido acético (1 ml) e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 h. Solvente foi removido em vácuo e a matéria bruta foi dissolvida em acetato de etila (30 ml). Orgânicos foram lavados com HCl a 1 M (2x15

ml), água (15 ml) então salmoura (2x15 ml), foram secos (MgSO_4) e solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia com diclorometano/metanol (99:1) como o eluente para dar o composto do título como pó branco. m/z (ES^+) = 487,26 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 3,38 min.

5 EXEMPLO 180

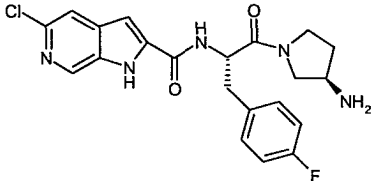
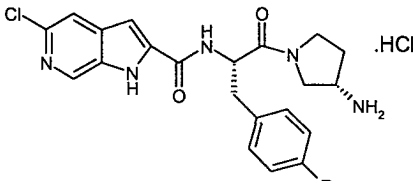
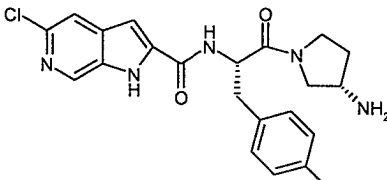
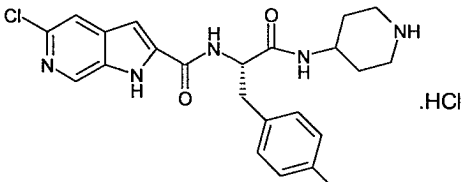
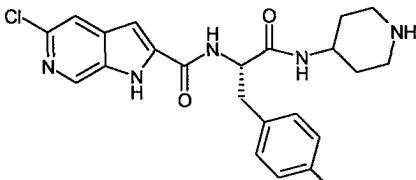
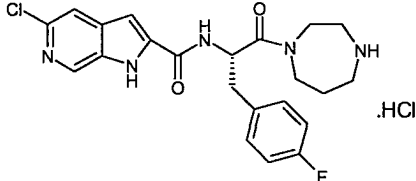
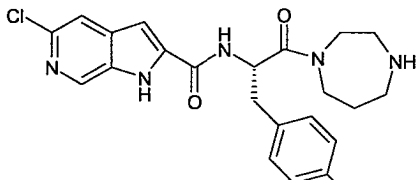
[2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



A uma suspensão de éster de terc-butila de ácido (1-[2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino)-3-(4-fluorofenil)propionil]piperidin-4-il]carbâmico (EXEMPLO 230, 500 mg, 0,92 mmol) em metanol (12 ml) foi adicionada uma solução de HCl a 4 M em dioxano (0,69 ml, 2,76 mmoles) e a reação foi agitada por 48 h. O precipitado resultante foi filtrado e foi lavado com acetato de etila para dar o composto do título como o sal de cloridrato como um pó amarelo-pálido. m/z (ES^+) = 444,16 $[\text{H} + \text{H}]^+$; TR = 2,65 min. O produto foi dissolvido em solução de bicarbonato de sódio saturado. Solvente foi removido em vácuo e a matéria bruta foi dissolvida em THF (30 ml). A solução foi filtrada através de celite e solvente foi removido em vácuo para dar o composto do título como um pó amarelo. m/z (ES^+) 444,32 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 2,59 min.

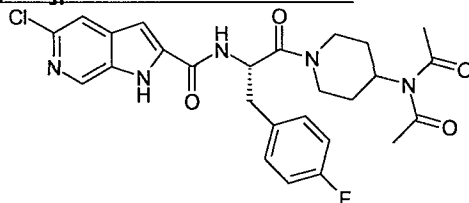
EXEMPLOS 181-189 foram preparados de acordo com o EXEMPLO 180 a partir da amina protegida por Boc:

Exemplo	Estrutura	m/z	RT (min)
181		458,3	2,66
182		430,35	2,66

Exemplo	Estrutura	m/z	RT (min)
183		430,39	2,62
184		430,34	2,73
185		430,38	2,69
186		444,37	2,65
187		444,41	2,59
188		444,37	2,84
189		444,4	2,78

EXEMPLO 190

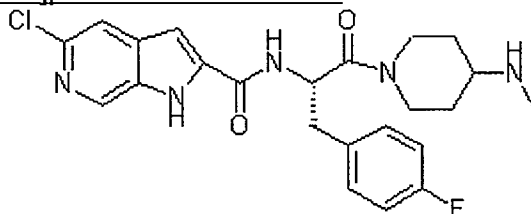
[2-(4-diacetilamonipiperidin-1-il)-1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



5 Preparado a partir de [2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (EXEMPLO 180). O composto foi sintetizado de acordo com o EXEMPLO 179 e foi purificado por HPLC preparativo para dar o composto do título comum pó branco. m/z (ES⁺) 486,28 [M-CH₃CO₂H +NH₄]⁺; TR =
10 3,18 min.

EXEMPLO 191

[1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(4-metilaminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

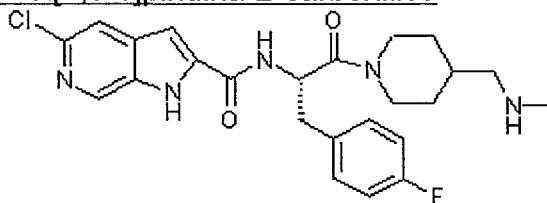


15 A uma solução de (1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-{4-[metil-(2-nitrobenzenossulfonil)amino]piperidin-1-il} -2-oxoetil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 76, 82 mg, 0,13 mmol) em acetonitrila (6 ml) foi adicionado feniltiol (145 µL, 1,4 mmol) seguida por carbonato de potássio (230 mg, 1,66 mmol) e a reação foi aquecida até 50°C 24
20 h. À mistura foi adicionado éter de dietila (10 ml) e HCl a 1 M (15 ml) e foi agitada por 5 min. A camada orgânica foi separada e foi lavada com HCl a 1 M (15 ml) antes da combinação das camadas aquosas. A solução foi basificada para pH 9 com carbonato de potássio sólido e foi extraída com acetato de etila (2x20 ml). Camadas orgânicas foram combinadas, foram lavadas
25 com salmoura (2x20 ml) e foram secas (MgSO₄). Remoção do solvente em vácuo proveu o produto desejado como um pó esbranquiçado. m/z (ES⁺) =

458,40 $[M+H]^+$; TR = 2,67 min. Uma pequena porção do produto (10 mg) foi dissolvida em metanol (2 ml) e HCl a 1 M foi adicionado para levar a solução para pH 1-2. Depois da agitação por 20 min o solvente foi removido em vácuo para dar o composto do título como o sal de cloridrato como um pó amarelo. m/z (ES^+) = 458,38 $[M+H]^+$; TR = 2,64 min.

EXEMPLO 192

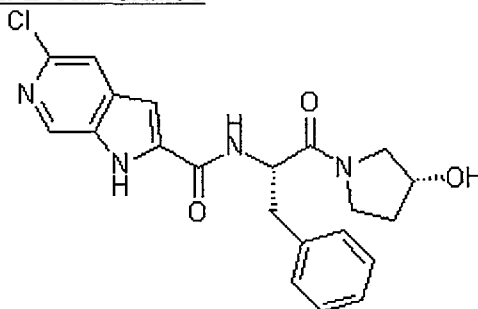
[1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(4-metilaminometiloinaridin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



Preparado de acordo com o EXEMPLO 191 a partir de [1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(4-[[metil-(2-nitrobenzenossulfonil)amino]metil]piperidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (sintetizado de acordo com as preparações 73-76 a partir do material de partida de éster de terc-butila de ácido 4-aminometilpiperidina-1-carboxílico). m/z (ES^+) base livre = 472,33 $[M+H]^+$; TR 2,80 min. m/z (ES^+) sal de HCl = 430,43 $[M+H]^+$; TR = 2,72 min.

EXEMPLO 193

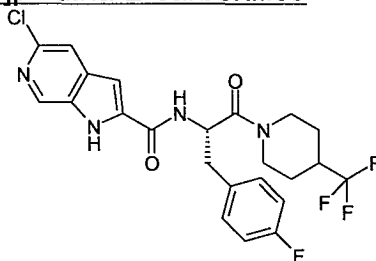
[1-(S)-benzil-2-(3-(R)-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



Preparado de acordo com o EXEMPLO 35, usando-se 3-(R)-hidroxipirrolidina no lugar de 3-(S)-hidroxipirrolidina. Purificação via cromatografia usando-se diclorometano/metanol (95:5) como o eluente deu o composto do título como um pó esbranquiçado. m/z (ES^+) = 413,22 $[M+H]^+$; TR = 3,13 min.

EXEMPLO 194

[1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(4-trifluorometilpiperidin-1-il)etil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

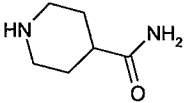
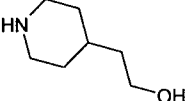
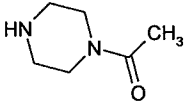
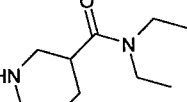
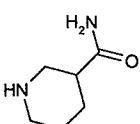
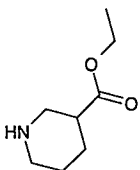
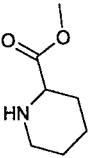
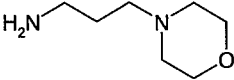
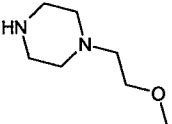
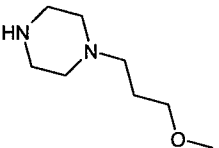
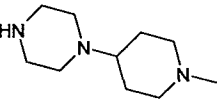


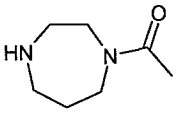
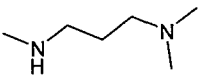
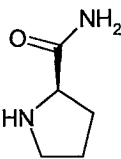
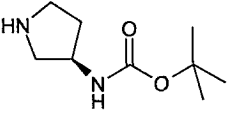
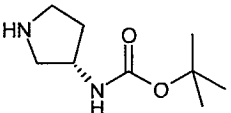
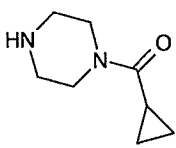
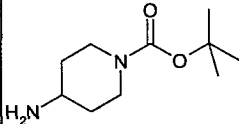
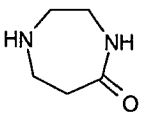
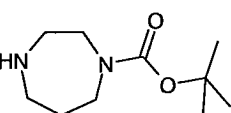
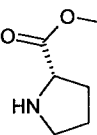
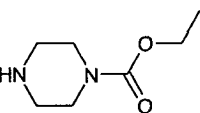
- 5 A 4-trifluorometil piperidina (17 mg, 0,11 mmol) foi adicionada uma solução de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)-amino)-3-(4-fluorofenil)propiónico (EXEMPLO 228, 40 mg, 0,11 mmol) em DMF (400 μ L) seguida por uma solução de HATU (50 mg, 0,13 mmol) em DMF (400 μ l) e finalmente uma solução de DIPEA (23 μ L, 0,13 mmol) em
- 10 DMF (200 ml). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 96 h então solvente foi removido em vácuo. A matéria bruta foi purificada por cristalização a partir de THE/éter de petróleo para dar o composto do título como um pó amarelo. (ES⁺) = 497,23 [M + H]⁺; TR = 3,50 min.

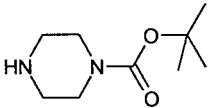
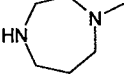
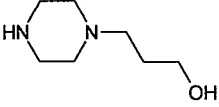
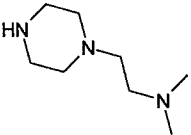
EXEMPLOS 195-225 foram preparados do mesmo modo que o EXEMPLO

- 15 194:

Exemplo	Amina	Purificação	m/z	TA (min)
195		Catalisação (THF/PE)	501,26	3,43
196		MDP	459,3	3,13
197		MDP	512,37	2,77
198		MDP	471,3	3,24
199		MDP	447,27	3,37

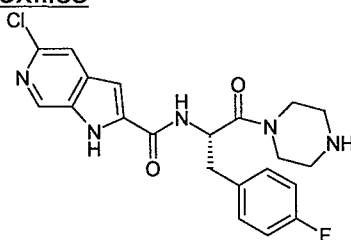
Exemplo	Amina	Purificação	m/z	TA (min)
200		MDP	472,3	3,03
201		MDP	473,32	3,09
202		MDP	472,29	3,08
203		MDP	528,38	3,3
204		MDP	472,3	3,09
205		MDP	501,32	3,55
206		MDP	487,3	3,57
207		MDP	488,34	2,75
208		MDP	488,4	2,59
209		MDP	502,38	2,77
210		MDP	527,37	2,47

Exemplo	Amina	Purificação	m/z	TA (min)
211		MDP	486,29	3,09
212		MDP	460,4	2,65
213		MDP	458,36	3,18
214		MDP	530,45	3,52
215		MDP	530,45	3,46
216		MDP	498,4	3,23
217		MDP	544,48	3,61
218		MDP	458,35	3
219		MDP	544,46	3,61
220		Cromatografia (DCM/MeoH 98:2)	473,33	3,48
221		Cromatografia (DCM/MeoH 98:2)	502,38	3,43

Exemplo	Amina	Purificação	m/z	TA (min)
222		Trituration (EtOAc)	530,39	3,65
223		Trituração (EtOAc)	458,32	2,8
224		Prep HPLC	488,35	2,63
225		Cristalização (MeOH)	501,4	2,62

EXEMPLO 226

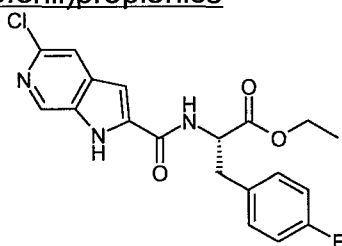
[1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-piperazin-1-iletil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- 5 Preparado de acordo com o EXEMPLO 180 a partir de éster de terc-butila de ácido 4-[2-(S)-[5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propionil]piperazina-1-carboxílico (preparado de acordo com o EXEMPLO 222). Purificação deu o composto do título como um pó amarelo. m/z (ES⁺) = 430,34 [M+ H]⁺; TR = 2,56 min.

10 EXEMPLO 227

Éster de etila de ácido 2-(S)-[5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propionico

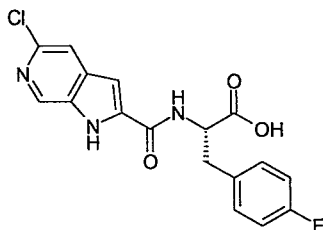


Preparado de acordo com o EXEMPLO 41 usando-se cloridrato

de éster de etila de p-flúor-1-fenilalaflina ao invés de cloridrato de éster de etila de L-fenilalanina. Cromatografia deu o composto do título como um pó amarelo. m/z (ES^+) = 390,27 $[H + H]^+$ TR = 3,71 min.

EXEMPLO 228

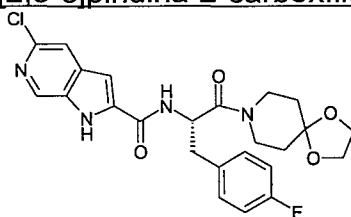
- 5 Ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico



- O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 42 usando-se éster de etila de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (EXEMPLO 227). Solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi tomados para dentro de água. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x) então foi acidificada com solução de HCl a 2 M para pH 2. O precipitado foi filtrado e foi lavado totalmente totalmente com água para dar o composto do título como um pó de cor creme. (ES^+) = 362,24 $[M + H]^+$; TR = 3,21 min.

EXEMPLO 229

[2-(1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

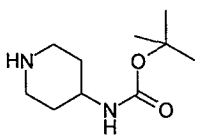
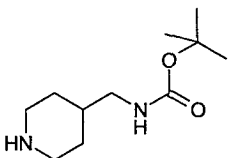
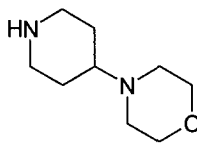
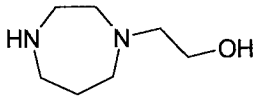
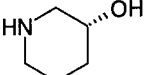
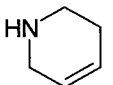
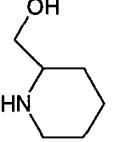
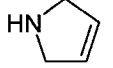


- 20 A uma solução de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (EXEMPLO 228, 40 mg, 0,11 mmol) em DMF (4 ml) foi adicionado HATU (50 mg, 0,13 mmol) e a reação foi agitada por 10 min. 4-Piperidona etileno cetala (19 mg, 0,13 mmol) foi adicionada, seguida por DIPEA (23 μ L, 0,13 mmol) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Solvente foi removido em vácuo e a matéria bruta foi dividida entre acetato de etila (15 ml) e água (15 ml). A camada or-

gânica foi lavada com solução de HCl a 1 M (15 ml), solução de bicarbonato de sódio (2x20 ml) então salmoura (2x20 ml), foi seca (MgSO_4) e o solvente foi removido em vácuo. Purificação por cromatografia usando-se diclorometano/metanol (9:1) como o eluente deu o composto do título como um pó amarelo-pálido. (ES^+) 487,30 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 3,28 min.

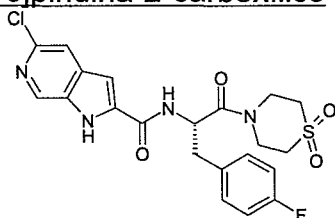
5

EXEMPLOS 230-237 foram preparados de modo similar ao EXEMPLO 229:

Exemplo	Amina	Purificação	m/z	TA (min)
230		Cromatografia (DCM/MeOH 9:1)	544,45	5,39
231		Cromatografia (DCM/MeOH 9:1)	558,22	3,67
232		Cromatografia (DCM/MeOH 9:1)	514,28	2,67
233		Cromatografia (DCM/MeOH 9:1)	488,38	2,69
234		Cromatografia (DCM/MeOH 9:1)	445,28	3,17
235		Cromatografia (EtOAc/PE 3:1)	427,35	3,5
236		prep. HPLC	459,4	3,2
237		Cromatografia (EtOAc)	413,2	3,31

EXEMPLO 238

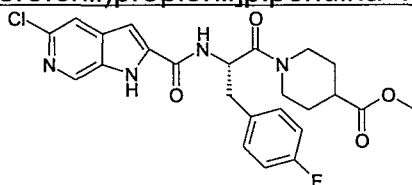
(2-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-il)-1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxoetil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- 5 Preparado de acordo com o EXEMPLO 229 a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (EXEMPLO 228) e tiomorfolina-1,1-dióxido (Preparação 77). Purificação por trituração com metanol deu o composto do título como um pó amarelo pálido. (ES⁺) = 479,24 [M + H]⁺; TR = 3,17 min.

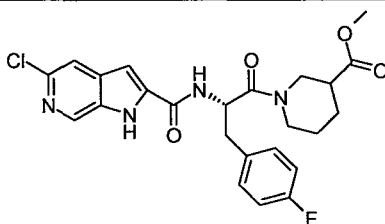
10 **EXEMPLO 239**

Éster de metila de ácido 1-[2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propionil]piperidina-4-carboxílico



- 15 Preparado de acordo com o EXEMPLO 229 a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (EXEMPLO 228) e cloridrato de éster de metila de ácido piperidina-4-carboxílico (Preparação 78). Purificação por cromatografia usando-se acetato de etila/éter de petróleo (70:30) como eluente deu o composto do título como um pó amarelo-pálido. m/z (ES⁺) = 487,32 [M + H]⁺; TR = 3,44 min.

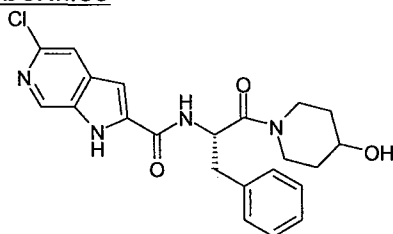
EXEMPLO 240 foi preparado de modo similar ao EXEMPLO 239:



m/z (ES⁺) = 487,35 [M + H]⁺; TR = 3,88 min.

EXEMPLO 241

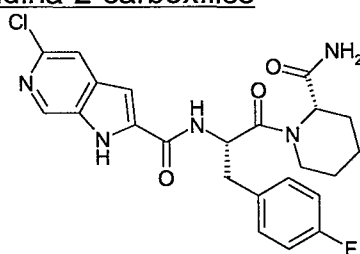
[1-(S)-benzil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- 5 O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 229 usando-se ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)-amino]-3-fenilpropiónico (EXEMPLO 42) e 4-hidroxipiperidina. Purificação por cromatografia usando-se diclorometano/metanol (9:1) como o eluente deu o composto do título como um pó laranja. m/z (ES^+) = 427,35 $[M + H]^+$;
- 10 TR = 2,99 min.

EXEMPLO 242

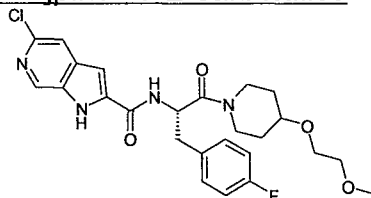
[2-(2-carbamoilpiperidin-1-il)-1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- 15 A uma solução de cloridrato de amida de ácido piperidina-2-carboxílico (Preparação 80, 24 mg, 0,17 mmol) em DMF (3 ml) foi adicionado ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil) propiónico (EXEMPLO 230, 52 mg, 0,14 mmol), seguido por HATU (65,6 mg, 0,17 mmol) e DIPEA (63 μ L, 0,36 mmol), e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Solvente foi removido em vácuo, purificação via HPLC preparativo deu o composto do título como um pó esbranquiçado. m/z (ES^+) = 472,31 $[M + H]^+$; TR = 3,19 min.
- 20

EXEMPLO 243

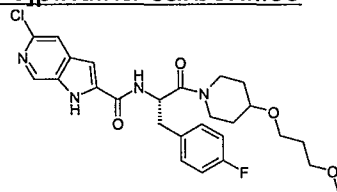
{1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-[4-(2-metoxietóxi)piperidin-1-il]-2-oxoetil}amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- 5 O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 229 a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (EXEMPLO 228) e cloridrato de 4-(2-metoxietóxi)piperidina (Preparação 82). Purificação por cromatografia usando-se diclorometano/metanol (95:5) como o eluente deu o composto do título
- 10 como um pó esbranquiçado. m/z (ES^+) = 503,26 $[M + H]^+$; TR = 3,31 min.

EXEMPLO 244

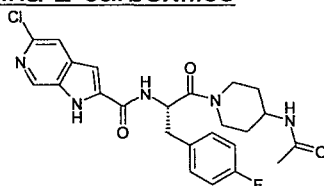
{1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-[4-(3-metoxipropóxi)piperidin-1-il]-2-oxoetil}amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-carboxílico



- 15 O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 229 usando-se cloridrato de 4-(3-metoxipropóxi)piperidina, foi sintetizado a partir dos materiais de partida apropriados (preparações 81 e 82). Purificação por cromatografia usando-se diclorometano/metanol (9:1) como o eluente deu o composto do título como um pó esbranquiçado. m/z (ES^+) 517,36 $[M + H]^+$; TR = 3,41 min.
- 20

EXEMPLO 245

[2-(4-acetilaminipiperidin-1-il)-1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

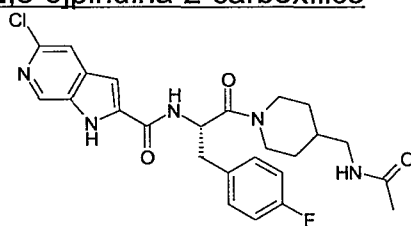


- 25 A uma solução de ácido acético (7,5 μ L, 0,13 mmol) em DMF (5

ml) foi adicionado EDCI (33 mg, 0,17 mmol), HOBt (19,5 mg, 0,14 mmol), [2-(4-aminopiperidin-1-il)-1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (EXEMPLO 180, 70 mg, 0,16 mmol) e DIPEA (57 μ L, 0,33 mmol), e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo então matéria bruta foi dividida entre acetato de etila (15 ml) e água (15 ml). A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 (2x20 ml) e salmoura (2x30 ml), foi seca (MgSO_4) e o solvente foi removido em vácuo. Purificação por cromatografia usando-se diclorometano/metanol (95:5) como o eluente deu o composto do título como um pó esbranquiçado. m/z (ES^+) = 486,27 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 3,16 min.

EXEMPLO 246

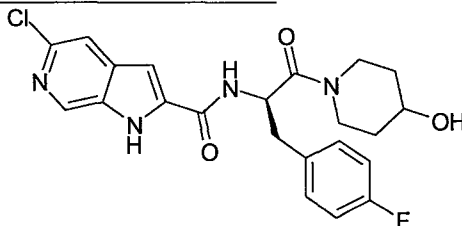
[2-[4-(acetilaminometil)piperidin-1-il]-1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado a partir de [2-(4-aminometilpiperidin-1-il)-1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piperidina-2-carboxílico (EXEMPLO 229 então 180 a partir do éster de terc-butila de ácido piperidin-4-ilmetilcarbâmico apropriado). Purificação por HPLC preparativa deu o composto do título comum pó branco. m/z (ES^+) = 500,38 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 3,14 min.

EXEMPLO 247

[1-(R)-(4-fluorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

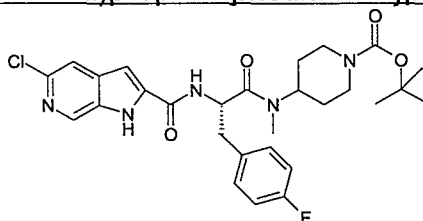


O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 1 a partir de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação

18) e cloridrato de 2-(R)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona (Preparação 84). Purificação por cromatografia usando-se diclorometano/metanol (92:8) como o eluente deu o composto do título como um pó amarelo pálido. m/z (ES^+) = 445,34 $[M + H]^+$; TR = 3,10 min.

5 EXEMPLO 248

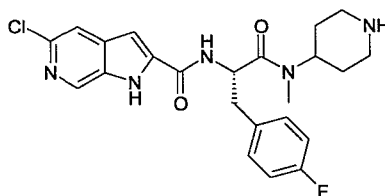
Éster de terc-butila de ácido 4-{{2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3(4-fluorofenil)propionil}metilamino}piperidina-1-carboxílico



O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 229 a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)-propiónico (EXEMPLO 228) e éster de terc-butila de ácido 4-metilaminopiperidina-1-carboxílico (Preparação 86). Purificação por cromatografia usando-se diclorometano/metanol (95:5) como o eluente deu o composto do título como um pó amarelo pálido. m/z (ES^+) = 558,48 $[M + H]^+$; TR = 3,82 min.

15 EXEMPLO 249

{{2-(S)-(4-fluorofenil)-1-(metilpiperidin-4-il carbamoil)etil}amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



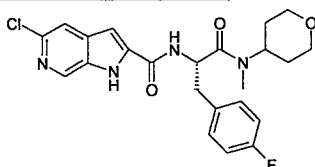
O composto do título foi preparado de acordo com o Preparação 82, a partir de éster de terc-butila de ácido 4-{{2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3(4-fluorofenil)propionil}metilamino}piperidina-1-carboxílico (EXEMPLO 248), para dar o composto do título como o sal de cloridrato como um sólido cristalino amarelo. m/z (ES^+) = 458,30 $[M + H]^+$; TR = 2,86 min. O produto foi dissolvido em solução de bicarbonato de sódio saturado e foi extraído para dentro de acetato de etila. O solvente orgânico

foi removido em vácuo para dar o composto do título como a base livre como um pó amarelo. m/z (ES^+) = 458,33 ($M + H$)⁺; TR = 2,82 min.

EXEMPLO 250

{2-(S)-(4-fluorofenil)-1-[metil(tetrahidropiran-4-il)carbamoil]etil}amida de ácido

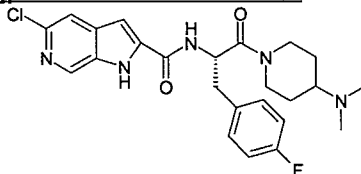
5 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 229 a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (EXEMPLO 228) e cloridrato de metil(tetrahidropiran-4-il)amina (Preparação 88). m/z (ES^+) 459,27 [$M + H$]⁺; TR = 3,41 min.

EXEMPLO 251

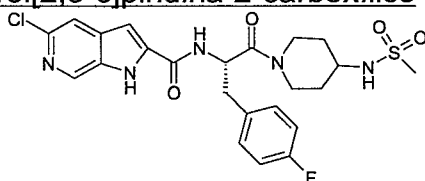
[2-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)-1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 35 a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (EXEMPLO 228) e dimetilpiperidin-4-il amina (Preparação 90). Purificação por HPL preparativo deu o composto do título como um sólido cristalino amarelo. m/z (ES^+) = 472,34 [$M + H$]⁺; TR = 2,64 min.

EXEMPLO 252

[1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(4-metanossulfonilaminopiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

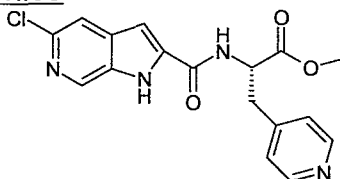


O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO

229 a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (EXEMPLO 228) e cloridrato de N-piperidin-4-il metanossulfonamida (Preparação 92). Purificação deu o composto do título como um pó esbranquiçado. m/z (ES^+) = 522,30 $[M + H]^+$; TR = 3,29 min.

5 EXEMPLO 253

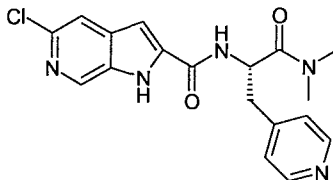
Éster de metila de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)-amino]-3-piridin-4-il-propiónico



A uma solução de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18, 185 mg, 0,94 mmol) em DMF (7 ml) foi adicionado cloridrato de éster de metila de ácido 2-(S)-amino-3-piridin-4-il propiónico (Preparação 93, 204 mg, 0,94 mmol) seguido por TBTU (333 mg, 1,04 mmol) e DIPEA (740 μ l, 4,24 mmoles), e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila (30 ml) e água (30 ml). A camada orgânica foi lavada com água (2x30 ml), solução de $NaHCO_3$ (3x40 ml) então salmoura (3x50 ml), foi seca ($MgSO_4$) e o solvente foi removido em vácuo, Purificação por cromatografia (SiO_2 , EtOAc) deu o composto do título como um pó rosa. m/z (ES^+) = 359,11 $[M + H]^+$; TR = 2,42 min.

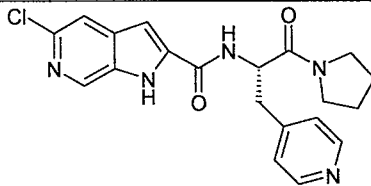
20 EXEMPLO 254

(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-piridin-4-il-etil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 253 a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-piridin-4-il-propiónico (EXEMPLO 259) e cloridrato de dimetilamina. Purificação por HPLC preparativo deu o composto do título como um pó esbranquiçado. m/z (ES^+) 372,13 $[M + H]^+$; TR = 2,31 min.

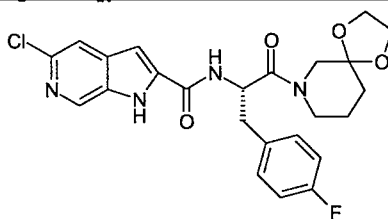
EXEMPLO 255 foi preparado de modo similar ao EXEMPLO 254:



m/z (ES^+) = 398,15 [$M+H$] $^+$; TR = 2,53 min.

EXEMPLO 256

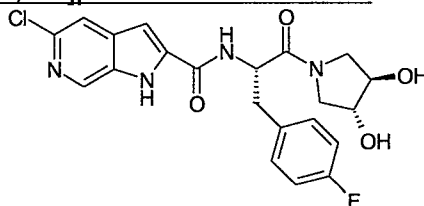
- 5 [2-(1,4-dioxa-7-aza-espiro[4.5]dec-7-il-1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- A uma suspensão de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (EXEMPLO 228, 80 mg, 0,22 mmol) em etanol (6 ml) foi adicionado DMTMM (78 mg, 0,27 mmol) e a reação foi agitada por 5 min. À mistura foi adicionado 1,4-dioxa-7-aza-espiro[4.5]decano (Preparação 94, 35 mg, 0,24 mmol) e agitação foi continuada por 16 h. Solvente foi removido em vácuo e a matéria bruta foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com solução de $NaHCO_3$ (2x20 ml) então salmoura (2x20 ml), foi seca ($MgSO_4$) e o solvente foi removido em vácuo, Purificação por cromatografia usando-se diclorometano/metanol (95:5) como o eluente deu o composto do título como um pó amarelo pálido. m/z (ES^+) = 487,21 [$M+H$] $^+$; TR = 3,50 min.

EXEMPLO 257

- 20 [2-(3R,4R)dihidroxipirrolidin-1-il)-1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

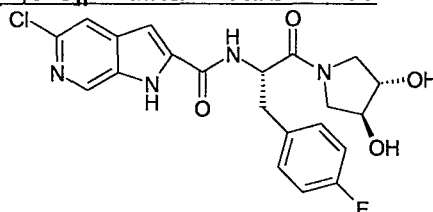


O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 229 usando-se (3R,4R)-dihidroxipirrolidina (preparado de acordo com o Pre-

paração 23 a partir do derivado de benzila comercialmente disponível). Cristalização adicional a partir de metanol deu o composto do título como cristais incolores. m/z (ES^+) = 447,33 [$M + H$] $^+$; TR = 2,99 min.

EXEMPLO 258

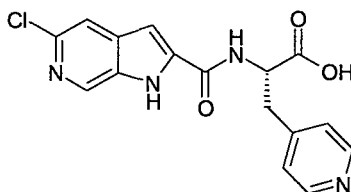
- 5 [2-(3-(S)-4-(S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxoetil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 229 usando-se 3-(5)-4-(S)-dihidroxipirrolidina (preparado de acordo com o
10 Preparação 23). Cristalização adicional a partir de metanol deu o composto do título como cristais incolores. m/z (ES^+) = 447,33 [$M + H$] $^+$; TR = 3,07 min.

EXEMPLO 259

Ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-pirindin-4-il-propiónico

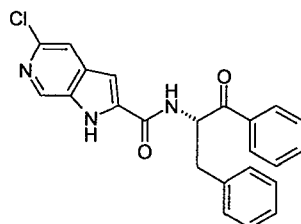


15

O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 42 a partir de éster de metila de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-piridin-4-il-propiónico (EXEMPLO 253), m/z (ES^+) = 345,09 [$M + H$] $^+$.

- 20 EXEMPLO 260

(1-(S)-benzil-2-oxo-2-feniletil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

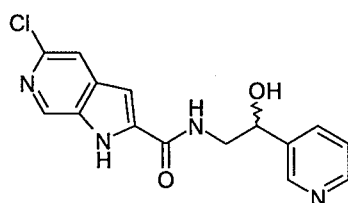


A uma solução de [2-fenil-1-(S)-(2-fenil-[1,3] dioxolan-2-

il)etil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 96, 47 mg, 0,105 mmol) em acetona (20 ml) foi adicionado ácido clorídrico aquoso (1 ml, 1 M). Depois da agitação sob refluxo por 3 dias o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi distribuído entre acetato de etila (100 ml) e solução de carbonato de sódio saturado (50 ml). Depois da separação a camada orgânica foi lavada com salmoura (50 ml), foi seca (MgSO_4) e foi concentrada para dar um resíduo que foi purificada por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila: 50/50) para dar o composto do título como sólido incolor. m/z (ES^+) 404,21 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 3,58 min.

EXEMPLO 261

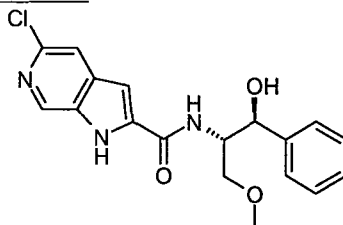
(2-hidróxi-2-piridin-3-il-etil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



A uma solução de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18, 296 mg, 1,51 mmol) e 2-amino-1-piridin-3-iletanol (Preparação 98, 214 mg, 1,55 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado HOBt (225 mg, 1,47 mmol), DIPEA (0,55 ml, 3,16 mmol) e EDCI (340 mg, 1,77 mmol). Depois da agitação à temperatura ambiente por 12 h o solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi então colocado em THF (150 ml) e foi lavado com solução de hidróxido de sódio diluída (1 M, 50 ml) e salmoura (2 x 50 ml). A solução foi seca (MgSO_4) e foi concentrada para dar um óleo que foi ulteriormente purificada por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (eluente: DCM/metanol: 90/10 + 0,5% de trietilamina) para dar o composto do título como sólido esbranquiçado. δ_{H} (d_6 DMSO): 3,53 (2H, m), 4,85 (1H, m), 5,75 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,37 (1H, dd), 7,75 (2H, m), 8,47 (1H, m), 8,57 (1H, s), 8,89 (1H, appt), 12,24 (1H, s); m/z (ES^+) = 317,17 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 2,71 min.

EXEMPLO 262

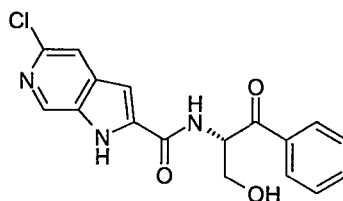
(2-(S)-hidróxi-1-(8)-metoximetil-2-feniletil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



- 5 A uma solução de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 18, 223 mg, 1,13 mmol) e (1S,2S)-(+)-2-amino-3-metóxi-1-fenil-1-propanol disponível comercialmente (200 mg, 1,10 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado HOBt (173 mg, 1,13 mmol), DIPEA (0,42 ml, 2,41 mmoles) e EDCI (260 mg, 1,36 mmol). Depois da agitação à temperatura ambiente por 12 h a mistura foi adicionada a salmoura diluída (100 ml, água/salmoura:1/1). Extração com acetato de etila (4 x 25 ml), lavagem dos extratos combinados com ácido clorídrico diluído (1 M, 30ml), solução de hidróxido de sódio aquosa diluída (1 M, 30ml) e salmoura (30 ml) seguida por secagem sobre sulfato de magnésio deu depois da concentração um
- 10 resíduo que foi purificada por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (eluente: acetato de etila). O composto do título foi obtido como sólido incolor.
- 15 δ_H (CD₃OD): 3,37 (3H, s), 3,34 (1H, dd), 3,66 (1H, dd), 4,53 (1H, ddd), 5,03 (1H, d), 7,15 (1H, s), 7,25-7,45 (5H, 3m), 7,68 (1H, s), 8,58 (1H, s); m/z (ES⁺) = 360,22 [M + H]⁺; TR = 3,12 min.

EXEMPLO 263

(1-(S)-hidroximetil-2-oxo-2-feniletil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



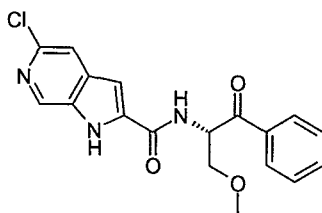
- A uma solução de [1-(S)-(terc-butildimetilsilaniloximetil)-2-oxo-2-feniletil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-ácido carboxílico (Preparação 101, 220 mg, 0,48 mmol) em THF (10 ml) foi adicionado ácido
- 25

acético (60 μ l) e solução de fluoreto de tetrabutilamônio (1 ml, 1 M em THF) à temperatura ambiente. Depois da agitação por 3 h a mistura de reação foi distribuída entre acetato de etila (100 ml) e água (30 ml). A camada orgânica foi separada, então foi lavada com salmoura (50 ml), seca (MgSO_4) e concentrada para dar um resíduo sólido. Recristalização a partir de THE deu o

5 composto do título. m/z (ES^+) = 344,21 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 3,02 min.

EXEMPLO 264

(1-(S)-metoximetil-2-oxo-2-feniletil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



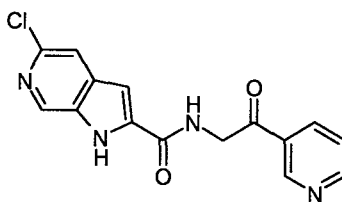
10

(2-(S)-Hidróxi-1-(S)metoximetil-2-feniletil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (EXEMPLO 262, 101 mg, 0,281 mmol) foi oxidado e foi isolado de modo similar à Preparação 101 usando-se periodinano de Dess-Martin (240 mg, 0,566 mmol) em DCM (10 ml). O composto

15 do título foi obtido por recristalização do produto bruto a partir de metanol. m/z (ES^+) = 358,24 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 3,18 min.

EXEMPLO 265

(2-oxo-2-piridin-3-iletil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



20

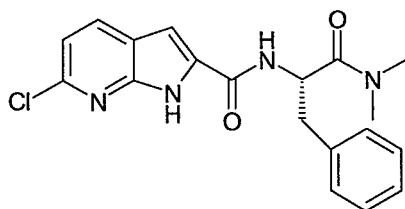
A uma solução de racemic (2-hidróxi-2-piridin-3-iletil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (EXEMPLO 261, 80 mg, 0,253 mmol) em THF seco (20 ml) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (307 mg, 0,724 mmol). Depois da agitação por 4h à temperatura ambiente

25 solução de tiosulfato de sódio alcalina foi adicionada (5,4 g Na_2SO_3 dissolvido em 20 ml de solução de NaHCO_3 saturada) e a emulsão foi vigorosamente agitada por 30 mins adicionais antes que ulteriormente fosse diluída

com água (~150 ml). Extração com THF (4 x 50 ml), lavagem dos extratos combinados com carbonato de hidrogênio de sódio saturado (50 ml) e salmoura (50 ml) deu uma solução que foi concentrada depois da secagem (MgSO₄). Purificação do resíduo por cromatografia instantânea sobre sílica-gel (eluyente: DCM/metanol: 90/10) deu o composto do título como sólido esbranquiçado. m/z (ES⁺) = 315,19 [M + H]⁺; TR = 2,65 min.

EXEMPLO 266

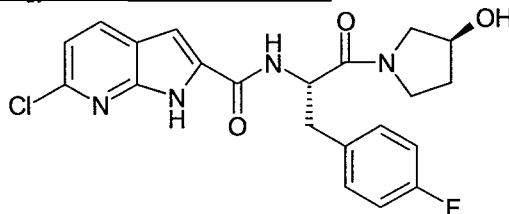
(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-fenetil)amida de ácido 6-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



DIPEA (155 µl, 0,89 mmol), HOBt (43 mg, 0,28 mmol) e ácido 6-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico (Preparação 110, 50 mg, 0,25 mmol) foram adicionados a uma solução agitada de cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenil propionamida (Preparação 8,61 mg, 0,27 mmol) em DMF (4 ml). Depois de 5 min EDCI (63 mg, 0,33 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por 22 h. Purificação por cromatografia de coluna (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) forneceu o composto do título. m/z (ES⁺) = 370,93 [M + H]⁺; TR = 3,62 min.

EXEMPLO 267

[1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(3-(S)-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 6-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico

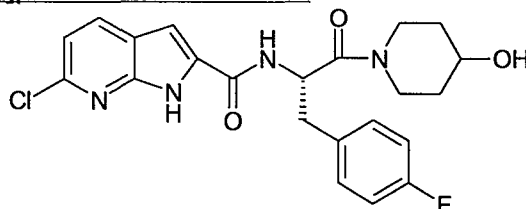


O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 266 porém usando-se cloridrato de 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(3-(S)-hidroxipirrolidin-1-il)-propan-1-ona (Preparação 103) ao invés de cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-2-fenil propionamida. m/z (ES⁺) = 430,94 [M +

H]⁺; TR = 4,31 min.

EXEMPLO 268

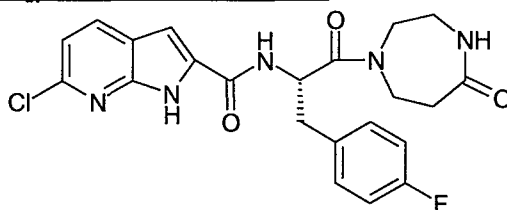
[1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 6-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico



5 O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 266 porém usando-se cloridrato de 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)-propan-1-ona (Preparação 20) ao invés de cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenil propionamida. Purificação por cromatografia de coluna (SiO₂, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH) deu o composto do título. m/z (ES⁺) = 444,91 [M + H]⁺; TR = 3,55 min.

EXEMPLO 269

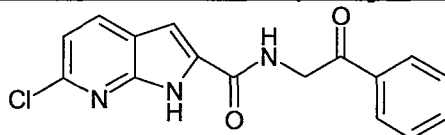
[1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-(5-oxo-[1,4]diazepan-1-il)etil]amida de ácido 6-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado de acordo com o EXEMPLO 266 mas usando-se cloridrato de 1-[2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)propionil]-[1,4]diazepan-5-ona (Preparação 112) ao invés de cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenil propionamida. Purificação por cromatografia de coluna (SiO₂, 94:6 CH₂Cl₂/MeOH) deu o composto do título. m/z (ES⁺) = 457,91 [M + H]⁺; TR = 3,74 min.

EXEMPLO 270

(2-oxo-2 fenetil)amida de ácido 6-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico



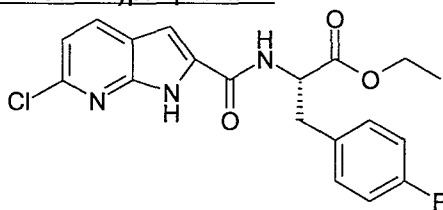
A uma solução de ácido 6-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-

carboxílico (Preparação 110, 60 mg, 0,31 mmol) em etanol (5 ml) foi adicionado cloridrato de 2-aminoacetofenona (58 mg, 0,34 mmol), N-metilmorfolina (74 μ l, 0,67 mmol) e DMTMM (198 mg, 0,67 mmol) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Solvente foi removido em vácuo e o resíduo

5 resultante foi dividido entre acetato de etila (20 ml) e água (20 ml). Orgânicos foram lavados com HCl a 1 M (20 ml), água (20 ml), solução de NaHCO_3 (2x20 ml) então salmoura (20 ml) antes de ser seca (MgSO_4) e o solvente foi concentrado em vácuo. Purificação por cromatografia de coluna (SiO_2 , 2:1 éter de petróleo/EtOAc então 97:3 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) deu o composto do título.

10 EXEMPLO 271

Éster de etila de ácido 2-(S)-[(6-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico

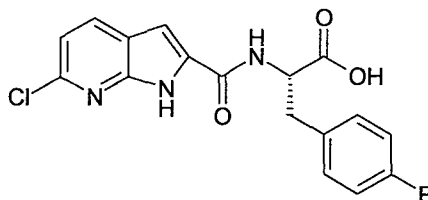


A uma solução de ácido 6-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico (Preparação 110, 450 mg, 2,29 mmoles) em DMF (20 ml) foi adicionado cloridrato de éster de etila de 4-fluoro fenilalanina (624 mg, 2,52 mmoles), DIPEA (1,40 ml, 8,01 mmoles) e HOBt (386 mg, 2,52 mmoles) e a reação foi agitada. Depois de 5 min EDCI (570 mg, 2,98 mmoles) foi adicionado e agitação foi continuada por 16 hr. Solvente foi removido em vácuo então matéria bruta foi dividida entre acetato de etila (75 ml) e água (50 ml).

15 Orgânicos foram lavados com solução de NaHCO_3 (3x50 ml) então salmoura (2x50 ml), foram secos (MgSO_4) e o solvente foi removido em vácuo para dar o composto do título. m/z (ES^+) = 389,90 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 3,79 min.

20 EXEMPLO 272

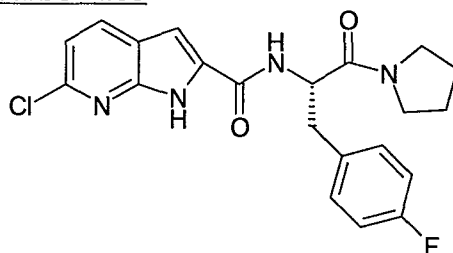
Ácido 2-(S)-[(6-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico



A uma solução de éster de etila de ácido 2-[(6-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (EXEMPLO 271, 780 mg, 2,0 mmoles) em metanol (15 ml) foi adicionado NaOH a 2 M (2 ml, 4,0 mmoles) e a reação foi agitada por 16 hr. Solvente foi removido em vácuo e o resíduo bruto foi dissolvido em água (20 ml). A fase aquosa foi lavada com acetato de etila (2x20 ml), então foi acidificada para pH 3 com HCl a 2 M. Os orgânicos foram extraídos para dentro de acetato de etila (2x30 ml), e então foram secos (MgSO₄) antes da concentração do solvente em vácuo para prover o composto do título. m/z (ES⁺) = 361,88 [M + H]⁺.

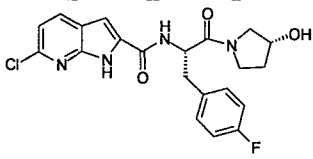
10 EXEMPLO 273

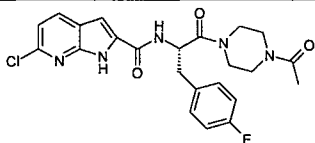
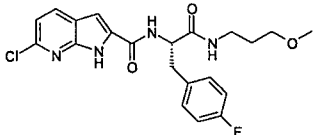
[1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil]amida de ácido 6-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico



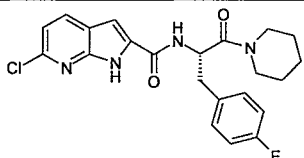
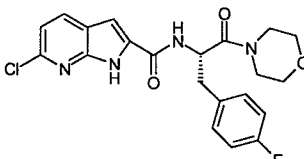
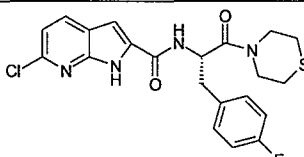
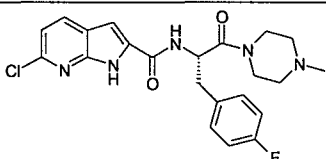
A pirrolidina (11,5 mg, 0,14 mmol) foi adicionada uma solução de DIPEA (60 µl, 0,35 mmol) em DMF (500 µl) seguido por ácido 2-(S)-[(6-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil) propiónico (EXEMPLO 272, 50 mg, 0,14 mmol) em DMF (500 µl) e HOBt (23 mg, 0,15 mmol) em DMF (500 µl) e a mistura foi agitada. Depois de 5 min EDCI (34,5 mg, 0,18 mmol) em DMF (500 µl) foi adicionado e a reação foi agitada por 16 hr. Solvente foi removido em vácuo então a matéria bruta foi purificada por purificação dirigida por massa para dar o composto do título. m/z (ES⁺) = 414,93 [M + H]⁺; TR = 3,77 min.

EXEMPLOS 274-276 foram preparados do mesmo modo:

Exemplo	Estrutura	m/z	TA (min)
274		430,92	3,46

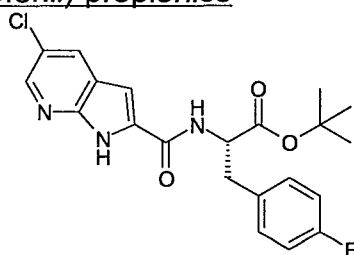
Exemplo	Estrutura	m/z	TA (min)
275		471,92	3,51
276		432,92	3,79

EXEMPLOS 277-280 foram preparados do mesmo modo, mas purificação era por trituração a partir de metanol:

Exemplo	Estutura	m/z	TA (min)
277		428.95	5.06
278		430.93	3.65
279		446.9	3.9
280		443.92	3.05

EXEMPLO 281

Éster de terc-butila de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino-3-(4-fluorofenil)-propiónico

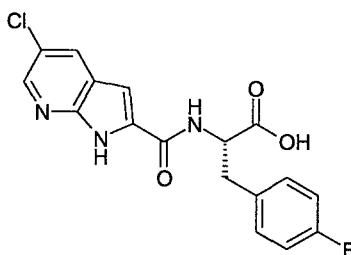


A uma solução de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico (Preparação 57, 500 mg, 2,54 mmoles) em DMF (20 ml) foi adi-

cionado cloridrato de éster de terc-butila de ácido 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)propionico (Preparação 114, 701 mg, 2,54 mmoles), HOBt (344 mg, 2,54 mmoles) e DIPEA (1,4 mL, 7,88 mmoles). Depois de 5 min, EDCI (634 mg, 3,31 mmoles) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 72 h. O solvente foi removido em vácuo e o sólido foi dividido entre água (50 ml) e acetato de etila (3 x 40 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), seca (MgSO₄), concentrada em vácuo e foi purificada por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol:diclorometano (1:99) para dar o composto do título. δ_H (CD₃OD): 1,42 (9H, s), 3,09 (1H, dd), 3,22 (1H, dd), 4,76 (1H, m), 6,98 (2H, m), 7,07 (1H, s), 7,27 (2H, m), 8,06 (1H, d), 8,28 (1H, d); m/z (ES⁺) = 418 [M + H]⁺.

EXEMPLO 282

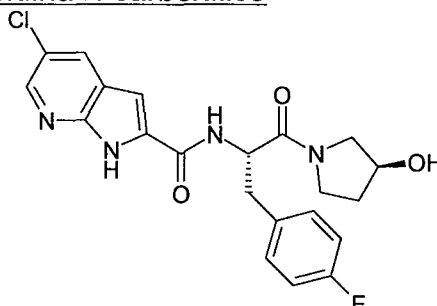
Ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)-propionico



Ácido trifluoroacético (1,9 mL, 24,3 mmoles) foi adicionado a uma suspensão de éster de terc-butila de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)-propionico (EXEMPLO 281, 507 mg, 1,21 mmol) em DCM (25 ml) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. Outro ácido trifluoroacético (2 ml) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 48 h. O solvente foi removido em vácuo e o sólido foi dividido entre ácido clorídrico a 1 N (50 ml) e acetato de etila (3 x 30 ml). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 ml), foram secas (MgSO₄) e concentradas em vácuo para dar o composto do título. δ_H (CD₃OD): 3,11 (1H, dd), 3,33 (1H, dd), 4,88 (1H, m), 6,97 (2H, m), 7,06 (1H, s), 7,28 (2H, m), 8,08 (1H, d), 8,29 (1H, d); m/z (ES⁺) = 362 [M + H]⁺; TR = 3,67 min.

EXEMPLO 283

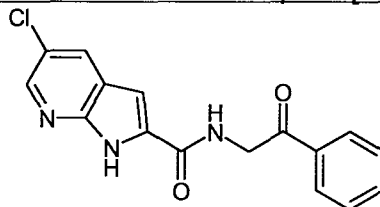
[1-(S)-(4-fluoro-benzil-2-(3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico



- A uma solução de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico (Preparação 57, 34 mg, 0,17 mmol) em DMF (5 ml) foi adicionado cloridrato de 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(3-(S)-hidroxipirrolidin-1-il)propan-1-ona (Preparação 103, 50 mg, 0,17 mmol), HOBt (23 mg, 0,17 mmol) e DIPEA (94 μ l, 0,54 mmol). Depois de 5 min, EDCI (43 mg, 0,23 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h.
- O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre água (25 ml) e acetato de etila (3 x 20 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de hidróxido de sódio a 2 N (2 x 10 ml), salmoura (10 ml), foi seca (MgSO_4) e foi concentrada em vácuo. Purificação via cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol:diclorometano (7:93) deu o composto do título. m/z (ES^+) = 431 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; TR = 3,49 min.

EXEMPLO 284

(2-oxo-2-feniletil)amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico

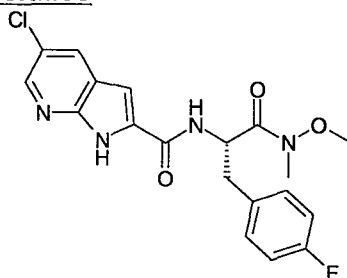


- Ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico (Preparação 57, 50 mg, 0,28 mmol), cloridrato de 2-aminoacetofenona (48 mg, 0,28 mmol) e DMTMM (85 mg, 0,31 mmol) foram dissolvidos em THF (5 ml) e 4-metilmorfolina (31 μ l, 0,28 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre água (20 ml) e EtOAc (3 x 20 ml). Os orgânicos combinados

foram secos (MgSO_4), foram concentrados em vácuo e foram purificados por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol:diclorometano (1:19) para dar o composto do título. m/z (ES^+) = 314 $[\text{M} + \text{H}]^+$ TR = 3,47 min.

EXEMPLO 285

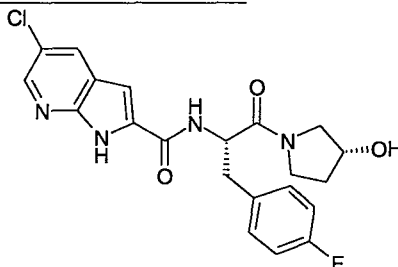
- 5 [2-(S)-(4-fluorofenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico



- Ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (EXEMPLO 282, 300 mg, 0,08 mmol) e cloridrato de N,O-dimetilidroxilamina (8 mg, 0,08 mmol) foram dissolvidos em THF (5 ml) e 4-metilmorfolina (9 μl , 0,08 mmol). A esta foi adicionado DMTMM (28 mg, 0,10 mmol) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre água (30 ml) e EtOAc (3 x 30 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com solução de hidróxido de sódio a 2 N (2 x 20ml), salmoura (20 ml), foram secos (MgSO_4) e foram concentrados em vácuo. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol:diclorometano (1:24) para dar o composto do título. m/z (ES^+) 405 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 3,69 min.
- 10
- 15

EXEMPLO 286

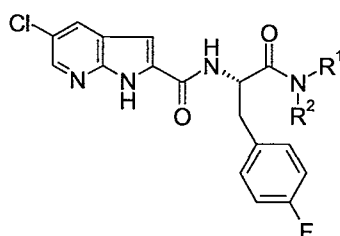
- 20 [1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida de ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico



A uma solução de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (EXEMPLO 286, 30 mg, 0,08

mmol) em DMF (3 ml) foi adicionado (R)-(+)-3-hidróxi-pirrolidina (7,2 mg, 0,08 mmol), HOBt (11,2 mg, 0,08 mmol) e DIPEA (30,3 μ L, 0,17 mmol). Depois de 5 min, EDCI (20,7 mg, 0,11 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dividido entre água (20 ml) e acetato de etila (3 x 20 ml). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com solução de hidróxido de sódio a 2 N (20 ml), salmoura (20 ml), foram secas (MgSO_4) e foram concentradas em vácuo. O produto bruto foi triturado a partir de metanol para dar o composto do título. m/z (ES^+) = 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$; TR = 3,44 min.

10 EXEMPLOS 287 -294



Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o método do EXEMPLO 286 a partir de ácido 2-(S)-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(4-fluorofenil)propiónico (EXEMPLO 282) e a amina apropriada, com a exceção que todos os compostos foram purificados por purificação dirigida por massa.

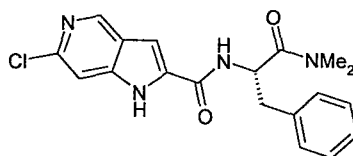
15

Exemplo	NR^1R^2	m/z	TA (min)
287		431	3,47
288		444	2,89
289		405	3,20
290		474	2,92
291		472	3,37
292		445	3,61

Exemplo	NR ¹ R ²	m/z	TA (min)
293		433	3,51
294		433	3,34

EXEMPLO 295

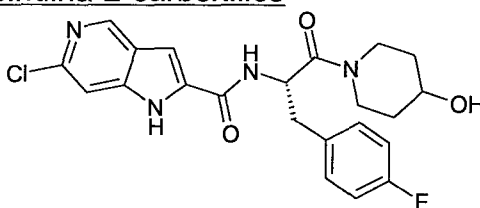
(1-dimetilcarbamoil-2-(S)-feniletil)amida de ácido 6-cloro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



A uma solução de ácido 6-cloro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 116, 47 mg, 0,24 mmol) em DMF (5 ml, anidro) foi adicionado cloridrato de 2-(S)-amino-N,N-dimetil-3-fenilpropionamida (Preparação 8, 56 mg, 0,25 mmol), DIPEA (131 μ l, 0,75 mmol) e HOBt (40 mg, 0,26 mmol) sequencialmente. A solução foi agitada por 5 min antes da adição de EDCI (55 mg, 0,29 mmol) em uma porção. A solução resultante foi agitada por 12 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila (50 ml) e água/salmoura (150 ml, 1:1). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 50 ml), então os orgânicos combinados foram lavados com solução de HCl diluída (1 M, 50 ml), solução de NaOH diluída (1 M, 50 ml) e salmoura (50 ml). A fase orgânica foi seca (MgSO₄), foi filtrada e foi concentrada em vácuo. Purificação via cromatografia de coluna instantânea eluindo-se com tolueno/acetona (3:1) deu o composto do título. δ_H (CDCl₃): 2,88, 3,05 (6H, 2s), 3,18, 3,28 (2H, 2dd), 5,41 (2H, m), 7,02 (1H, s), 7,28-7,34 (6H, m), 8,17 (1H, d), 8,68 (1H, s), 10,58 (1H, br s); m/z (ES⁺) = 371,13 [M + H]⁺; TR = 3,28 min.

EXEMPLO 296

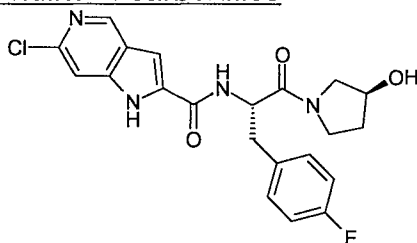
[1-(S)-(4-fluorobenzil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil)amida de ácido 6-cloro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 295 a partir de ácido 6-cloro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 116) e cloridrato de 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)propan-1-ona (Preparação 20). O produto foi purificado por cromatografia sobre sílica-gel eluindo-se com metanol/diclorometano (1:19) para dar o composto do título. δ_H (CD₃OD): 1,16-1,88 (4H, 3m), 3,04-3,19 (4H, m), 3,69-4,16 (3H, 2m), 5,31 (1H, m), 7,00 (2H, m), 7,29 (3H, m), 7,42 (1H, s), 8,67 (1H, s); m/z (ES⁺) = 444,89 [M + H]⁺; TR = 3,27 min.

EXEMPLO 297

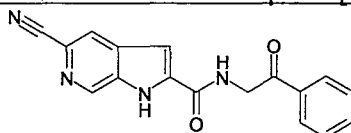
10 [1-(S)-(4-fluorobenzil)-2-(3-(S)-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida de ácido 6-cloro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado como delineado no EXEMPLO 295 a partir de ácido 6-cloro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 116) e cloridrato de 2-(S)-amino-3-(4-fluorofenil)-1-(3-(S)-hidroxipirrolidin-1-il)propan-1-ona (Preparação 103). O produto bruto foi recristalizado a partir de acetato de etila para dar o composto do título. δ_H (CD₃OD): 1,77-1,98 (2H, m), 3,08-3,88 (6H, 6m), 4,30, 4,42 (1H, 2 m), 5,07, 5,09 (1H, 2m), 7,00 (2H, m), 7,30 (3H, m), 7,43 (1H, m), 8,67 (1H, s); m/z (ES⁺) = 430,90 [M + H]⁺; TR = 3,29 min.

20 EXEMPLO 298

(2-oxo-2-feniletil)amida de ácido 5-ciano-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico

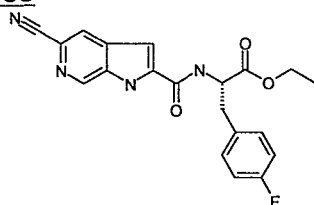


A uma solução de ácido 5-ciano-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 62, 0,035 g, 0,19 mmol) em THF (15 ml) sob argônio foi adicionado cloridrato de 2-aminoacetofenona (0,036 g, 0,21 mmol), N-metilmorfolina (25 μ M, 0,23 mmol) e DMTMM (0,072 g, 0,27 mmol). A mistu-

ra de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. A mistura de reação foi concentrada até a secura em vácuo. O resíduo foi dividido entre acetato de etila (100 ml) e água (50 ml). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi ulteriormente extraída com acetato de etila (100 ml). O extrato orgânico combinado foi lavado com NaOH a 1 N (40 ml), cloreto de sódio saturado (40 ml), seco (MgSO_4), filtrado e foi concentrado em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia em hexano/acetato de etila (1:2) e recristalizado a partir de metanol para dar o composto do título. m/z (ES^+) = 304 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 4,37,

10 EXEMPLO 299

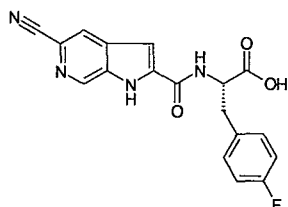
Éster de etila de ácido 2-[(5-ciano-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(S)-(4-fluorofenil)propiónico



A uma solução de cloridrato de éster de etila de ácido 2-amino-3-(S)-(4-fluorofenil)propiónico (0,530 g, 2,14 mmoles) em DMF (15 ml) foi adicionado DIPEA (1,3 ml, 7,49 mmoles), HOBt (0,290 g, 2,14 mmoles), ácido 5-ciano-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico (Preparação 62, 0,400 g, 2,14 mmoles) e EDCI (0,492 g, 2,57 mmoles). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. A mistura de reação foi concentrada em vácuo e o resíduo foi dividido entre água (150 ml) e acetato de etila (200 ml). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi ulteriormente extraída com acetato de etila (200 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaHCO_3 saturado (75 ml), cloreto de sódio saturado (100 ml), foram secos (MgSO_4), filtrados e foram concentrados em vácuo para dar o composto do título. m/z (ES^+) = 381 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TR = 4,79 min.

EXEMPLO 300

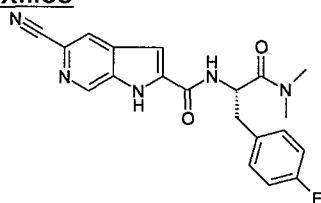
Ácido 2-[(5-ciano-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(S)-(4-fluorofenil)propiónico



A uma solução de éster de etila de ácido 2-[(5-ciano-1H-
 5 pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-(S)-(4-fluorofenil)propiónico (EXEM-
 PLO 299, 0,80%, 2,1 mmoles) em metanol/água (2:1) foi adicionado NaCH a
 1 N (4,2 ml, 4,2 mmoles) e foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. A
 mistura de reação foi concentrada em vácuo para remover metanol. Água
 (150 ml) foi adicionado ao resíduo e foi lavado com acetato de etila (2 x
 10 75ml). A fase aquosa foi resfriada em um banho com gelo e foi acidificada
 para pH 4 usando-se HCl a 2 N. O precipitado formado foi isolado e foi lava-
 do com água e éter para dar o composto do título. m/z (ES^+) = 353 $[M + H]^+$;
 TR = 3,27 min.

EXEMPLO 301

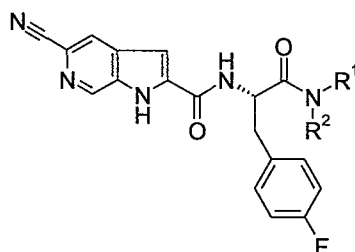
15 [1-dimetilcarbamoil-2-(S)-(4-fluorofenil)etil]amida de ácido 5-ciano-1H-
 pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico



A uma solução de cloridrato de N-dimetilamina (0,006 g, 0,07
 mmol) em DMF (6 ml) foi adicionado DIPEA (37 μ l, 0,21 mmol), HOBt (0,009
 g, 0,07 mmol), ácido 2-[(5-ciano-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carbonil)amino]-3-
 20 (S)-(4-fluorofenil)propiónico (EXEMPLO 300, 0,025 g, 0,07 mmol) e EDCI
 (0,016 g, 0,084 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambi-
 ente por 16 h então foi concentrada em vácuo e o resíduo foi dividido entre
 água (50 ml) e acetato de etila (100 ml) A fase orgânica foi separada e a fa-
 se aquosa foi ulteriormente extraída com acetato de etila (100 ml). Os extra-
 25 tos orgânicos combinados foram lavados $NaHCO_3$ saturado (50 ml), cloreto

de sódio saturado (75 ml), secos (MgSO_4), filtrados e concentrados em vácuo para dar o composto do título. m/z (ES^+) = 380; TR = 3,45.

EXEMPLOS 302-307



- Os seguintes compostos foram preparados de acordo com o método do EXEMPLO 301 a partir de ácido (S)-(4-fluorofenil)propiónico (EXEMPLO 300) e a amina apropriada.

Exemplo	Amina	m/z	TA (min)
302		422	3,36
303		422	3,32
304		420	3,92
305		422	3,44
306		420	3,72
307		449	3,26

Atividade de GP in vitro GP

Materiais

- α -D-Glicose-1-fosfato (sal de dissódio), Glicogênio, D-Glicose, Cloridrato de Malaquita Green, tetraidrato de Molibdato de Amônio, BSA, HEPES e fosforilase a de músculo de coelho (P1261) foram adquiridos da Sigma. Todos os outros reagentes tinham grau analítico.

Método

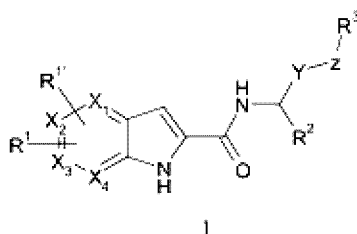
Ensaio de glicogênio fosforilase in vitro:

Um ensaio para atividade de glicogênio fosforilase na direção reversa foi desenvolvido com base no método descrito por Engers e outros, 5 Can. J Biochem., 1970,. 48, 746-754]. Fosforilase a de músculo de coelho (Sigma) foi reconstituída em uma concentração de estoque de 100 $\mu\text{L/mL}$ em Tris/HCl a 25mM. O pH foi medido em uma placa de 96 cavidades em um volume final de 100 μL contendo Hepes a 50 mM pH 7,2, glicose a 7,5 mM, glicose-1-fosfato a 0,5 mM e 1 mg/mL de glicogênio. Depois da incubação a 10 30°C por 30 min, o fosfato inorgânico liberado de glicose-1-fosfato foi medido pela adição de 50 μL de solução de malaquita green/molibdato preparada como se segue: 5 mL de molibdato de amônio a 4,2% em HCl a 4 N, 15 mL de malaquita green a 0,045%, 50 μL de Tween 20. Após uma incubação de 30 min à temperatura ambiente, a absorbância foi medida a 620 nm. Para a 15 determinação de IC_{50} , 10 μL de uma diluição em série de composto (100 μM a 0,004 μM) em DMSO foram adicionados a cada reação em duplicata com a concentração equivalente de DMSO adicionada à reação não inibida de controle. Curvas de dose resposta foram obtidas por representação gráfica da percentagem de inibição versus $\log_{10}$ de concentração de composto. IC_{50} 20 é definida como a concentração de composto alcançando 50% de inibição sob as condições de ensaio descritas.

Os EXEMPLOS têm uma IC_{50} de < 1mM. Por exemplo, EXEMPLOS de 1-20, 22, 27, e 30-48 demonstraram eficácia por medição de valores de IC_{50} na faixa de 62,8-0,07 μM . Exemplos de 21, 23-26, 28, e 29 forneceram IC_{50} de 100 μM ou mais alto. É vantajoso que a IC_{50} medida seja mais 25 baixa do que 100 μM . É ainda mais vantajoso para a IC_{50} ser mais baixa do que 50 μM . É ainda mais vantajoso para a IC_{50} ser mais baixa do que 5 μM . É ainda mais vantajoso para a IC_{50} ser mais baixo do que 0,5 μM .

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I):



ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável em que:

5 um de X_1 , X_2 , X_3 e X_4 devem ser N e os outros devem ser C;

R^1 e $R^{1'}$ são cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, hidróxi, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, etenila, ou etinila;

R^2 é hidrogênio, C_{1-4} alquila, $COOR^6$, COR^6 , C_{1-4} alcóxi C_{1-4} alquila-, hidróxi C_{1-4} alquila-, cicloalquila, cicloalquil C_{1-4} alquila-, arila, aril C_{1-4} alquila-, hetarila, ou hetaril C_{1-4} alquila-, em que qualquer um dos anéis de arila ou hetarila estão opcionalmente substituídos com 1-2 substituintes independentes halogênio, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, $-NR^{13}R^{14}$, $-SO_2C_{1-4}$ alquila, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, hidróxi, fluorometila, difluorometila, ou trifluorometila;

15 Y é uma ligação direta, C_{1-2} alquila, ou $-CH(OH)-$;

Z é CH_2 , $-C(O)-$, $-O-$, $>NH$, $>N(C_{1-4}$ alquila), $>N(C_{3-6}$ cicloalquila), ou ausente; mas quando Y é $-CH(OH)-$, Z ou R^3 deve estar ligado a Y através uma ligação de carbono-carbono;

R^3 é hidrogênio, $-COOH$, $-COOC_{1-4}$ alquila, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alquila, aril C_{1-4} alquiltio-, arila, $-C_{1-4}$ alquilarila, hetarila, $-C_{1-4}$ alquilhetarila, cicloalquila, $-C_{1-4}$ alquilcicloalquila, heterociclila, ou $-C_{1-4}$ alquilheterociclila, em que qualquer um dos anéis está opcionalmente substituído com 1-3 substituintes independentes halogênio, ciano, C_{1-4} alquila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, $-NHC(O)O(C_{1-4}$ alquila), $-C_{1-4}$ alquil $NHC(O)O(C_{1-4}$ alquila), NR^7R^8 , $-C_{1-4}$ alquil NR^7R^8 , $-C(O)R^9$, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alcóxi C_{1-4} alquila-, $-COOH$, $-COOC_{1-4}$ alquila, $-NHC(O)R^9$, $-C_{1-4}$ alquil $NHC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C_{1-4}$ alquil $C(O)N(R^{10})_2$, $-C_{1-4}$ alcóxi C_{1-4} alcóxi, hidroxila, hidróxi C_{1-4} alquila-, $-NHSO_2R^{10}$, $-SO_2(C_{1-4}$ alquila), $-SO_2NR^{11}R^{12}$, heterociclila de 5 a 6 membros,

fenila, fenil C₁₋₂ alcóxi, ou fenil C₁₋₂ alquil, em que fenila está opcionalmente substituída com 1-2 substituintes independentes halogênio, ciano, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, -NR¹³R¹⁴, -SO₂C₁₋₄ alquila, -SO₂NR¹³R¹⁴, hidróxi, fluorometila, difluorometila ou trifluorometila, ou duas ligações sobre um carbono de anel do grupo heterociclila opcionalmente podem formar um substituinte de oxo (=O);

ou R³ é -NR⁴R⁵ ou -NR⁴(-C₁₋₄ alquilR⁵);

R⁴ é hidrogênio, C₁₋₃ alquila, -C₂₋₃ alquil-NR⁷R⁸, C₃₋₄ cicloalquila opcionalmente substituída por hidroxila ou hidróxi C₁₋₄ alquil- ulteriormente opcionalmente substituída por hidróxi, C₁₋₂ alcóxi C₂₋₄ alquil-, ou C₁₋₂ alquil-S(O)_n-C₂₋₃ alquil-;

n é 0, 1 ou 2;

R⁵ é hidrogênio, hidróxi C₂₋₃ alquil-, C₁₋₂ alcóxi, C₁₋₂ alcóxi C₁₋₄ alquil-, ou arila, hetarila, ou heterociclila;

em que um anel de R⁵ contendo nitrogênio heterocíclico opcionalmente está monossustituído sobre o nitrogênio de anel com C₁₋₄ alquila, benzila, benzofila, C₁₋₄ alquil-C(O)-, -SO₂C₁₋₄ alquila, -SO₂NR¹³R¹⁴, C₁₋₄ alcoxycarbonila, ou aril(C₁₋₄ alcóxi)carbonila; e em que os anéis de R⁵ estão opcionalmente monossustituídos sobre um carbono de anel com halogênio, ciano, C₁₋₄ alquil-C(O)-, C₁₋₄ alquil-SO₂-, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, hidróxi, -NR¹³R¹⁴, hidróxi C₁₋₄ alquil-, carbamoil, ou C₁₋₄ alquilcarbamoil-, com a condição de que nenhum nitrogênio quaternizado está incluído; ou duas ligações sobre um carbono de anel do grupo heterociclila opcionalmente podem formar um substituinte de oxo (=O);

R⁶ é C₁₋₄ alquila, arila, ou hetarila;

R⁷ e R⁸ são independentemente hidrogênio, C₁₋₄ alquila, C₃₋₆ cicloalquila, ou CO(C₁₋₄ alquila);

R⁹ é C₁₋₄ alquila, ou C₃₋₆ cicloalquila;

R¹⁰ é hidrogênio, C₁₋₄ alquila, ou C₃₋₆ cicloalquila;

R¹¹ e R¹² são independentemente hidrogênio ou C₁₋₄ alquila, ou juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados podem formar um heterociclo de 4 a 6 membros;

R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila; e em que não há nenhuma ligação de nitrogênio-oxigênio, nitrogênio-nitrogênio ou nitrogênio-halogênio na ligação dos três componentes -Y-Z- R^3 entre si;

5 com a condição de que o composto seja diferente de 2R,4S,5S-6-cicloexil-5-(6'-azaindol-2'-ilcarbonilamino)-2-(2'-metilpropil)-gama-hexanolactona.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato
10 de que X_3 é N.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que X_1 é N.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato
15 de que X_2 é N.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que X_4 é N.

20 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que R^1 e $R^{1'}$ são cada um independentemente, halogênio, ciano ou hidrogênio.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
25 a 6, ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; caracterizado pelo fato de que um de R^1 e $R^{1'}$ é hidrogênio e o outro é um grupo 5-halo ou 5-ciano.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
a 7, ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ca-
30 racterizado pelo fato de que Y é uma ligação direta ou C_{1-2} alquila.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que Z é -C(O)-.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1, 2 ou 6 a 9, ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que

X_3 é N;

5 Y é uma ligação direta ou C_{1-2} alquila; e

Z é $-C(O)-$.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que Y é uma ligação direta.

10 12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que R^2 é hidrogênio ou C_{1-4} alquila, arila ou aril C_{1-4} alquil-, em que o anel de arila está opcionalmente substituído com 1-2 substituintes independentes halogênio, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, -
15 $NR^{13}R^{14}$, $-SO_2C_{1-4}$ alquila, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, hidróxi, fluorometila, difluorometila, ou trifluorometila.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que R^2 é benzila opcionalmente substituída com 1-2 substituintes de
20 halogênio.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que R^3 é heterociclila, $-C_{1-4}$ alquilheterociclila opcionalmente substituída com 1-3 substituintes independentes halogênio, ciano,
25 C_{1-4} alquila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, $-NHC(O)O(C_{1-4}$ alquila), $-C_{1-4}$ alquil $NHC(O)O(C_{1-4}$ alquila), $-NR^7R^8$, $-C_{1-4}$ alquil NR^7R^8 , $-C(O)R^9$, C_{1-4} alcóxi, C_{1-4} alcóxi C_{1-4} alquila, $-COOH$, $-COOC_{1-4}$ alquila, $-NHC(O)R^9$, $-C_{1-4}$ alquil $NHC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-C_{1-4}$ alquil $C(O)N(R^{10})_2$, $-C_{1-4}$ alcóxi C_{1-4} alcóxi, hidroxila, hidróxi C_{1-4} alquila, $-NH_2SO_2R^{10}$, $-SO_2(C_{1-4}$ alquila), $-SO_2NR^{11}R^{12}$,
30 heterociclila de 5 a 6 membros, fenila, fenil C_{1-2} alcóxi ou fenil C_{1-2} alquila, em que fenila está opcionalmente substituída com 1-2 substituintes independentes halogênio, ciano, C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi, $-NR^{13}R^{14}$, $-SO_2C_{1-4}$ alquila, -

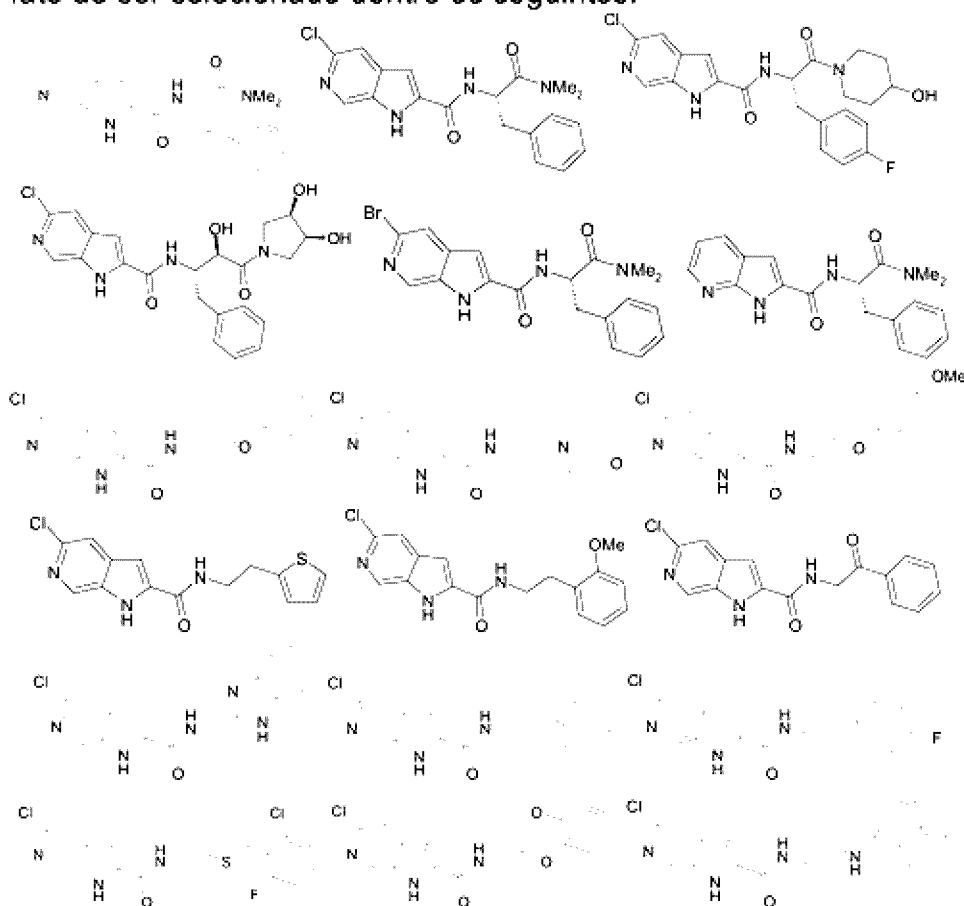
$\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, hidróxi, fluorometila, difluorometila, ou trifluorometila, ou duas ligações sobre um carbono de anel do grupo heterociclila opcionalmente podem formar um substituinte de oxo ($=\text{O}$); ou R^3 é $-\text{NR}^4\text{R}^5$ $-\text{NR}^4(-\text{C}_{1-4}\text{alquilR}^5)$.

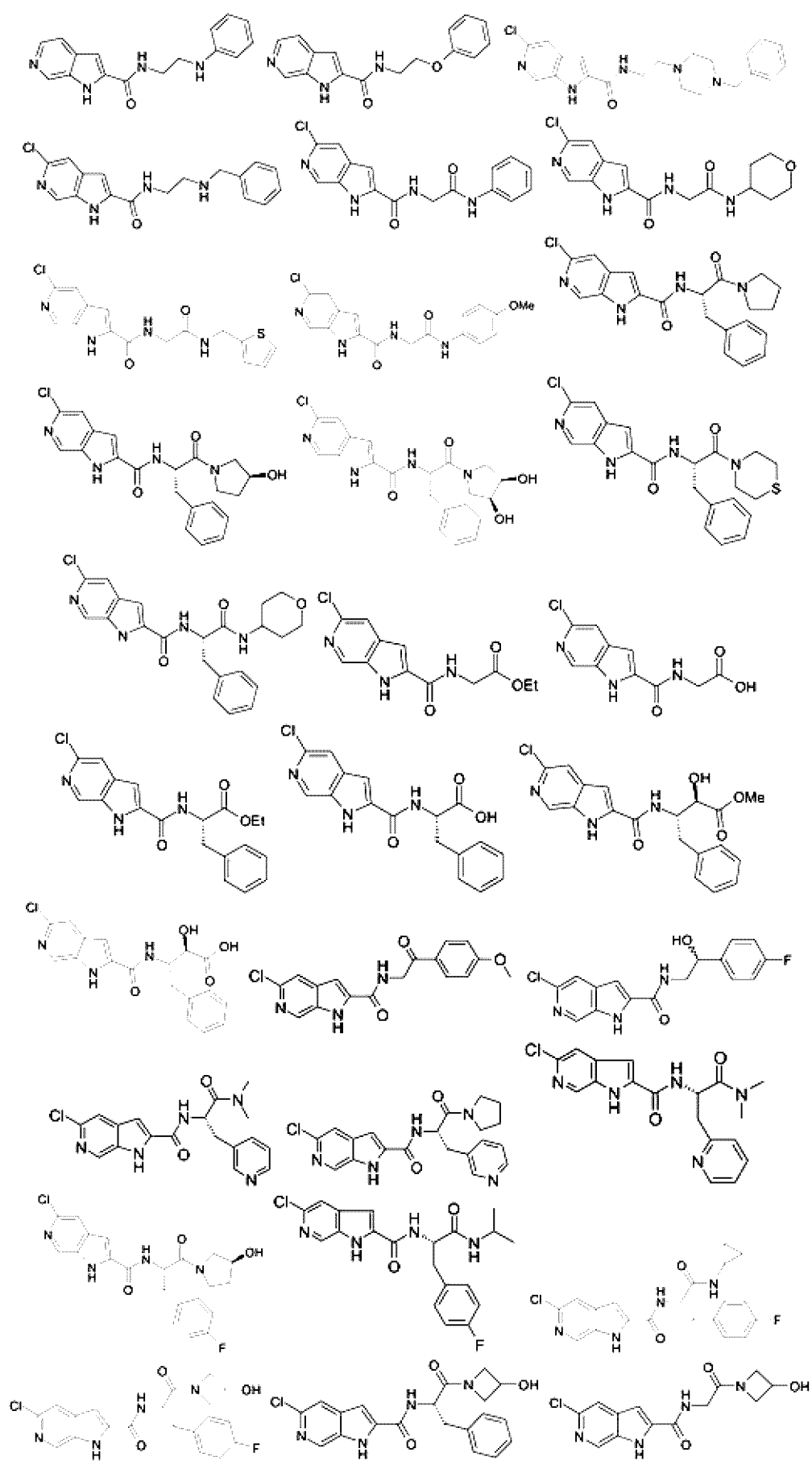
15 15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que R^3 é um grupo heterociclila contendo nitrogênio opcionalmente substituído, ligado a Z via um átomo de nitrogênio de anel; ou R^3 é $-\text{R}^4\text{R}^5$ $-\text{NR}^4(-\text{C}_{1-4}\text{alquilR}^5)$.

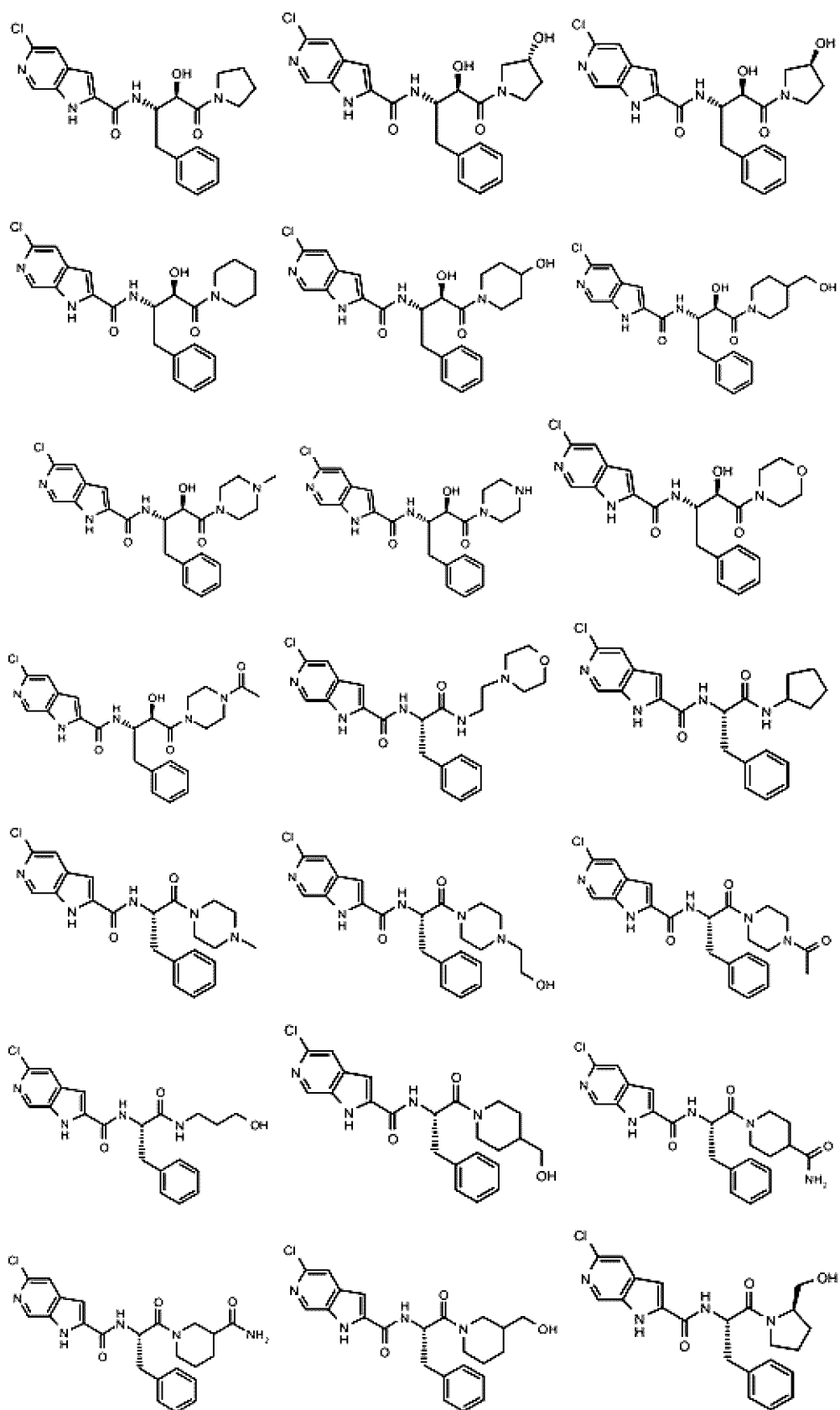
10 16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R^3 é um grupo heterociclila contendo nitrogênio de 4 a 8 membros opcionalmente substituído.

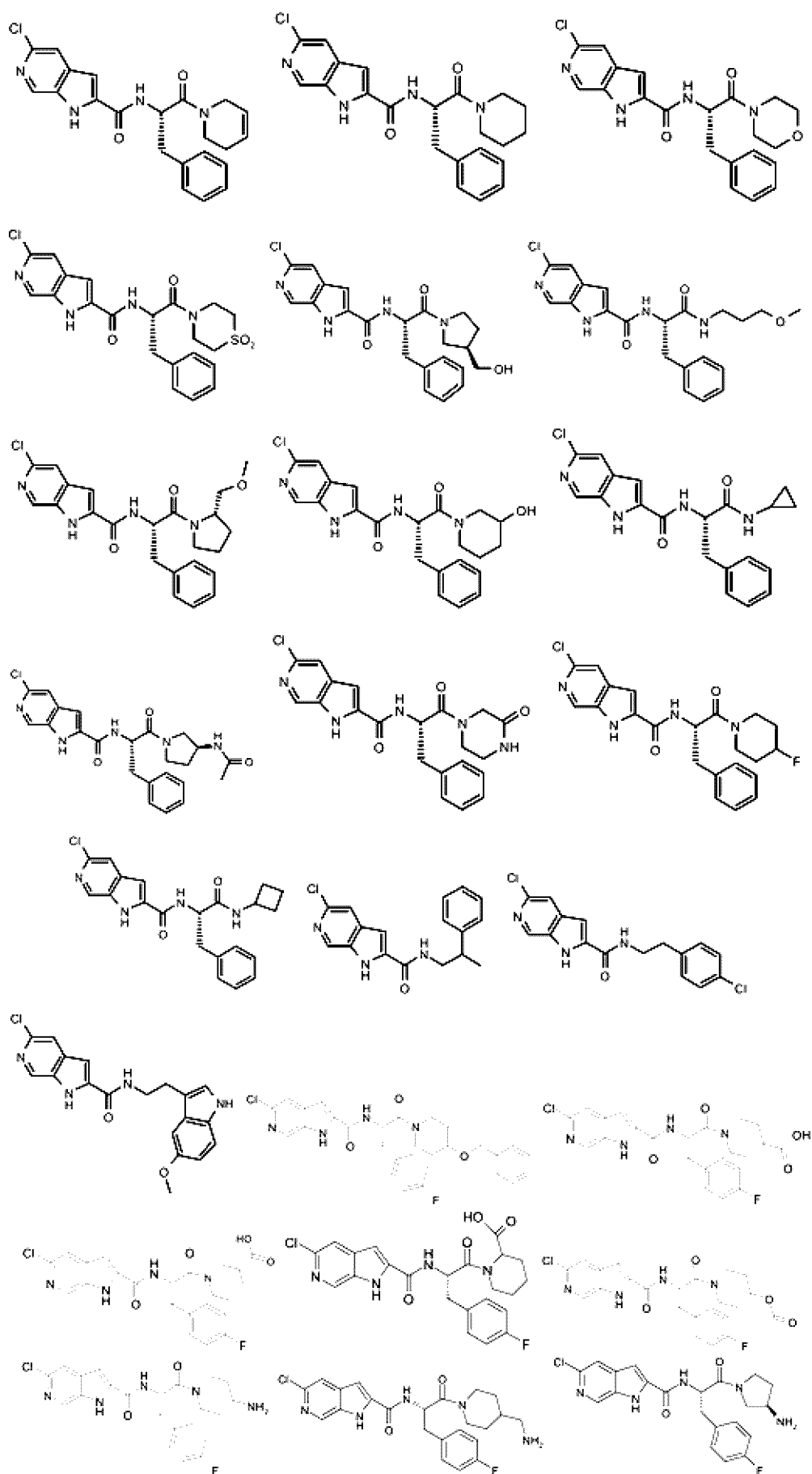
17. Composto de acordo com a reivindicação 16, ou um estereoisômero, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de que R^3 é pirrolidin-1-ila ou piperidin-1-ila opcionalmente substituída com hidróxi.

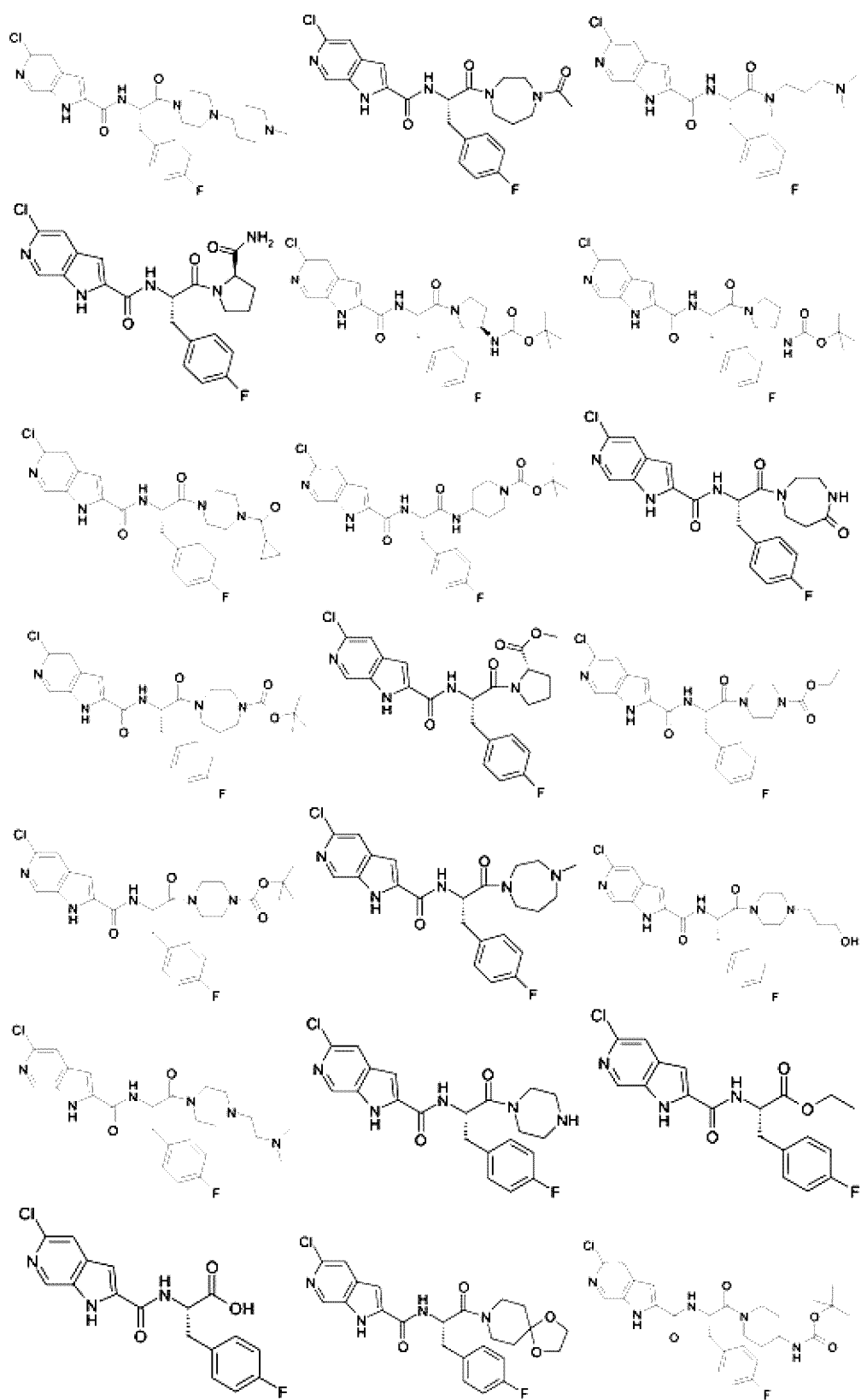
15 18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado dentre os seguintes:

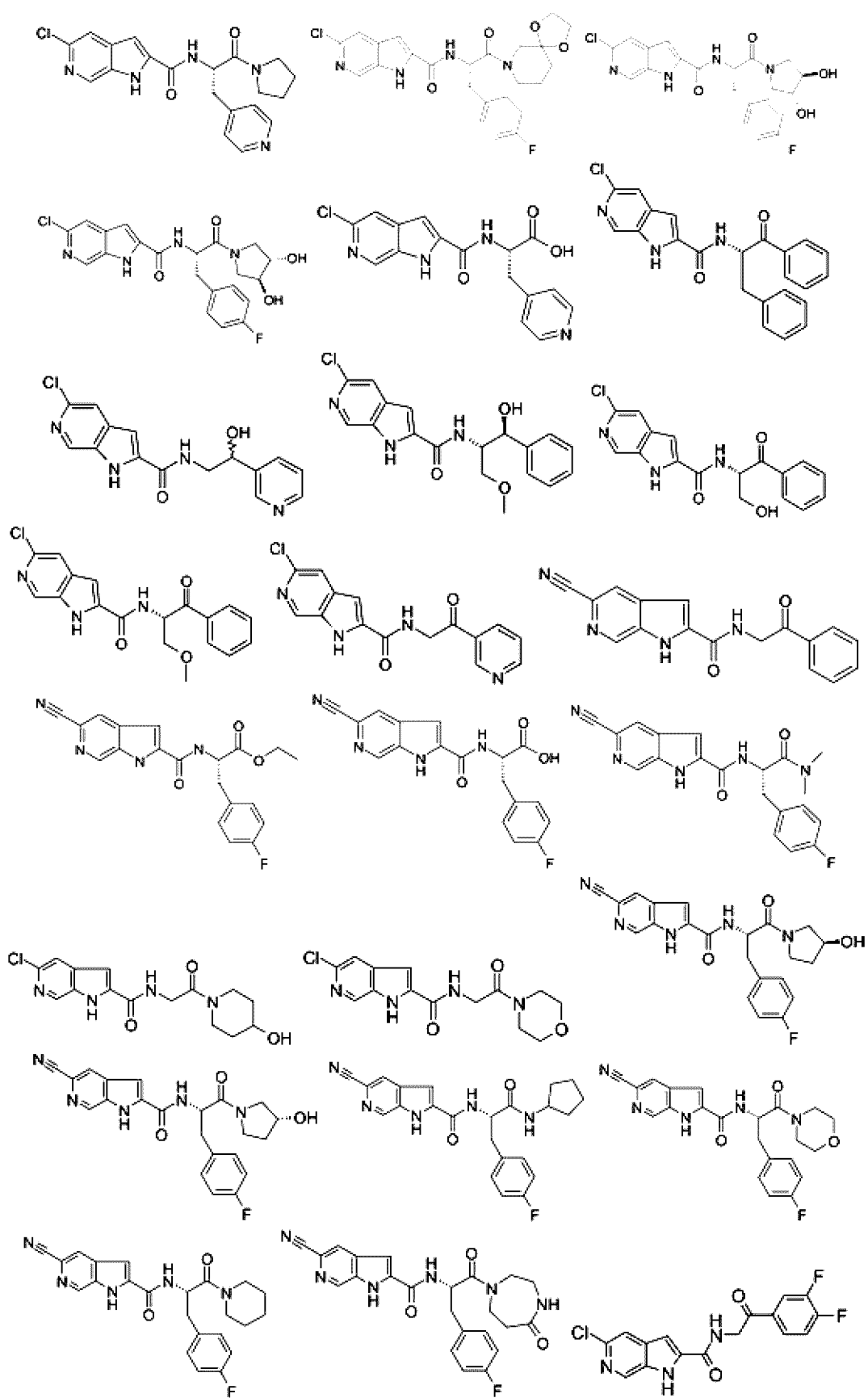


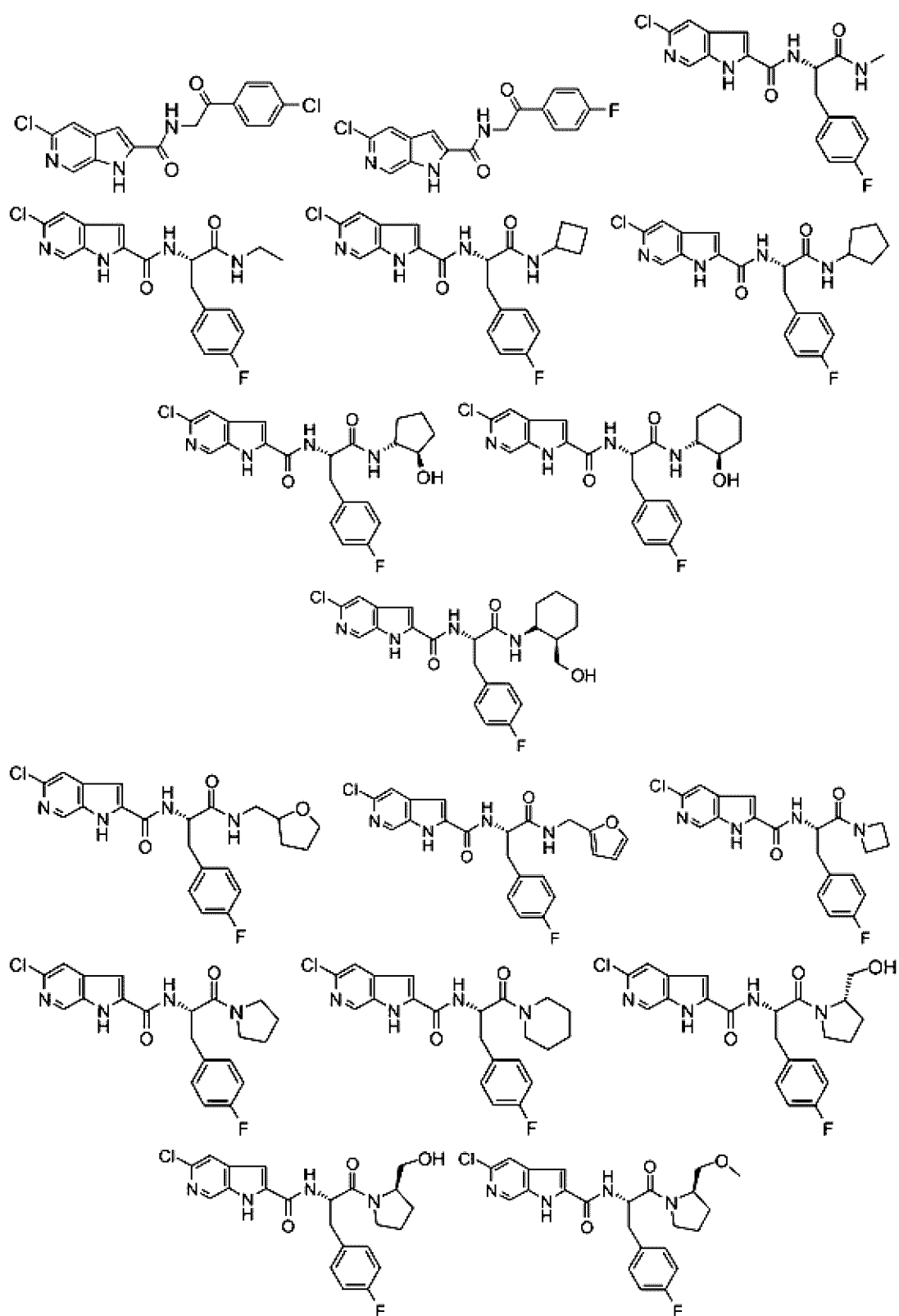


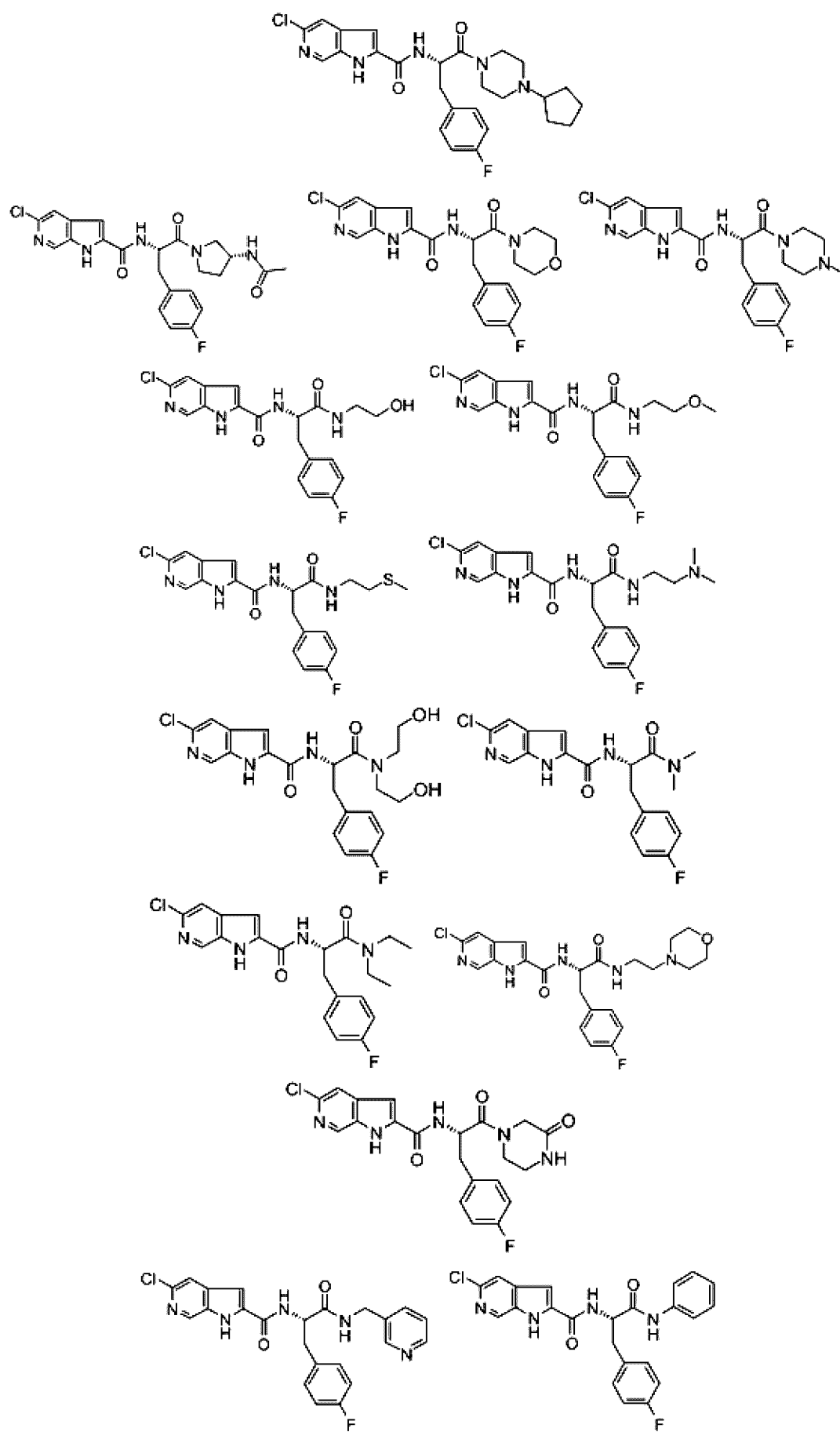


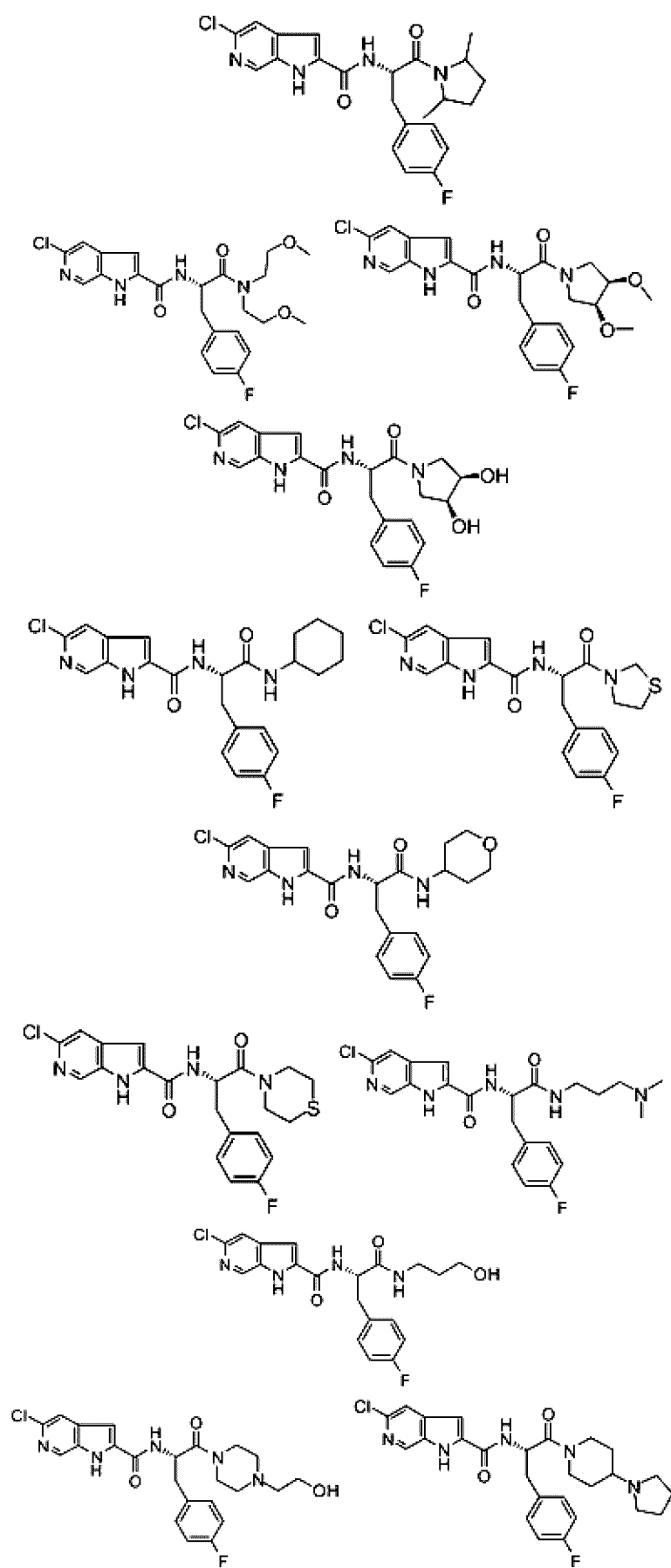


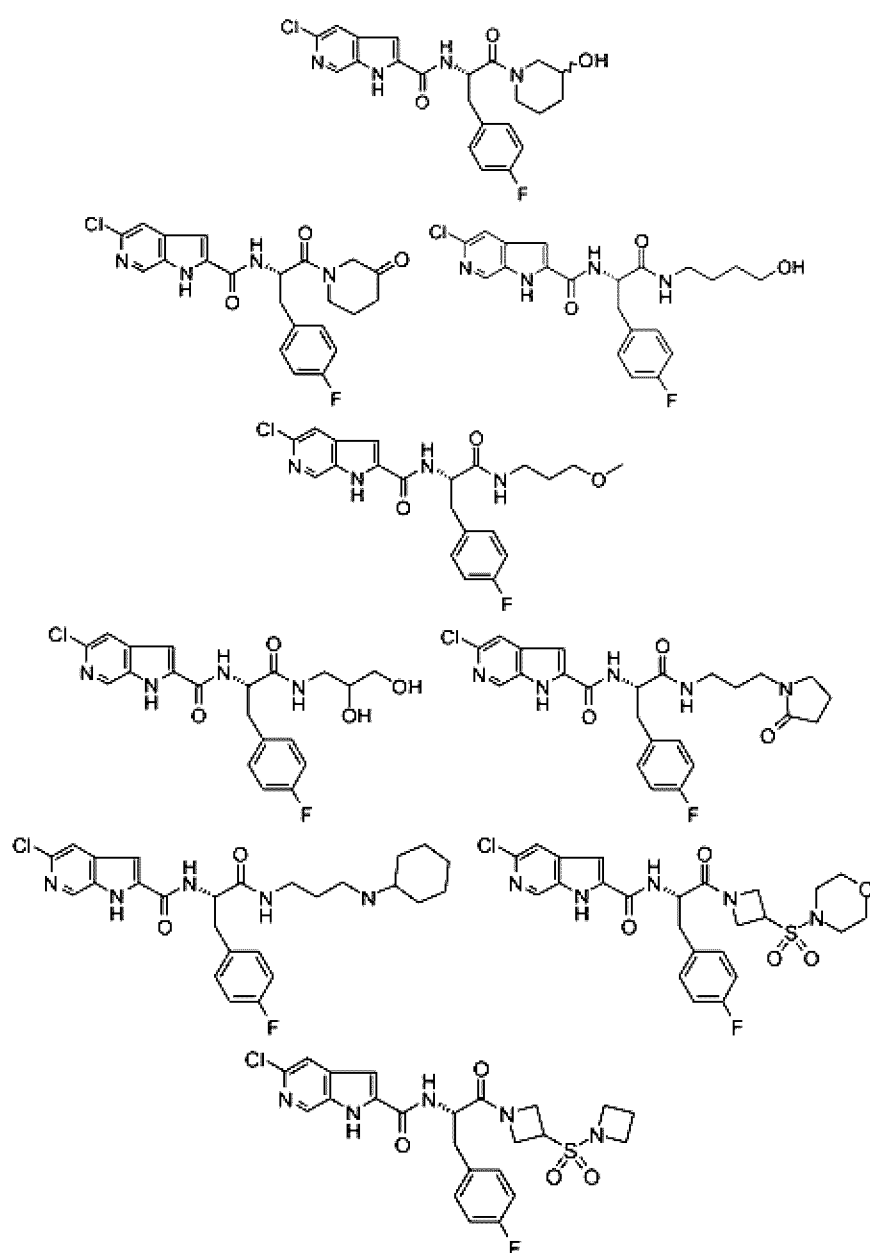






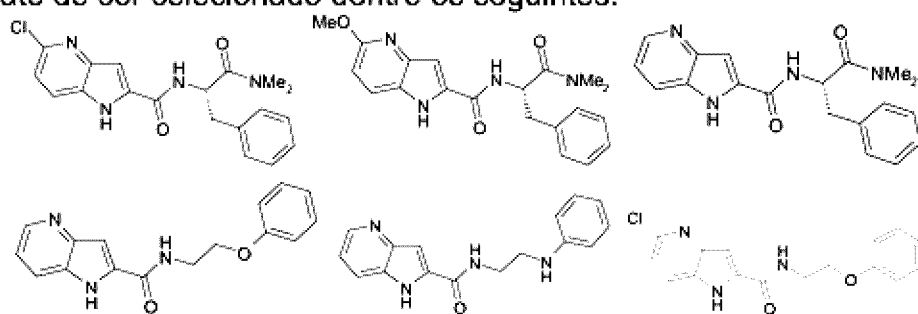






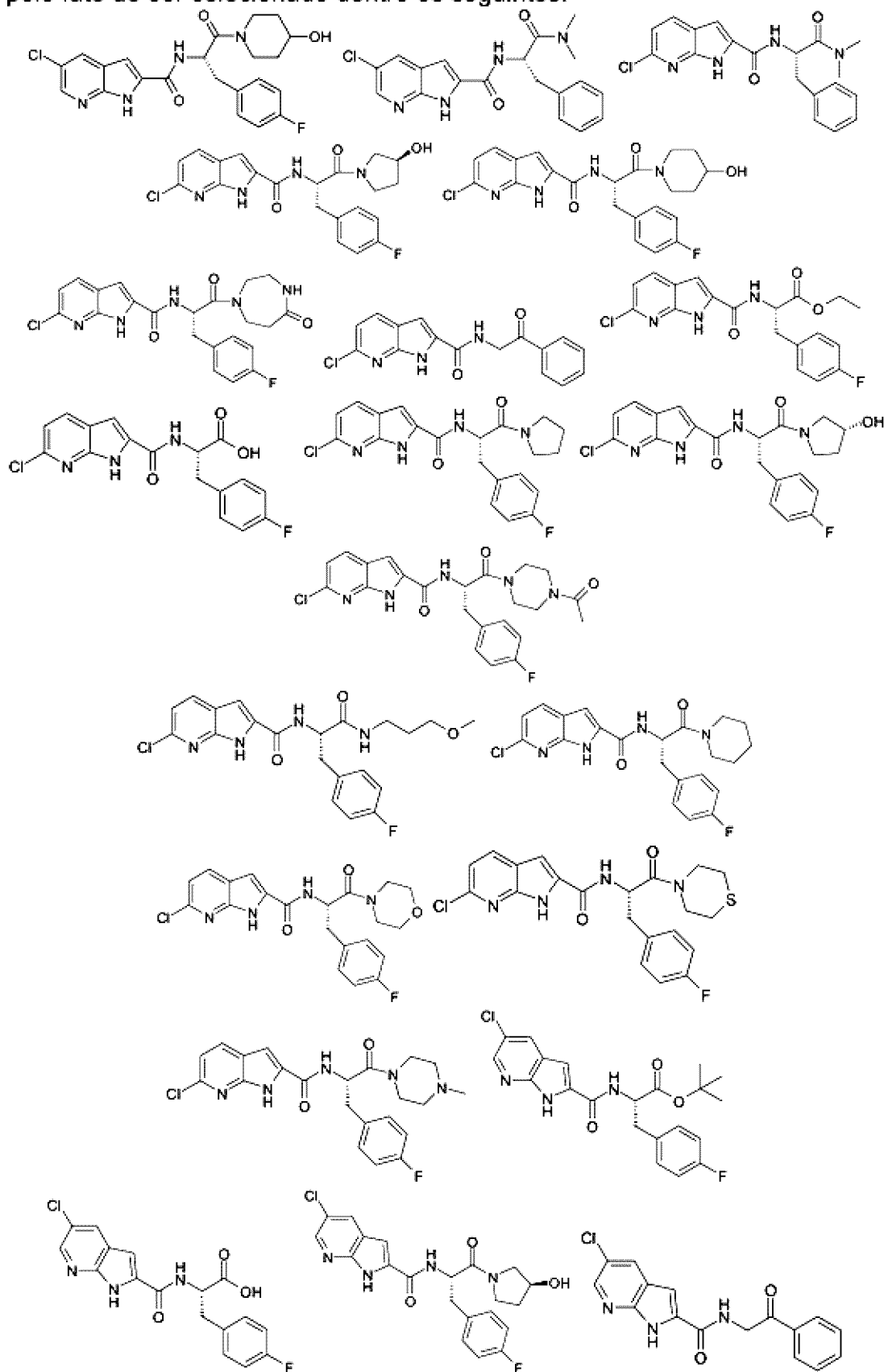
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

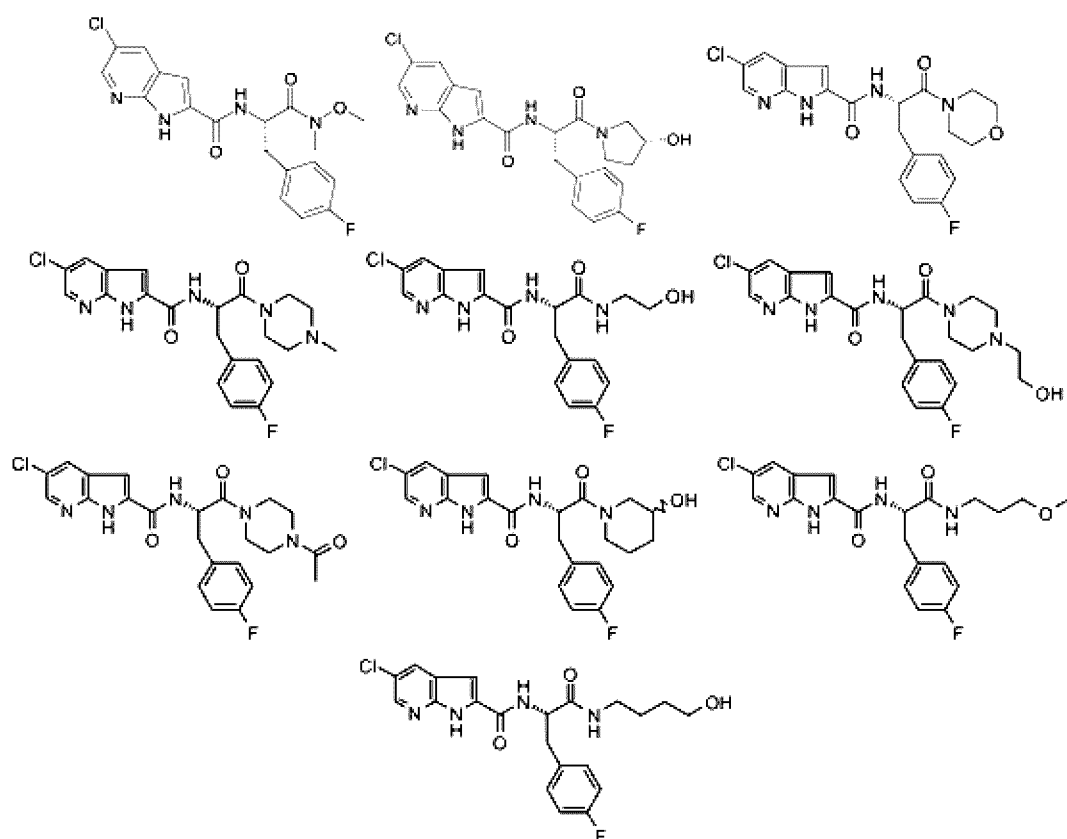
19. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado dentre os seguintes:



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

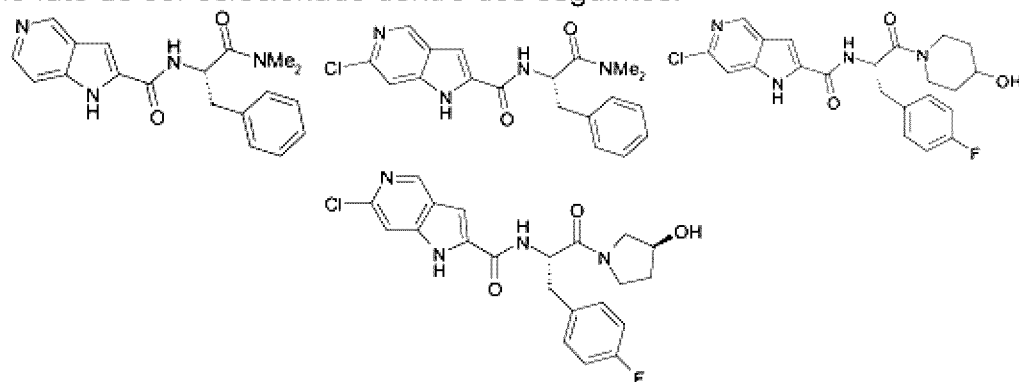
20. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado dentre os seguintes:





ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado dentre dos seguintes:



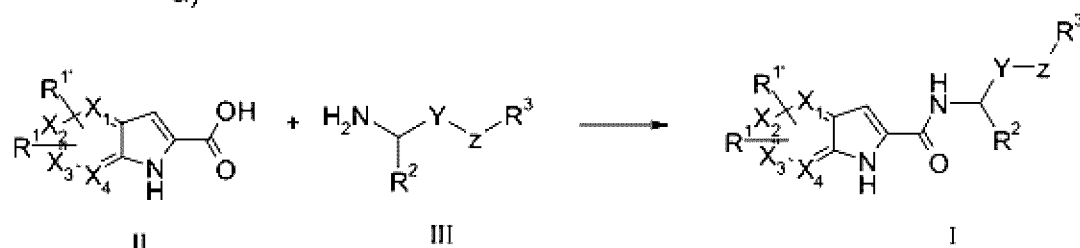
ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

5 22. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 21, ou um estereoisômero, ou um seu sal farmacologicamente aceitável e um veículo farmacologicamente aceitável.

23. Processo para a produção de um composto da Fórmula (1)
10 como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreen-

de:

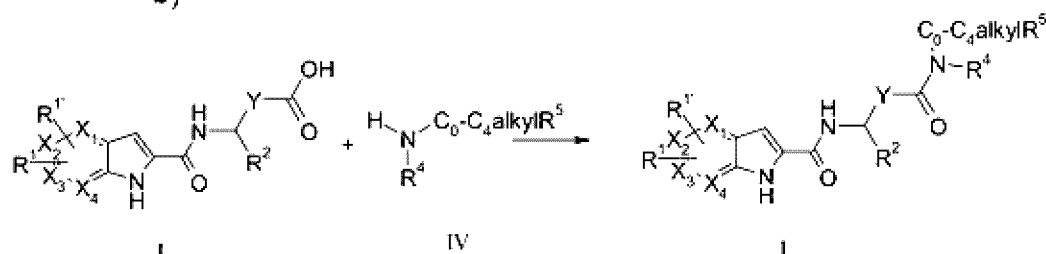
a)



acoplamento de um ácido pirrolopiridina-2-carboxílico da Fórmula (U), ou um seu derivado protegido ou ativado, com uma amina da Fórmula (III); ou

5

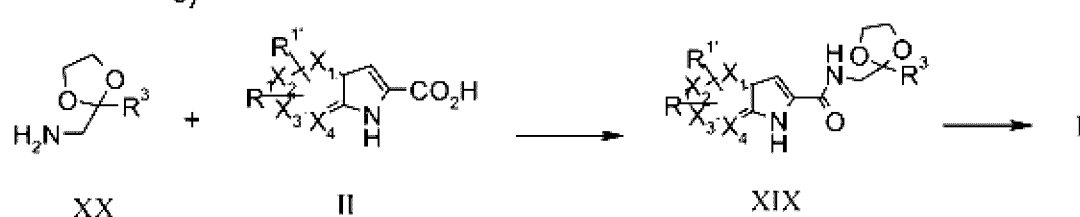
b)



para os compostos da Fórmula (I) em que Z é C=O e R^3 é - NR^4R^5 , - $NR^4(-C_{1-4}alkylR^5)$, acoplamento de um ácido carboxílico da Fórmula (I), ou um seu derivado protegido ou ativado em que Z está ausente e R^3 é - CO_2H , com uma amina da Fórmula (IV); ou

10

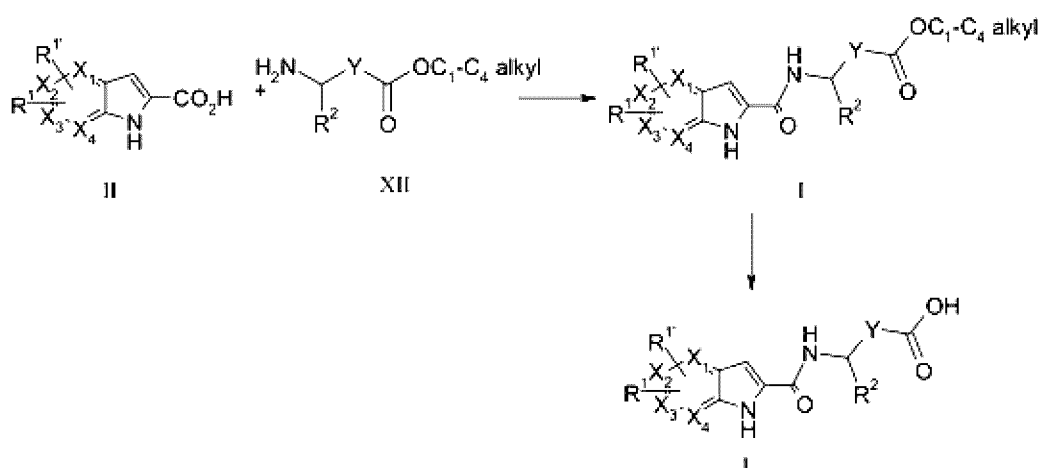
c)



para os compostos da Fórmula (III) em que R^2 H, Y é uma ligação direta ou C_1 alquila, Z é -C(O)- e R^3 é o acoplamento de arila ou hetarila de um composto da Fórmula (XX) com um composto da Fórmula (II) sob condições de acoplamento padrão para dar um composto da Fórmula (XIX), seguido por remoção do grupo cetel na presença de ácido; e

15

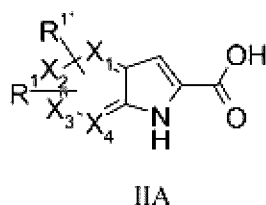
d)



para os compostos da Fórmula (I) em que Z é C=O e R³ é C₁₋₄ alcóxi, acoplamento de um composto da Fórmula (II), ou um seu derivado protegido ou ativado, e um composto da Fórmula (XII); ou

- e) para os compostos da Fórmula (I) em que Z está ausente e R³ é -CO₂H, hidrólise de éster de compostos da Fórmula (1) onde Z é C=O e R³ é um grupo C₁₋₄ alcóxi.

24. Composto intermediário para obter o composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (IIA):



- ou um éster de C₁₋₄ alquila ou seu derivado protegido, em que:
- um de X₁, X₂, X₃ e X₄ devem ser N e os outros devem ser C;
 - R¹ e R^{1'} são cada um independentemente, hidrogênio, halogênio, hidroxila, ciano, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, etenila, ou etinila ou ausente;
 - com a condição de que quando X₁, X₃ ou X₄ é N, então R¹ e R^{1'} não sejam ambos hidrogênio.

25. Composto intermediário, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de ser selecionado dentre:

- ácido 5-cloro-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico;
- ácido 5-bromo-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico;

- ácido 5-ciano-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico;
 ácido 5-metóxi-1H-pirrol[3,2-b]piridina-2-carboxílico;
 ácido 1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico;
 ácido 6-cloro-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico;
 5 ácido 6-ciano-1H-pirrol[3,2-c]piridina-2-carboxílico;
 ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico;
 ácido 5-bromo-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico;
 ácido 5-etinil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico;
 ácido 5-ciano-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico;
 10 ácido 5-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridina-2-carboxílico;
 ácido 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico;
 ácido 6-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico; e
 ácido 6-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridina-2-carboxílico.
 ou um éster de C₁₋₄ alquila de qualquer um deles.
- 15 26. Composto intermediário para obter o composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (XIX):
-
- XIX
- em que R¹, R¹', X₁, X₃ e X₄ são como definidos na reivindicação 1 e R³ é arila ou hetarila.
- 20 27. Composto intermediário, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de ser 4(S)(4-fluorobenzil)oxazolidina-2,5-diona.