



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

(11) PI 0721137-6 B1



(22) Data do Depósito: 20/11/2007

(45) Data de Concessão: 11/08/2020

(54) Título: COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DE ATIVIDADE DE C-FMS E/OU KIT, COMPOSIÇÃO, KIT E USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS.

(51) Int.Cl.: C07D 471/04; A61K 31/437.

(30) Prioridade Unionista: 22/11/2006 US 60/860,749.

(73) Titular(es): PLEXXIKON, INC..

(72) Inventor(es): CHAO ZHANG; JIAZHONG ZHANG; PRABHA N. IBRAHIM; DEAN R. ARTIS; RYAN BREMER; GUOXIAN WU; HONGYAO ZHU; MARIKA NESPI.

(86) Pedido PCT: PCT US2007085289 de 20/11/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/064255 de 29/05/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/05/2009

(57) Resumo: COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DE ATIVIDADE DE C-FMS E/OU C-KIT, COMPOSIÇÃO, KIT E USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS A presente invenção refere-se a compostos ativos sobre as proteína tirosina quinases de receptor c-kit e/ou c-fms que são fornecidos aqui. Também fornecidas são composições úteis para o tratamento de doenças ou condições mediadas por c-kit e/ou doenças ou condições mediadas por c-fms e métodos para uso das mesmas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS PARA MODULAÇÃO DE ATIVIDADE DE C-FMS E/OU C-KIT, COMPOSIÇÃO, KIT E USO DOS REFERIDOS COMPOSTOS**".

PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

5 O presente pedido de patente reivindica prioridade ao Pedido Provisório U.S. Nº 60/860.749, intitulado "Compounds Modulating c-Fms and c-Kit Activity and Uses Therefor", depositado em 22 de novembro de 2006 e é relacionado ao Pedido de Patente U.S. Nº 11/435.381, intitulado "Compounds Modulating c-Kit and c-Fms Activity and Uses Therefor", depositado em 16 de maio de 2006, o qual reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. Nº 60/682.063, intitulado "Compounds Modulating c-Kit Activity and Uses Therefor", depositado em 17 de maio de 2005, Pedido Provisório U.S. Nº 60/682.051, intitulado "Compounds Modulating c-Fms Activity and Uses Therefor", depositado em 17 de maio de 2005, Pedido Provisório U.S. Nº 60/682.042, intitulado "Compounds Modulating c-Kit and c-Fms Activity and Uses Therefor", depositado em 17 de maio de 2005, Pedido Provisório U.S. Nº 60/692.750, intitulado "Compounds Modulating c-Kit and c-Fms Activity and Uses Therefor", depositado em 22 de junho de 2005 e Pedido Provisório U.S. Nº 60/692.960, intitulado "Compounds and Methods for Kinase Modulation and Indications Therefor", depositado em 22 de junho de 2005, todos os quais são incorporados aqui por referência em suas totalidades e para todas as finalidades.

CAMPO DA INVENÇÃO

25 A presente invenção refere-se a ligantes de c-fms e c-kit e a métodos para uso dos mesmos. A informação fornecida se destina unicamente a auxiliar na compreensão do leitor. Nenhuma informação é fornecida, nem as referências citadas são aceitas como sendo a técnica anterior à presente invenção. Cada uma das referências é incorporada aqui em sua totalidade e para qualquer finalidade.

30 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

C-fms e c-kit são ambas quinases de tirosina de proteína do receptor transmembrana do tipo III (RPTKs) que regulam cascatas de transdu-

ção de sinal-chave que controlam o crescimento e diferenciação celular. Ambos os receptores têm características estruturais similares compreendendo cinco domínios de imunoglobulina extracelulares (IG), um único domínio transmembrana e um domínio de quinase citoplásmico dividido separado por um segmento de inserção de quinase.

c-fms

C-fms é um membro da família de genes originalmente isolados da cepa Susan McDonough de vírus de sarcoma de felino. O proto-oncogene celular FMS (c-fms, cellular feline McDonough sarcoma) codifica o receptor para o fator de estimulação de colônia de macrófago (M-CSF). C-fms é crucial para o crescimento e diferenciação da linhagem de monócito-macrófago e, quando de ligação de M-CSF ao domínio extracelular de c-fms, o receptor dimeriza e trans-autofosforila resíduos de tirosina citoplásmicos.

M-CSF, primeiro descrito por Robinson e outros (Blood. 1969, 33: 396-9), é uma citocina que controla a produção, diferenciação e função de macrófagos. M-CSF estimula a diferenciação de células progenitoras em monócitos maduros e prolonga a sobrevivência de monócitos. Além disso, o M-CSF intensifica a citotoxicidade, produção de superóxido, fagocitose, quimiotaxia e produção de citocina secundária de fatores adicionais em monócitos e macrófagos. Exemplos de tais fatores adicionais incluem fator de estimulação de colônia de granulócito (G-CSF), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8). M-CSF estimula a hematopoiese, promove a diferenciação e proliferação de células progenitoras de osteoclasto e tem efeitos profundos sobre o metabolismo de lipídeo. Além disso, o M-CSF é importante na gravidez. Fisiologicamente, grandes quantidades de M-CSF são produzidas na placenta e acredita-se que o M-CSF exerça um papel essencial em diferenciação de trofoblasto (Motoyoshi, Int J Hematol. 1998, 67: 109-22). Os níveis elevados de M-CSF no soro no início da gravidez podem participar nos mecanismos imunológicos responsáveis pela manutenção da gravidez (Flanagan & Lader, Curr Opin Hematol. 1998, 5: 181-5).

Relacionado a c-fms e c-kit são dois receptores de fator de crescimento derivados de plaqueta, alfa (platelet-derived growth factor receptors,

alpha) (isto é, pdgfra) e beta (pdgfrb) (PDGF). O gene que codifica pdgfra está localizado sobre o cromossoma 4q11-q12 na mesma região do cromossoma 4 que o oncogene que codifica a c-kit. Os genes que codificam pdgfra e c-fms parecem ter evoluído a partir de um gene ancestral em comum através de duplicação gênica, na medida em que esses dois genes são aleatoriamente ligados sobre o cromossoma 5. Eles são orientados da cabeça-para-cauda com o éxon 5' do gene de c-fms localizado apenas 500 bp a partir do último éxon 3' do gene que codifica pdgfra. A maioria dos tumores estromais gastrointestinais (GIST) têm mutações de ativação em c-kit e a maioria dos pacientes com GISTs respondem bem ao Gleevec, o qual inibe c-kit. Heinrich e outros (Science 2003, 299: 708-10) mostraram que aproximadamente 35% dos GISTs carecendo de mutação em c-kit têm mutações de ativação intragênica no gene que codifica pdgfra e que tumores expressando c-kit ou pdgfra são indistinguíveis com relação à ativação de intermediários de sinalização a jusante e alterações citogenéticas associadas à progressão de tumor. Assim, mutações em c-kit e pdgfra parecem ser mecanismos oncogênicos alternativos e mutuamente exclusivo em GISTs.

Similarmente, a observação de que a produção de M-CSF, o principal fator de crescimento de macrófago, é aumentada em tecidos durante inflamação, destaca um papel para c-fms em doenças tais como, por exemplo, doenças inflamatórias. Mais particularmente, em virtude do fato de os níveis elevados de M-CSF serem encontrados no estado de doença, a modulação da atividade de c-fms pode aliviar a doença associada a níveis aumentados de M-CSF.

25 c-kit

O receptor de Fator de Células-tronco (SCF) c-kit exerce um papel importante no desenvolvimento de melanócitos e mastócitos, células germinativas e hematopoiéticas. O Fator de Células-tronco (SCF) é uma proteína codificada pelo *locus* S1 e também foi denominado "ligante de kit" (KL) e fator de crescimento de mastócito (MGF), baseado nas propriedades biológicas usadas para identificar o mesmo (revisto em Tsujimura, Pathol Int 1996, 46: 933-938; Loveland e outros, J. Endocrinol 1997, 153: 337-344; Vli-

agoftis e outros, Clin Immunol 1997, 100: 435-440; Broudy, Blood 1997, 90: 1345-1364; Pignon, Hematol Cell Ther 1997, 39: 114-116; e Lyman e outros, Blood 1998, 91: 1101-1134). Aqui, a abreviação SCF refere-se ao ligante fisiológico para c-kit.

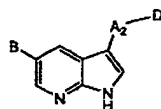
5 O SCF é sintetizado como uma proteína transmembrana com um peso molecular de 220 ou 248 Daltons, dependendo de combinação alternativa do mRNA que codifica o éxon 6. A proteína maior pode ser proteoliticamente clivada para formar uma proteína glicosilada solúvel a qual dimeriza não-covalentemente. As formas solúveis e ligada à membrana de SCF
10 podem se ligar a e ativar a c-kit. Por exemplo, na pele, o SCF é predominantemente expresso por fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais, os quais modulam a atividade de melanócitos e mastócitos expressando c-kit. No osso, células estromais de medula expressam SCF e regulam a hematopoiese de células-tronco expressando c-kit. No trato gastrointestinal, células
15 epiteliais intestinais expressam SCF e afetam as células intersticiais de Cajal e linfócitos intra- epiteliais. No testículo, células de Sertoli e células granulosas expressam SCF, o qual regula a espermatogênese através de interação com c-kit sobre células germinativas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

20 A presente invenção refere-se a compostos ativos sobre c-fms, c-kit ou c-fms e c-kit. De acordo com um aspecto da presente invenção, descobriu-se que, no tratamento de doenças passíveis de tratamento através de uma quantidade eficaz de um modulador de c-fms apenas ou c-kit apenas, a eficácia de tratamento pode ser intensificada se os referidos compostos são
25 inibidores duplos de c-fms e c-kit. Em outro aspecto da presente invenção, compostos ativos sobre c-fms, c-kit ou c-fms e c-kit são também ativos sobre um ou mais de TrkA, TrkB e HGK. Em particular, a invenção proporciona compostos de fórmula II e todas as fórmulas subgenéricas da mesma (por exemplo, fórmula IIa, IIb, IIc, IIg e IIp), fórmula III ou compostos adicionais,
30 conforme descrito nos exemplos sintéticos, bem como métodos de uso de tais compostos, conforme descrito abaixo. Assim, a invenção proporciona métodos de uso de compostos que podem ser usados terapêutica e/ou profi-

laticamente envolvendo modulação de c-fms, c-kit ou c-fms e c-kit ou envolvendo um ou mais de TrkA, TrkB e HGK, além de c-fms, c-kit ou c-fms e c-kit.

Os compostos da fórmula II têm a seguinte estrutura:

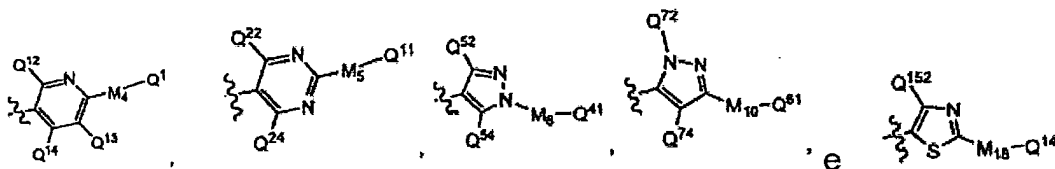


5

Fórmula II

todos os sais, profármacos, tautômeros e isômeros dos mesmos, em que:

D tem uma estrutura selecionada do grupo consistindo em:



nas quais  indica o ponto de fixação de D a A₂ da fórmula II;

10

A₂ é -CH₂- ou -C(O)-;

B é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, -CN, -OR⁴¹, -SR⁴¹, -NHR⁴¹, -NR⁴¹R⁴¹, -NR³⁹C(O)R⁴¹, -NR³⁹S(O)₂R⁴¹, -C(O)NR³⁹R⁴¹, -C(O)R⁴¹, -S(O)₂NR³⁹R⁴¹, -S(O)₂R⁴¹, halogênio, alquila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em flúor, alcóxi inferior, substituído por flúor, alcóxi inferior, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila como B ou como substituintes de alquila inferior são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -C(O)NH₂, -OR⁴², -SR⁴², -NHR⁴², -NR⁴²R⁴², -NR³⁹C(O)R⁴², -NR³⁹S(O)₂R⁴², -S(O)₂R⁴², halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor e cicloalquilamino;

25

M₄ é -NR³⁹CH₂-, -NR³⁹CH(R⁴⁰)-, -NR³⁹CH₂CH₂- ou -NR³⁹C(O)-;

M₅, M₁₀ e M₁₈ são selecionados do grupo consistindo em uma

ligação, $-\text{NR}^{39}-$, $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}-$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{39}-$, $-\text{CH}(\text{R}^{40})\text{NR}^{39}-$, $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ e $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2-$;

M_8 é selecionado do grupo consistindo em uma ligação, $-\text{CH}_2-$,
 5 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{CH}_3)-$ e $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

Q^1 é arila ou heteroarila, em que arila ou heteroarila são opcio-
 10 nalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em $-\text{OR}^{41}$, $-\text{SR}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$, $-\text{NHR}^{41}$, $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$, $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$, halogênio, alquila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior é opcionalmente substitu-
 15 tuida por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila como um substituinte de Q^1 ou como um substituinte de alquila inferior são opcionalmente substituídos por um ou mais substitu-
 20 intes selecionados do grupo consistindo em $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^{42}$, $-\text{SR}^{42}$, $-\text{NHR}^{42}$, $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$, $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$, $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$, halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor e cicloalquilamino;

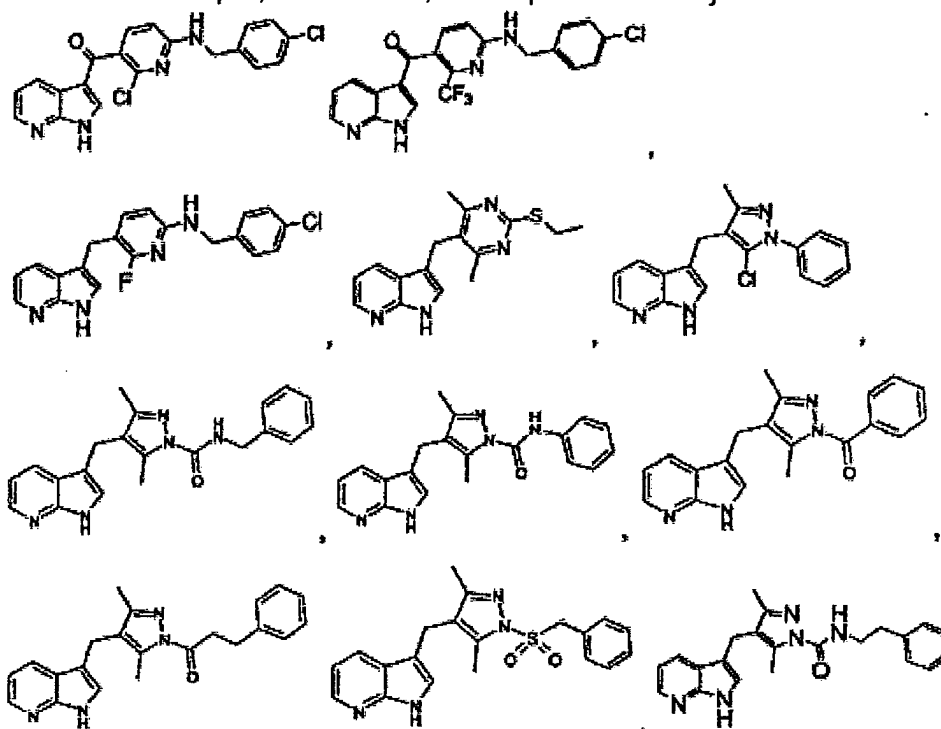
Q^{11} , Q^{41} , Q^{61} e Q^{141} são alquila inferior, cicloalquila, heterociclo-
 25 alquila, arila ou heteroarila, em que alquila inferior é opcionalmente substituída por um ou mais flúor, alcóxi inferior ou alcóxi inferior substituído por flúor e em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em $-\text{OR}^{41}$, $-\text{SR}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$, $-\text{NHR}^{41}$, $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$, $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$, halogênio, alquila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior é opcionalmente substitu-
 30 tuida por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em

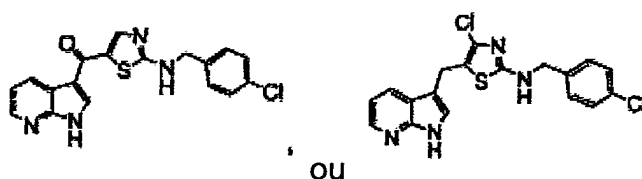
- flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, como um substituinte de Q^{11} , Q^{41} , Q^{61} ou Q^{141} ou
- 5 como um substituinte de alquila inferior são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-OR^{42}$, $-SR^{42}$, $-NHR^{42}$, $-NR^{42}R^{42}$, $-NR^{39}C(O)R^{42}$, $-NR^{39}S(O)_2R^{42}$, $-S(O)_2R^{42}$, halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor e cicloalquilamino;
- 10 Q^{12} é flúor, cloro ou $-CF_3$;
 Q^{13} e Q^{14} são, independentemente, hidrogênio, flúor, cloro, alquila inferior ou alquila inferior substituída por flúor;
 Q^{22} , Q^{24} , Q^{52} e Q^{54} são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alquila inferior
- 15 substituída por flúor, $-NR^{44}R^{44}$, $-OR^{44}$ e $-SR^{44}$, fornecidos, no entanto, pelo menos um de Q^{22} e Q^{24} e pelo menos um de Q^{52} e Q^{54} é hidrogênio, flúor, cloro, alquila inferior ou alquila inferior substituída por flúor;
 Q^{74} e Q^{152} são hidrogênio, flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, $-NR^{44}R^{44}$, $-OR^{44}$ ou $-SR^{44}$;
- 20 Q^{72} é hidrogênio, alquila inferior ou alquila inferior substituída por flúor;
- R^{39} , em cada ocorrência, é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e/ou alquila inferior;
- R^{40} é selecionado do grupo consistindo em alquila inferior e/ou
- 25 alquila inferior substituída por flúor;
- R^{41} , em cada ocorrência, é independentemente selecionado do grupo consistindo em alquila inferior, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que alquila inferior é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em flúor, alcóxi inferior,
- 30 alcóxi inferior substituído por flúor, alquiltio inferior, alquiltio inferior substituído por flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila

5

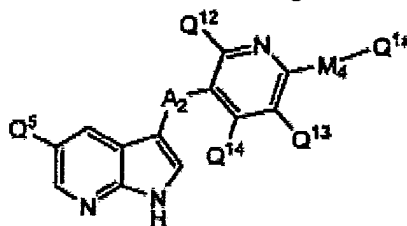
10

contanto que, no entanto, o composto não seja:





Em uma modalidade, um composto da fórmula II tem uma estrutura de acordo com a seguinte estrutura subgenérica, fórmula IIa:



Fórmula IIa

todos os sais, profármacos, tautômeros e isômeros dos mesmos,

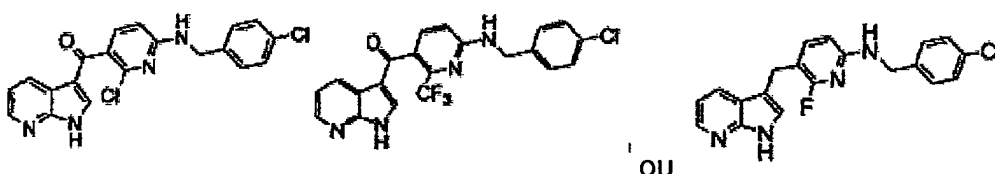
5 em que:

Q^{1a} é arila ou heteroarila, em que arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$ e $-OR^{41}$;

10 Q^5 é hidrogênio, $-CN$, $-OR^{41}$, flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, arila ou heteroarila, em que arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$ e $-OR^{41}$; e

15 A_2 , M_4 , Q^{12} , Q^{13} , Q^{14} e R^{41} são conforme definidos para a fórmula II;

contanto que, no entanto, o composto não seja:



Em uma modalidade dos compostos da fórmula IIa, A_2 é $-CH_2-$ e M_4 é $-NHCH_2-$. Em uma modalidade A_2 é $-C(O)-$ e M_4 é $-NHCH_2-$. Em uma modalidade A_2 é $-C(O)-$ e M_4 é $-NHC(O)-$. Em uma modalidade A_2 é $-CH_2-$ e M_4 é $-NHC(O)-$.

Em uma modalidade dos compostos da fórmula IIa, A_2 é $-CH_2-$, M_4 é $-NHCH_2-$, Q^5 é $-OR^{41}$, $-CN$, C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquila substituída por flúor, flúor, cloro, arila ou heteroarila, em que arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, -
 5 NHR^{41} , $-NR^{41}R^{41}$ e $-OR^{41}$ e $-S(O)_2R^{41}$; e Q^{13} e Q^{14} são hidrogênio.

Em uma modalidade dos compostos da fórmula IIa, A_2 é $-C(O)-$, M_4 é $-NHCH_2-$, Q^5 é $-OR^{41}$, $-CN$, C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquila substituída por flúor, flúor, cloro, arila ou heteroarila, em que arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, -
 10 NHR^{41} , $-NR^{41}R^{41}$ e $-OR^{41}$ e $-S(O)_2R^{41}$; e Q^{13} e Q^{14} são hidrogênio.

Em uma modalidade dos compostos da fórmula IIa, A_2 é $-C(O)-$, M_4 é $-NHC(O)-$, Q^5 é $-OR^{41}$, $-CN$, C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquila substituída por flúor, flúor, cloro, arila ou heteroarila, em que arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, -
 15 NHR^{41} , $-NR^{41}R^{41}$ e $-OR^{41}$ e $-S(O)_2R^{41}$; e Q^{13} e Q^{14} são hidrogênio.

Em uma modalidade dos compostos da fórmula IIa, A_2 é $-CH_2-$, M_4 é $-NHC(O)-$, Q^5 é $-OR^{41}$, $-CN$, C_{1-3} alquila, C_{1-3} alquila substituída por flúor, flúor, cloro, arila ou heteroarila, em que arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, -
 20 NHR^{41} , $-NR^{41}R^{41}$ e $-OR^{41}$ e $-S(O)_2R^{41}$; e Q^{13} e Q^{14} são hidrogênio.

Em uma modalidade, ainda em qualquer uma das modalidades da fórmula IIa acima, R^{41} é R^{42} conforme definido para a Fórmula II.

Em uma modalidade, ainda em qualquer uma das modalidades de fórmula IIa acima, Q^{1a} é fenila ou piridinila, em que fenila ou piridinila são substituídas por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo consistindo em
 30 flúor, cloro, metila, metóxi, trifluorometila, difluorometóxi e trifluorometóxi; A_2 é $-CH_2-$; M_4 é $-NHCH_2-$; e Q^5 é $-CN$, flúor, cloro, metila, trifluorometila, metóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, arila ou heteroarila, em que arila ou hete-

roarila são opcionalmente substituídas por um ou mais halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior ou alcóxi inferior substituído por flúor. Em uma modalidade, ainda em qualquer uma das modalidades de fórmula IIa acima, Q^{1a} é monofenila substituída por cloro, de preferência na posição 4, A₂ é -CH₂-; M₄ é -NHCH₂-; e Q⁵ é -CN, flúor, cloro, metila, trifluorometila, metóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, arila ou heteroarila, em que arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior ou alcóxi inferior substituído por flúor. Em uma modalidade, ainda em qualquer uma das modalidades de fórmula IIa, Q^{1a} é piridin-3-ila monossustituída por metila, metóxi, trifluorometila, difluorometóxi ou trifluorometóxi, de preferência na posição 6; A₂ é -CH₂-; M₄ é -NHCH₂-; Q⁵ é -CN, flúor, cloro, metila, trifluorometila, metóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, arila ou heteroarila, em que arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior ou alcóxi inferior substituído por flúor.

Em uma modalidade dos compostos da fórmula IIa, A₂ é -CH₂-; M₄ é -NHCH₂-; Q^{1a} é fenila ou piridinila, em que fenila ou piridinila são substituídas por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo consistindo em flúor, cloro, metila, metóxi, trifluorometila, difluorometóxi e trifluorometóxi; Q⁵ é hidrogênio, flúor, cloro, metila, metóxi, trifluorometila, difluorometóxi, trifluorometóxi, -CN ou 1-metil-1H-pirazol-4-ila; Q¹² é flúor ou cloro; e Q¹³ e Q¹⁴ são hidrogênio. Em uma modalidade, A₂ é -CH₂-; M₄ é -NHCH₂-; Q^{1a} é monofenila substituída por cloro, de preferência na posição 4; Q⁵ é hidrogênio, cloro, metila, metóxi ou -CN; Q¹² é flúor ou cloro; e Q¹³ e Q¹⁴ são hidrogênio. Em uma modalidade, A₂ é -CH₂-; M₄ é -NHCH₂-; Q^{1a} é piridin-3-ila monossustituída por metila, metóxi, trifluorometila, difluorometóxi ou trifluorometóxi, de preferência na posição 6; Q⁵ é hidrogênio, cloro, metila, metóxi, -CN ou 1-metil-1H-pirazol-4-ila; Q¹² é flúor ou cloro; e Q¹³ e Q¹⁴ são hidrogênio.

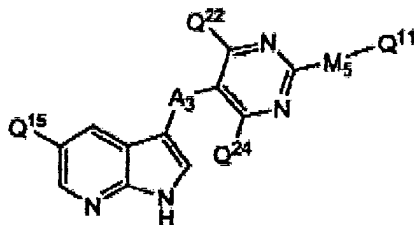
Em uma modalidade dos compostos da fórmula IIa, o composto é selecionado do grupo consistindo em:

(4-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-flúor-

- piridin-2-il]-amina (**P-0132**),
 (4-cloro-benzil)-[6-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0161**),
 [6-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0174**),
 5 [6-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0176**),
 {6-cloro-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-piridin-2-il}-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0179**),
 10 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-flúor-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0186**),
 [6-flúor-5-(5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0187**),
 [6-flúor-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0188**),
 15 3-{2-cloro-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0232**),
 [6-cloro-5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0233**),
 20 [6-cloro-5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0234**),
 [6-flúor-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0378**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-flúor-piridin-2-il]-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0379**) ,
 25 (5-Flúor-piridin-3-ilmetil)-[6-flúor-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0414**),
 3-{2-Flúor-6-[(5-flúor-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0415**),
 30 3-[6-(4-Cloro-benzilamino)-2-flúor-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0432**) e

todos os sais, profármacos, tautômeros e isômeros dos mesmos.

Em uma modalidade, um composto da fórmula II tem uma estrutura de acordo com a seguinte estrutura subgenérica, fórmula IIb:



Fórmula IIb

todos os sais, profármacos, tautômeros e isômeros dos mesmos,

5 em que:

A_3 é $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{C}(\text{O})-$;

Q^{15} é hidrogênio, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{41}$, flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, $-\text{NHR}^{41}$, $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ e $-\text{OR}^{41}$; e

M_5 , Q^{11} , Q^{22} , Q^{24} e R^{41} , são conforme definido para a fórmula II.

Em uma modalidade dos compostos da fórmula IIb, M_5 é $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$, $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$; A_3 é $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{C}(\text{O})-$, de preferência, $-\text{CH}_2-$; Q^{11} é cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, $-\text{NHR}^{41}$, $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$, OR^{41} e $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$; Q^{15} é hidrogênio, $-\text{CN}$, flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, NHR^{41} , $\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$, OR^{41} e $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$; e Q^{22} e Q^{24} são, independentemente, hidrogênio, flúor, cloro, alquila inferior ou alquila inferior substituída por flúor,

de preferência, hidrogênio, flúor, cloro ou $-\text{CF}_3$, mais preferivelmente, Q^{22} e Q^{24} são ambos hidrogênio; em que R^{41} é conforme definido para a fórmula II.

Em uma modalidade, ainda qualquer uma das modalidades de Fórmula IIb acima, R^{41} é R^{42} , conforme definido para a Fórmula II.

5 Em uma modalidade dos compostos da fórmula IIb, M_5 é $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ou $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)-$, de preferência $-\text{NHCH}_2$; A_3 é $-\text{CH}_2-$; Q^{11} é cicloalquila, heterocicloalquila, fenila ou heteroarila, em que fenila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior e alcóxi inferior substituído por flúor, dialquilamino e heterocicloalquila; Q^{15} é hidrogênio, $-\text{CN}$, flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior e alcóxi inferior substituído por flúor; e Q^{22} e Q^{24} são, independentemente, hidrogênio, flúor, cloro, alquila inferior ou alquila inferior substituída por flúor, de preferência, hidrogênio, flúor, cloro ou $-\text{CF}_3$, mais preferivelmente, Q^{22} e Q^{24} são ambos hidrogênio.

15 Em uma modalidade dos compostos da fórmula IIb, M_5 é $-\text{NHCH}_2-$; A_3 é $-\text{CH}_2-$; Q^{11} é fenila substituída por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo consistindo em flúor, cloro, metila, substituída por flúor metila, metóxi e substituída por flúor metóxi; Q^{15} é hidrogênio, $-\text{CN}$, flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, de preferência, hidrogênio ou cloro; e Q^{22} e Q^{24} são hidrogênio.

Em uma modalidade dos compostos da fórmula IIb, o composto é selecionado do grupo consistindo em:

30 (4-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0260**),
[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2,6-

- difluorobenzil)-amina (**P-0261**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0262**),
 (2-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 5 pirimidin-2-il]-amina (**P-0263**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-flúor-benzil)-amina (**P-0264**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2,4-difluorobenzil)-amina (**P-0265**),
 10 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0266**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2,5-difluorobenzil)-amina (**P-0267**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0268**),
 15 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-flúor-5-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0289**),
 (2-flúor-5-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0291**),
 20 (2,5-difluorobenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0292**),
 (2-cloro-5-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0293**),
 (3-flúor-5-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 25 pirimidin-2-il]-amina (**P-0294**),
 (3,5-difluorobenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0295**),
 (2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0300**),
 30 (2-cloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0301**),
 [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-trifluorometil-

- benzil)-amina (**P-0302**),
 [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-trifluorometóxi-benzil)-amina (**P-0303**),
 (5-cloro-2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 5 pirimidin-2-il]-amina (**P-0304**),
 (2,4-dicloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0305**),
 (2,4-difluorobenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0306**),
 10 (4-cloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0307**),
 [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0308**),
 (2-flúor-3-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 15 pirimidin-2-il]-amina (**P-0309**),
 (2,5-dicloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0310**),
 (3-cloro-2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0311**),
 20 (2-difluorometóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0312**),
 (2,3-dicloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0313**),
 (4-cloro-2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 25 pirimidin-2-il]-amina (**P-0314**),
 (5-flúor-2-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0315**),
 (2-cloro-4-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0316**),
 30 (5-cloro-2-metil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0317**),
 (5-flúor-2-metil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-

pirimidin-2-il]-amina (**P-0318**),

(2-flúor-4-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
pirimidin-2-il]-amina (**P-0319**),

(4-flúor-2-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
5 pirimidin-2-il]-amina (**P-0320**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-
difluorometóxi-benzil)-amina (**P-0390**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(5-flúor-
2-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0391**),

10 (3-cloro-2-flúor-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
pirimidin-2-il]-amina (**P-0392**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-flúor-
3-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0393**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-flúor-
15 4-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0394**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2,3-
difluorobenzil)-amina (**P-0395**),

(2-cloro-4-flúor-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
pirimidin-2-il]-amina (**P-0396**),

20 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-
trifluorometóxi-benzil)-amina (**P-0402**),

(2-cloro-5-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
pirimidin-2-il]-amina (**P-0407**),

(2-cloro-5-flúor-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
25 pirimidin-2-il]-amina (**P-0408**) e

[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-piridin-
4-ilmetil-amina (**P-0416**),

[5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-
pirrolidin-1-il- etil)-amina (**P-0417**),

30 Benzil-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-
amina (**P-0418**),

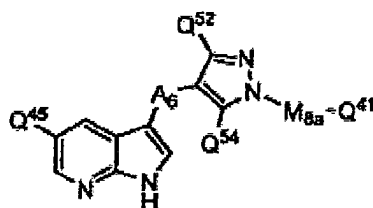
Benzil-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-

- metil-amina (**P-0419**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometóxi-benzil)-amina (**P-0420**),
 (3-Cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 5 pirimidin-2-il]-amina (**P-0421**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-piridin-3-ilmetil-amina (**P-0422**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-flúor-benzil)-amina (**P-0423**),
 10 (3-Cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-metil-amina (**P-0424**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3,5-diflúor-benzil)-amina (**P-0425**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-[1-(2-
 15 flúor-fenil)-etil]-amina (**P-0426**),
 [1-(4-Cloro-fenil)-etil]-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0427**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-[(S)-1-(4-flúor-fenil)-etil]-amina (**P-0428**),
 20 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0429**),
 (2-Cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-metil-amina (**P-0430**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-
 25 metil-benzil)-amina (**P-0431**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-metóxi-benzil)-amina (**P-0433**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (**P-0434**),
 30 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-ciclohexilmetil-amina (**P-0435**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-piridin-

- 2-ilmetil-amina (**P-0436**),
 [2-(4-Cloro-fenil)- etil]-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0437**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-
 5 difluorometóxi-benzil)-amina (**P-0438**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metóxi-benzil)-amina (**P-0439**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metil-benzil)-amina (**P-0440**),
 10 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-metóxi- etil)-amina (**P-0441**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3-flúor-benzil)-amina (**P-0442**),
 (3-Cloro-4-flúor-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0443**),
 15 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2- etóxi-benzil)-amina (**P-0444**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-morfolin-4-il-benzil)-amina (**P-0445**),
 20 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3-difluorometóxi-benzil)-amina (**P-0446**),
 (4-Cloro-3-flúor-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0447**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-[1-(3-
 25 flúor-fenil)- etil]-amina (**P-0448**),
 [5-(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-dimetilamino-benzil)-amina (**P-0449**) e

todos os sais, profármacos, tautômeros e isômeros dos mesmos.

- Em uma modalidade, um composto da fórmula II tem uma estrutura de acordo com a seguinte estrutura subgenérica, fórmula Ile:



Fórmula IIe

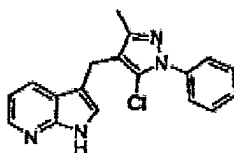
todos os sais, profármacos, tautômeros e isômeros dos mesmos,
em que:

A_6 é $-CH_2-$ ou $-C(O)-$;

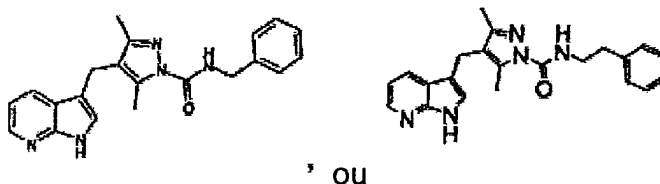
5 M_{8a} é $-CH_2-$, $-CH_2C(O)-$, $-C(O)NR^{39}CH_2-$, $-C(O)NR^{39}CH(R^{40})-$ ou $-C(O)NR^{39}CH_2CH_2-$;

Q^{45} é hidrogênio, $-CN$, $-OR^{41}$, flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são opcional-
10 mente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$ e $-OR^{41}$; e

Q^{41} , Q^{52} , Q^{54} , R^{39} , R^{40} e R^{41} são conforme definido para a fórmula II:



15 contanto que, no entanto, o composto não seja:



, ou

Em uma modalidade dos compostos da fórmula IIe, M_{8a} é $-C(O)NR^{39}CH_2-$, $-C(O)NR^{39}CH(CH_3)-$ ou $-C(O)NR^{39}(CH_2)_2-$; A_6 é $-CH_2-$ ou $-C(O)-$, de preferência, $-CH_2-$; Q^{41} é arila ou heteroarila, em que arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, OR^{41} e $-S(O)_2R^{41}$; Q^{45} é hidrogênio, -
20

CN, flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, -NHR⁴¹, -NR⁴¹R⁴¹, OR⁴¹ e -S(O)₂R⁴¹; e -OR⁴²; e Q⁵² e Q⁵⁴ são, independentemente, hidrogênio, flúor, cloro, alquila inferior ou alquila inferior substituída por flúor, de preferência, Q⁵² e Q⁵⁴ são, independentemente, hidrogênio, flúor, cloro, metila ou -CF₃; em que R⁴¹ é como definido na fórmula II.

Em uma modalidade, ainda qualquer uma das modalidades de Fórmula Ie acima, R⁴¹ é R⁴², conforme definido para a Fórmula II.

Em uma modalidade dos compostos da fórmula Ie, M_{8a} é -C(O)NHCH₂-, -C(O)NHCH(CH₃)- ou -C(O)NH(CH₂)₂-; A₆ é -CH₂- ou -C(O)-, de preferência, -CH₂-; Q⁴¹ é arila ou heteroarila, em que arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo consistindo em flúor, cloro, metila, substituída por metila flúor, metóxi e substituída por flúor metóxi; Q⁴⁵ é hidrogênio, -CN, flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior ou alcóxi inferior substituído por flúor, de preferência, hidrogênio ou cloro; e Q⁵² e Q⁵⁴ são, independentemente, hidrogênio, flúor, cloro, alquila inferior ou alquila inferior substituída por flúor, de preferência, Q⁵² e Q⁵⁴ são metila.

Em uma modalidade dos compostos da fórmula Ie, o composto é selecionado do grupo consistindo em:

3-(1-benzil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-0133**),

2-[3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-il]-1-fenil- etanona (**P-0134**),

4-metóxi-benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0135**),

2-cloro-benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0136**),

- 2-fluorobenzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0137**),
- 3-[3,5-dimetil-1-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-0138**),
- 5 3-[3,5-dimetil-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-0139**),
- 4-cloro-benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0140**),
- [2-(4-metóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0141**),
- 10 3-metóxi-benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0142**),
- 3-{3,5-dimetil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-1H-pirazol-4-ilmetil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-0143**),
- 15 3-[3,5-dimetil-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-0144**),
- 2-metóxi-benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0145**),
- [2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0146**),
- 20 [2-(4-fluorofenil)-etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0147**),
- [2-(2-fluorofenil)-etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0148**),
- 25 ((S)-1-fenil-etil)-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0149**),
- 3-fluorobenzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0150**),
- 4-fluorobenzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0151**),
- 30 4-metil-benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0152**),

2-metil-benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0153**),

[2-(4-fluorofenil)-etil]-amida de ácido 4-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (**P-0157**),

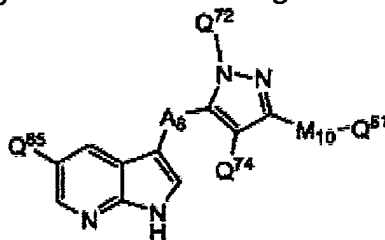
5 4-fluorobenzilamida de ácido 4-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (**P-0158**),

4-cloro-benzilamida de ácido 4-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (**P-0159**),

10 [(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida de ácido 4-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (**P-0160**) e

todos os sais, profármacos, tautômeros e isômeros dos mesmos.

Em uma modalidade, um composto da fórmula II tem uma estrutura de acordo com a seguinte estrutura subgenérica, fórmula IIg:



Fórmula IIg

15 todos os sais, profármacos, tautômeros e isômeros dos mesmos, em que:

A_8 é $-CH_2-$ ou $-C(O)-$;

Q^{65} é hidrogênio, $-CN$, $-OR^{41}$, flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$ e $-OR^{41}$; e

M_{10} , Q^{61} , Q^{72} , Q^{74} e R^{41} são conforme definido para a fórmula II.

25 Em uma modalidade dos compostos da fórmula IIg, M_{10} é $-NR^{39}CH_2-$ ou $-NR^{39}-(CH_2)_2-$; A_8 é $-CH_2-$ ou $-C(O)-$, de preferência, $-CH_2-$; Q^{61} é arila ou heteroarila, em que arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em

halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, OR^{41} e $-S(O)_2R^{41}$; Q^{65} é hidrogênio, $-CN$, flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$ e $-OR^{41}$ e $-S(O)_2R^{41}$; e Q^{74} é hidrogênio, flúor, cloro, alquila inferior ou alquila inferior substituída por flúor, em que R^{41} é conforme definido para a Fórmula II.

Em uma modalidade, ainda qualquer uma das modalidades de Fórmula IIg acima, R^{41} é R^{42} , conforme definido para a fórmula II.

Em uma modalidade dos compostos da fórmula IIg, M_{10} é $-NHCH_2-$; A_8 é $-CH_2-$; Q^{61} é fenila opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo consistindo em flúor, cloro, metila, trifluorometila, metóxi, difluorometóxi ou trifluorometóxi; Q^{65} é hidrogênio, flúor, $-CN$ ou 1-metil-pirazol-4-ila; Q^{72} é alquila inferior ou alquila inferior substituída por flúor; e Q^{74} é hidrogênio, flúor, cloro, alquila inferior ou alquila inferior substituída por flúor. Em uma modalidade, M_{10} é $-NHCH_2-$; A_8 é $-CH_2-$; Q^{61} é 4-fluorofenila; Q^{65} é hidrogênio, cloro, $-CN$ ou 1-metil-pirazol-4-ila; Q^{72} é metila ou etila; e Q^{74} é hidrogênio ou cloro.

Em uma modalidade, o composto da fórmula IIg é selecionado do grupo consistindo em:

[1- etil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-(4-flúor-benzil)-amina (**P-0165**),

(4-flúor-benzil)-[1-metil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amina (**P-0169**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-(4-flúor-benzil)-amina (**P-0170**),

(4-flúor-benzil)-{1-metil-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-1H-pirazol-3-il}-amina (**P-0180**),

(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[2-etil-5-(4-fluorobenzilamino)-

2H-pirazol-3-il]-metanona (**P-0184**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1- etil-1H-pirazol-3-il]-
(4-flúor-benzil)-amina (**P-0185**),

3-[5-(4-fluorobenzilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil]-1H-
5 pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0191**),

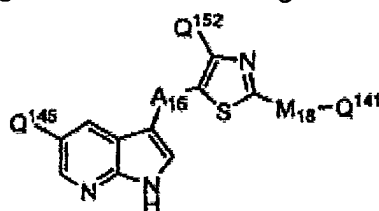
(3-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-
metil-1H-pirazol-3-il]-amina (**P-0410**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-
(2,5-difluorobenzil)-amina (**P-0411**),

10 [5-(5-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-
il]-(2-flúor-benzil)-amina (**P-0413**) e

todos os sais, profármacos, tautômeros e isômeros dos mesmos.

Em uma modalidade, um composto da fórmula II tem uma estru-
tura de acordo com a seguinte estrutura subgenérica, fórmula IIp:



15 **Fórmula IIp**

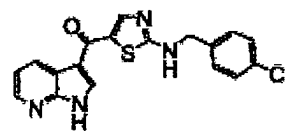
todos os sais, profármacos, tautômeros e isômeros dos mesmos,
em que:

A_{16} é $-CH_2-$ ou $-C(O)-$;

20 Q^{145} é hidrogênio, $-CN$, $-OR^{41}$, flúor, cloro, alquila inferior, alquila
inferior substituída por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila,
em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são opcional-
mente substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo con-
sistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, $-$
 NHR^{41} , $-NR^{41}R^{41}$ e $-OR^{41}$;

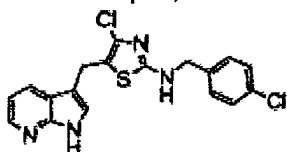
25 Q^{152} é hidrogênio, flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior
substituída por flúor, alcóxi inferior ou alcóxi inferior substituído por flúor; e

M_{18} , Q^{141} e R^{41} , são conforme definido para a fórmula II:



contanto que, no entanto, o composto não seja:

ou



- Em uma modalidade dos compostos da fórmula IIp, M_{18} é -
 $NR^{39}CH_2-$ ou $-NR^{39}-(CH_2)_2-$; A_{16} é $-CH_2-$ ou $-C(O)-$, de preferência, $-CH_2-$;
 5 Q^{141} é arila ou heteroarila, em que arila ou heteroarila são opcionalmente
 substituídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo
 em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, $-NHR^{41}$, -
 $NR^{41}R^{41}$, OR^{41} e $-S(O)_2R^{41}$; Q^{145} é hidrogênio, $-CN$, flúor, cloro, alquila inferi-
 or, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituí-
 10 do por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila, em que ci-
 cloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são opcionalmente substitu-
 ídas por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em ha-
 logênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, $-NHR^{41}$, -
 $NR^{41}R^{41}$, OR^{41} e $-S(O)_2R^{41}$; e Q^{152} é hidrogênio, flúor, cloro, alquila inferior
 15 ou alquila inferior substituída por flúor; em que R^{41} é conforme definido para
 a fórmula II.

- Em uma modalidade dos compostos da fórmula IIp, M_{18} é $-NH-$
 CH_2- ou $-NH-(CH_2)_2-$, de preferência, $-NH-CH_2-$; A_{16} é $-CH_2-$ ou $-C(O)-$, de
 preferência, $-CH_2-$; Q^{141} é arila ou heteroarila, em que arila ou heteroarila são
 20 opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes selecionados do grupo
 consistindo em flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flú-
 or, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor e heterocicloalquila; Q^{145}
 é hidrogênio, $-CN$, flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por
 flúor, alcóxi inferior ou alcóxi inferior substituído por flúor, de preferência, hi-
 25 drogênio, $-CN$ ou cloro; e Q^{152} é hidrogênio, flúor, cloro, alquila inferior ou
 alquila inferior substituída por flúor, de preferência, hidrogênio ou cloro, mais
 preferivelmente, cloro.

Em uma modalidade, o composto da fórmula Ih é selecionado do grupo consistindo em:

- [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-flúor-benzil)-amina (**P-0156**),
- 5 [4-etil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-flúor-benzil)-amina (**P-0162**),
- (4-flúor-benzil)-[4-metil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina (**P-0163**),
- [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-3-ilmetilamina (**P-0164**),
- 10 [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-2-ilmetilamina (**P-0167**),
- [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-4-ilmetilamina (**P-0168**),
- 15 [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0171**),
- [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amina (**P-0172**),
- [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0173**),
- 20 [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amina (**P-0175**),
- [2-(4-fluorobenzilamino)-tiazol-5-il]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-0177**),
- 25 {2-[(4-cloro-benzil)-metil-amino]-tiazol-5-il}-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-0178**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-tiazol-2-ilmetilamina (**P-0189**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0190**),
- 30 Benzil-[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina (**P-0192**),

- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3-metóxi-benzil)-amina (**P-0193**),
 (4-cloro-benzil)-[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina (**P-0194**),
 5 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-flúor-benzil)-amina (**P-0195**),
 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,4-dimetil-tiazol-5-ilmetil)-amina (**P-0196**),
 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-
 10 etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina (**P-0197**),
 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-etil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amina (**P-0198**),
 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metóxi-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0199**),
 15 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-amina (**P-0200**),
 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amina (**P-0201**),
 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-
 20 metil-tiazol-5-ilmetil)-amina (**P-0202**),
 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-cloro-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0203**),
 [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,4-dimetil-tiazol-5-ilmetil)-amina (**P-0204**),
 25 [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina (**P-0205**),
 [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-fluoropiridin-2-ilmetil)-amina (**P-0206**),
 [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-metóxi-
 30 piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0207**),
 4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4,5-dimetil-tiofen-2-ilmetil)-amina (**P-0208**),

- [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,5-dimetil-tiofen-3-ilmetil)-amina (**P-0209**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-fluoropiridin-3-ilmetil)-amina (**P-0231**),
- 5 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-3-ilmetilamina (**P-0236**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-4-ilmetilamina (**P-0237**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amina (**P-0238**),
- 10 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(1-etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amina (**P-0239**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-fluoropiridin-2-ilmetil)-amina (**P-0240**),
- 15 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0241**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0242**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-cloro-6-flúor-benzil)-amina (**P-0243**),
- 20 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-fenetil-amina (**P-0244**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,4-difluorobenzil)-amina (**P-0245**),
- 25 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-flúor-benzil)-amina (**P-0246**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0247**),
- (2-cloro-benzil)-[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina (**P-0248**),
- 30 4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-metil-benzil)-amina (**P-0249**),

[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-cloro-4-flúor-benzil)-amina (**P-0250**),

[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3-fluoropiridin-2-ilmetil)-amina (**P-0251**),

5 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-morfolin-4-il-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0252**),

[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetil)-amina (**P-0253**),

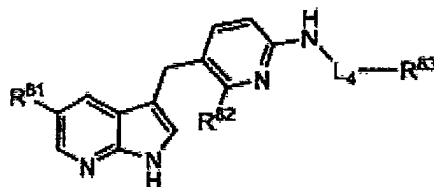
10 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0254**),

[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0255**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-flúor-benzil)-amina (**P-0290**) e

15 todos os sais, profármacos, tautômeros e isômeros dos mesmos.

Os composto s da fórmula III têm a seguinte estrutura:



Fórmula III

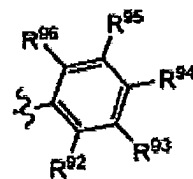
todos os sais, profármacos, tautômeros e isômeros dos mesmos,
em que:

20 L_4 é $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(R^{40})-$, $-C(O)-$ ou $-C(O)NH-$;

R^{81} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, $-OR^{41}$, $-CN$, flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, em que cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais
25 substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ e $-S(O)_2R^{41}$;

R^{82} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_{1-3} alquila, C_{2-3} alquila substituída por flúor, OH , C_{1-3} alcóxi e C_{1-3} alcóxi substituído

por flúor;



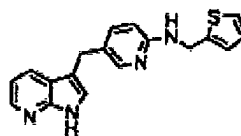
R^{83} é heterocicloalquila, heteroarila ou

na qual 

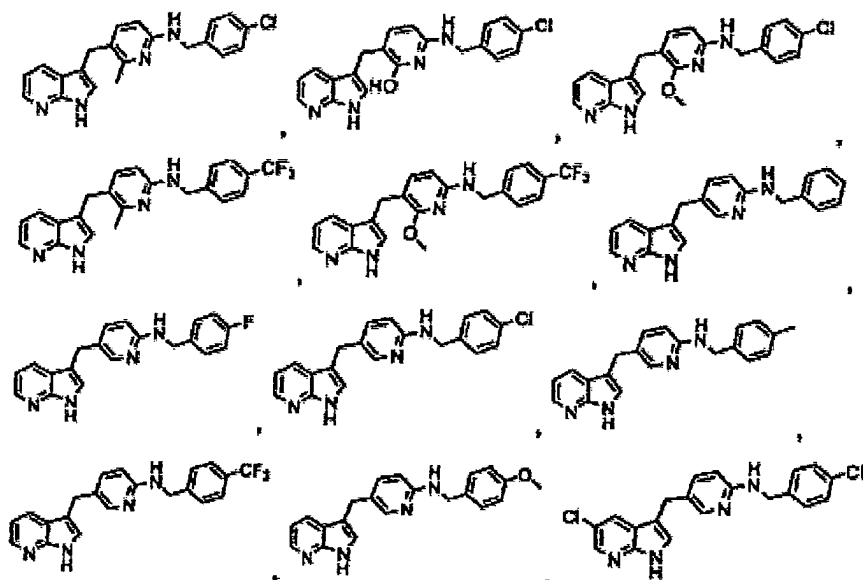
indica o ponto de fixação de R^{83} a L_4 da fórmula III, em que heterocicloalquila ou heteroarila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes
5 selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, cicloalquilamino, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ e $-S(O)_2R^{41}$;

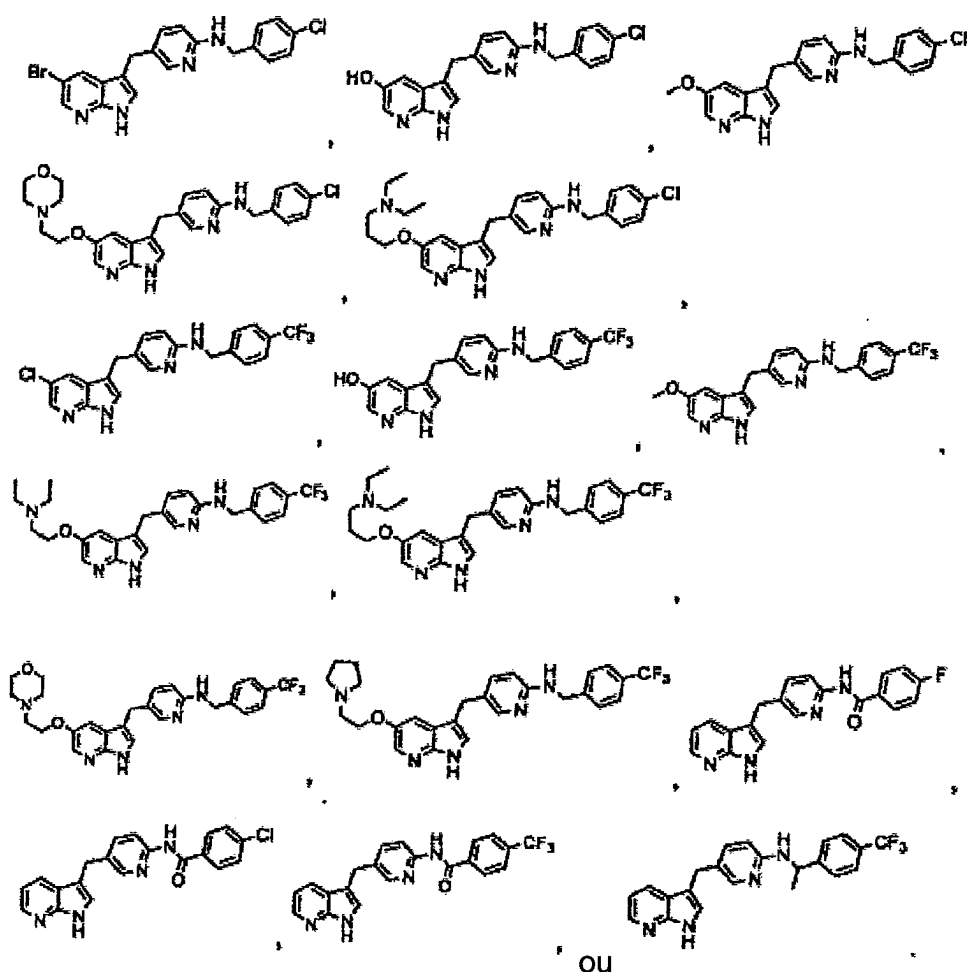
R^{92} , R^{93} , R^{94} , R^{95} e R^{96} são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alquila inferior
10 or substituída por flúor, cicloalquilamino, $-NHS(O)_2R^{41}$, $-NHC(O)R^{41}$, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ e $-S(O)_2R^{41}$; e

R^{40} e R^{41} são conforme definido para a fórmula II:



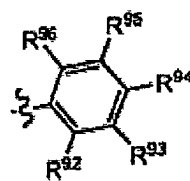
contanto que, no entanto, o composto não seja:





ou

Em uma modalidade dos compostos da fórmula III, L₄ é -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- ou -C(O)-; R⁸¹ é hidrogênio, flúor, cloro, -CN, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior ou alcóxi inferior

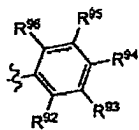


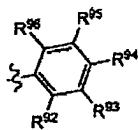
substituído por flúor; R⁸² é hidrogênio; R⁸³ é

- 5 R⁹⁴, R⁹⁵ e R⁹⁶ são, independentemente, hidrogênio, flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior ou alcóxi inferior substituído por flúor, contanto que, no entanto, quando R⁹⁴ for flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior ou alcóxi inferior substituído por flúor, pelo menos um de R⁹², R⁹³, R⁹⁵ e R⁹⁶ seja flúor, cloro,
- 10 alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior ou alcóxi inferior substituído por flúor.

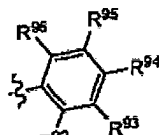
Em uma modalidade dos compostos da fórmula III, L₄ é -CH₂-,

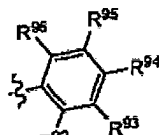
-CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- ou -C(O)-; R⁸¹ é hidrogênio, flúor, cloro, -CN, metila ou metóxi, de preferência, hidrogênio, cloro, -CN ou metila; R⁸² é hidrogênio;



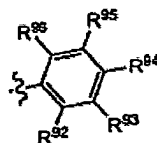
R⁸³ é , em que R⁹², R⁹³, R⁹⁴, R⁹⁵ e R⁹⁶ são, independentemente, hidrogênio, flúor, cloro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, etóxi, difluorometóxi ou trifluorometóxi, de preferência, hidrogênio, cloro, metila, trifluorometila, metóxi, etóxi ou trifluorometóxi, contanto que, no entanto, quando R⁹⁴ for flúor, cloro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, etóxi, difluorometóxi ou trifluorometóxi, pelo menos um de R⁹², R⁹³, R⁹⁵ e R⁹⁶ seja flúor, cloro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, etóxi, difluorometóxi ou trifluorometóxi.

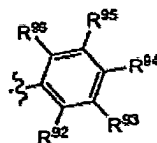
10 Em uma modalidade dos compostos da fórmula III, L₄ é -CH₂-; R⁸¹ é flúor, cloro, -CN, metila ou metóxi, de preferência, cloro, -CN ou metila;



R⁸² é hidrogênio; R⁸³ é , em que R⁹⁴ é hidrogênio e R⁹², R⁹³, R⁹⁵ e R⁹⁶ são, independentemente, hidrogênio, flúor, cloro, metila, trifluorometila, metóxi, etóxi, difluorometóxi ou trifluorometóxi.

15 Em uma modalidade dos compostos da fórmula III, L₄ é -CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)- ou -CH(CH₃)-, de preferência, -CH₂- ou -C(O)-; R⁸¹ é hidro-



gênio ou flúor; R⁸² é hidrogênio; R⁸³ é , em que R⁹² é flúor, cloro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, etóxi, difluorometóxi ou trifluorometóxi, de preferência, flúor, cloro, metila ou trifluorometila e R⁹³, R⁹⁴, R⁹⁵ e R⁹⁶ são, independentemente, hidrogênio, flúor, cloro, metila, trifluorometila, metóxi, difluorometóxi ou trifluorometóxi, de preferência, hidrogênio ou flúor. Em uma modalidade, L₄ é -CH₂-, -C(O)- ou -CH(CH₃)-; R⁸¹ é hidrogênio; R⁸² é hidrogênio; R⁹² é flúor, cloro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, etóxi, difluorometóxi ou trifluorometóxi, de preferência, flúor, metila ou trifluorometila; e R⁹³, R⁹⁴, R⁹⁵ e R⁹⁶ são hidrogênio. Em uma modalidade, L₄ é -CH₂-, -C(O)- ou -CH(CH₃)-; R⁸¹ é hidrogênio; R⁸² é hidrogênio; R⁹² é flúor, cloro, metila, etila,

trifluorometila, metóxi, etóxi, difluorometóxi ou trifluorometóxi, de preferência, flúor, metila ou trifluorometila; R^{94} , R^{95} e R^{96} são hidrogênio; e R^{93} é flúor, cloro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, etóxi, difluorometóxi ou trifluorometóxi, de preferência, flúor, cloro, trifluorometila ou metóxi, mais preferivelmente, flúor. Em uma modalidade, L_4 é $-CH_2-$, $-C(O)-$ ou $-CH(CH_3)-$; R^{81} é hidrogênio; R^{82} é hidrogênio; R^{92} é flúor, cloro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, etóxi, difluorometóxi ou trifluorometóxi, de preferência, flúor, metila ou trifluorometila; R^{93} , R^{95} e R^{96} são hidrogênio; e R^{94} é flúor, cloro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, etóxi, difluorometóxi ou trifluorometóxi, de preferência, flúor, cloro, metila ou trifluorometila, mais preferivelmente, flúor. Em uma modalidade, L_4 é $-CH_2CH_2-$ ou $-C(O)-$; R^{81} é hidrogênio; R^{82} é hidrogênio; R^{92} , R^{95} e R^{96} são hidrogênio; R^{93} é hidrogênio, flúor, cloro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, etóxi, difluorometóxi ou trifluorometóxi, de preferência, hidrogênio, flúor, cloro, metila, trifluorometila, metóxi ou trifluorometóxi mais preferivelmente, flúor, cloro, trifluorometila ou metóxi; e R^{94} é hidrogênio, flúor ou cloro; contanto que, no entanto, quando L_4 for $-C(O)-$ e R^{94} for flúor ou cloro, R^{93} não seja hidrogênio. Em uma modalidade, L_4 é $-CH_2CH_2-$; R^{81} é hidrogênio; R^{82} é hidrogênio; R^{92} , R^{94} , R^{95} e R^{96} são hidrogênio; e R^{93} é hidrogênio, flúor, cloro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, etóxi, difluorometóxi ou trifluorometóxi, de preferência, hidrogênio ou flúor. Em uma modalidade, L_4 é $-C(O)-$; R^{81} é hidrogênio; R^{82} é hidrogênio; R^{92} , R^{95} e R^{96} são hidrogênio; R^{93} é flúor, cloro, metila, etila, trifluorometila, metóxi, etóxi, difluorometóxi ou trifluorometóxi, de preferência, flúor, cloro, trifluorometila ou metóxi; e R^{94} é hidrogênio, flúor ou cloro.

Em uma modalidade dos compostos da fórmula III, R^{83} é pirrolidina, morfolina, piridina, pirimidina, pirazina, pirazol, isoxazol, imidazol ou benzimidazol, em que R^{83} é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, cicloalquilamino, $-NHR^{41}$, $-NR^{41}R^{41}$, $-OR^{41}$ e $-S(O)_2R^{41}$, de preferência, em que R^{83} é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi infe-

rior, alcóxi inferior substituído por flúor ou cicloalquilamino, mais preferivelmente, flúor, cloro, metila, trifluorometila, metóxi ou morfolina.

Em uma modalidade dos compostos da fórmula III, L_4 é $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ ou $-C(O)-$, de preferência, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ ou $-C(O)-$;
 5 R^{81} é hidrogênio, flúor, cloro, $-CN$, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior ou alcóxi inferior substituído por flúor, de preferência, hidrogênio, cloro, metila ou $-CN$; R^{82} é hidrogênio; e R^{83} é pirrolidina, morfolina, piridina, pirimidina, pirazina, pirazol, isoxazol, imidazol ou benzimidazol, em que R^{83} é opcionalmente substituída por 1 ou 2 substituintes independenten-
 10 temente selecionados de flúor, cloro, alquila inferior, alquila inferior substituída por flúor, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por flúor ou cicloalquilamino, de preferência, flúor, cloro, metila, trifluorometila, metóxi ou morfolina.

Em uma modalidade dos compostos da fórmula III, o composto é
 15 selecionado do grupo consistindo em:

Piridin-3-ilmetil[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 amina (**P-0094**),

(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0095**),

20 (2-pirrolidin-1-il-etil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 amina (**P-0096**),

[1-(4-Metano-sulfonil-fenil)-etil]-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0097**),

25 (2-morfolin-4-il-etil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 amina (**P-0099**),

3,4-dicloro-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 benzamida (**P-0100**),

2-cloro-4-flúor-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 benzamida (**P-0101**),

30 [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido
 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico (**P-0102**),

[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido

tiofeno-2-carboxílico (**P-0103**),

2-metóxi-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-

isonicotinamida (**P-0104**),

N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-isonicotinamida

5 (**P-0105**),

[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido

pirazina-2-carboxílico (**P-0106**),

[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido

piridina-2-carboxílico (**P-0107**),

10 6-metil-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-

nicotinamida (**P-0108**),

4-flúor-3-metil-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-

benzamida (**P-0109**),

[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-

15 metil-pirazina-2-carboxílico (**P-0110**),

3-cloro-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-

benzamida (**P-0111**),

4-flúor-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-3-

trifluorometil-benzamida (**P-0112**),

20 N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometóxi-

benzamida (**P-0113**),

N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-

benzamida (**P-0114**),

3-cloro-4-flúor-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-

25 benzamida (**P-0115**),

3,4-diflúor-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-

benzamida (**P-0116**),

2-cloro-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-

benzamida (**P-0117**),

30 5-flúor-2-metil-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-

benzamida (**P-0118**),

2-flúor-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-

- benzamida (**P-0119**),
 3-metóxi-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 benzamida (**P-0120**),
 3-flúor-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 5 benzamida (**P-0121**),
 3-metil-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 benzamida (**P-0122**),
 2-cloro-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 isonicotinamida (**P-0123**),
 10 ((R)-1-fenil-etil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 amina (**P-0125**),
 (3-morfolin-4-il-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-
 2-il]-amina (**P-0126**),
 [1-(2-fluorofenil)-etil]-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-
 15 il]-amina (**P-0127**),
 [2-(3-fluorofenil)-etil]-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-
 il]-amina (**P-0128**),
 (3-cloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 amina (**P-0129**),
 20 (1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0130**),
 (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-
 ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0131**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-
 25 trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0181**),
 [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-
 piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0182**),
 (3-cloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0183**),
 30 (2-cloro-6-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-
 2-il]-amina (**P-0210**),
 Fenetil-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-**

0211),

(2,4-difluorobenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
amina (**P-0212**),

(2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
5 amina (**P-0213**),

(3-bromo-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
piridin-2-il]-amina (**P-0214**),

(2-metóxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
piridin-2-il]-amina (**P-0215**),

10 (2-cloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
amina (**P-0216**),

(2-metil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
amina (**P-0217**),

(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-
15 ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0218**),

(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
piridin-2-il]-amina (**P-0219**),

(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
piridin-2-il]-amina (**P-0220**),

20 (2-cloro-4-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-
2-il]-amina (**P-0221**),

(5-metóxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
piridin-2-il]-amina (**P-0222**),

(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
25 piridin-2-il]-amina (**P-0223**),

(6-metóxi-piridin-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
piridin-2-il]-amina (**P-0224**),

(4-flúor-2-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
piridin-2-il]-amina (**P-0225**),

30 [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-
benzil)-amina (**P-0226**),

(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-

- piridin-2-il]-amina (**P-0227**),
 (6-morfolin-4-il-piridin-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0228**),
 (3-fluoropiridin-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 5 piridin-2-il]-amina (**P-0229**),
 (5-fluoropiridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0230**),
 (3-cloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0235**),
 10 3-{6-[(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0256**),
 3-[6-(4-cloro-benzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0257**),
 (2,4-diflúor-3-{[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfônico (**P-0258**),
 15 (3-{[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil}-2,4-diflúor-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfônico (**P-0259**),
 3-[6-(4-trifluorometil-benzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0269**),
 20 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-flúor-benzil)-amina (**P-0270**),
 3-[6-(2-fluorobenzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0271**),
 (2-flúor-benzil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-
 25 2-il]-amina (**P-0272**),
 3-{6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0273**),
 3-[6-(2-trifluorometil-benzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0274**),
 30 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0275**),
 [5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-

- trifluorometil-benzil)-amina (**P-0276**),
 3-[6-(2,6-difluorobenzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0277**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2,6-difluorobenzil)-amina (**P-0278**),
 5 (2-cloro-benzil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0279**),
 (2-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0280**),
 10 3-[6-(2-cloro-benzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0281**),
 (6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0282**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0283**),
 15 3-{6-[(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0284**),
 (2-metóxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0285**),
 20 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0286**),
 3-{6-[(2-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0287**),
 (2-metóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0288**),
 25 (2,5-difluorobenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0296**),
 (2,5-difluorobenzil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0297**),
 30 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2,5-difluorobenzil)-amina (**P-0298**),
 3-[6-(2,5-difluorobenzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-

- b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0299**),
 3-[6-(2-trifluorometóxi-benzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-
 b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0321**),
 [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometóxi-
 5 benzil)-amina (**P-0322**),
 3-[6-(2-etóxi-benzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-
 b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0323**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(5-
 fluoropiridin-3-ilmetil)-amina (**P-0324**),
 10 [5-(5-flúor-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-
 trifluorometil-benzil)-amina (**P-0325**),
 [5-(5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-
 trifluorometil-benzil)-amina (**P-0326**),
 (2-cloro-benzil)-[5-(5-flúor-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-
 15 2-il]-amina (**P-0327**),
 (2-cloro-benzil)-[5-(5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0328**),
 (2,5-difluorobenzil)-[5-(5-flúor-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0329**),
 20 (2,5-difluorobenzil)-[5-(5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0330**),
 [5-(5-flúor-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metóxi-
 piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0331**),
 (6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-
 25 ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0332**),
 (2,6-difluorobenzil)-[5-(5-flúor-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0333**),
 (2,6-difluorobenzil)-[5-(5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0334**),
 30 (2-metóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 amina (**P-0336**),
 3-[6-(2-metóxi-benzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-

- b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0337**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-difluorometóxi-benzil)-amina (**P-0338**),
 3-[6-(2-difluorometóxi-benzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-
- 5 b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0339**),
 (2,6-difluorobenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0340**),
 (2,6-difluorobenzil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0341**),
- 10 (2,4-dicloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0342**),
 (3-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0343**),
 (2-flúor-4-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0344**),
- 15 (4-cloro-2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0345**),
 (3-flúor-5-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0346**),
- 20 (2-morfolin-4-il-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0347**),
 (4-cloro-3-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0348**),
 (2-cloro-5-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0349**),
- 25 (2-flúor-5-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0350**),
 (2,3-dicloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0351**),
- 30 (2-flúor-3-metóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0352**),
 Dimetil-(5-[[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-

metil}-pirimidin-2-il)-amina (**P-0353**),

(3-cloro-2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0354**),

5 (5-fluoropiridin-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0355**),

(3,5-difluorobenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0356**),

(2-propóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0357**),

10 (2-morfolin-4-il-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0358**),

(2-cloro-3-metóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0359**),

15 (2-flúor-6-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0360**),

[2-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzil]-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0361**),

(2,3-difluorobenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0362**),

20 (2-cloro-3-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0363**),

(2-cloro-5-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0364**),

25 (2-flúor-3-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0365**),

(5-flúor-2-metóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0366**),

(2-difluorometóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0367**),

30 (2-flúor-4-metil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0368**),

[2-(3-dimetilamino-propóxi)-benzil]-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-

- ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0369**),
 (2,6-dimetóxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0370**),
 (2-flúor-5-metóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 5 piridin-2-il]-amina (**P-0371**),
 (4-flúor-2-metil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-
 2-il]-amina (**P-0372**),
 (3-cloro-5-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-
 2-il]-amina (**P-0373**),
 10 (6-ciclopentilóxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-
 ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0374**),
 (5-flúor-2-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0375**),
 [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[2-(2,2,2-trifluór-
 15 etóxi)-piridin-3-ilmetil]-amina (**P-0376**),
 (2-flúor-3-{[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-
 metil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfônico (**P-0377**),
 (2,5-dicloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 amina (**P-0380**),
 20 Pirimidin-5-ilmetil[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 amina (**P-0381**),
 (5-cloro-2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-
 2-il]-amina (**P-0382**),
 (2-etil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 25 amina (**P-0383**),
 2,2-dimetil-N-(3-{[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-
 ilamino]-metil}-piridin-2-il)-propionamida (**P-0384**),
 Metil-(3-{[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-
 metil}-piridin-2-il)-amina (**P-0385**),
 30 Metil-(5-{[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-
 metil}-pirimidin-2-il)-amina (**P-0386**),
 (2-cloro-4-metano-sulfonil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-

ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0387**),

Possibilidade de ser adicionado (P-0388),

(5-flúor-2-metil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0397**),

5 Dimetil-(3-{[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-amina (**P-0399**),

(5-cloro-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0400**),

10 (2-metóxi-pirimidin-5-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0401**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[6-(2,2,2-triflúor-etóxi)-piridin-3-ilmetil]-amina (**P-0409**),

1-(3-fluorofenil)-3-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-ureia (**P-0412**) e

15 todos os sais, profármacos, tautômeros e isômeros dos mesmos.

Em uma modalidade, um composto da invenção é:

(4-cloro-benzil)-[6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridazin-3-il]-amina (**P-0092**),

20 (4-morfolin-4-ilmetilbenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0093**),

(2-metóxi-etil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0098**),

[4-cloro-1-etil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-[1-(4-fluorofenil)-met-(E)-ilideno]-amina (**P-0166**),

25 ((2,2-diflúor-benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0398**); ou

qualquer um dos sais, profármacos, tautômeros e isômeros dos mesmos.

Em certas modalidades dos compostos acima, compostos são excluídos onde N (exceto onde N é um átomo no anel de heteroarila), O ou
30 S é ligado a carbono que também é ligado a N (exceto onde N é um átomo no anel de heteroarila), O ou S, exceto onde o carbono forma uma dupla ligação com um dos heteroátomos, tal como uma amida, ácido carboxílico e

similares; ou onde N (exceto onde N é um átomo no anel de heteroarila), O, C(S), C(O) ou S(O)_n (n é 0-2) é ligado a um carbono alqueno de um grupo alquenila ou ligado a um carbono de alceno de um grupo alquinila; consequentemente, em determinadas modalidades, compostos os quais incluem

5 ligações tais como as seguintes são excluídos da presente invenção: -NR-CH₂-NR-, -O-CH₂-NR-, -S-CH₂-NR-, -NR-CH₂-O-, -O-CH₂-O-, -S-CH₂-O-, -NR-CH₂-S-, -O-CH₂-S-, -S-CH₂-S-, -NR-CH=CH-, -CH=CH-NR-, -NR-C≡C-, -C≡C-NR-, -O-CH=CH-, -CH=CH-O-, -O-C≡C-, -C≡C-O-, -S(O)₀₋₂-CH=CH-, -CH=CH-S(O)₀₋₂-, -S(O)₀₋₂-C≡C-, -C≡C-S(O)₀₋₂-, -C(O)-CH=CH-, -CH=CH-

10 C(O)-, -C≡C-C(O)- ou -C(O)-C≡C-, -C(S)-CH=CH-, -CH=CH-C(S)-, -C≡C-C(S)- ou -C(S)-C≡C-.

Em referência aos compostos aqui, especificação de um composto ou grupo de compostos inclui sais farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos, profármacos e todos os estereoisômeros, a menos que cla-

15 ramente indicado o contrário. Em referência aos compostos de fórmula II, deve ser entendido que tal referência inclui os compostos de fórmulas IIa, IIb, IIc, IIg e IIp e todos as submodalidades dos mesmos.

Em outro aspecto, a invenção proporciona métodos para o tratamento de uma doença ou condição mediada por c-kit em um animal (por

20 exemplo, mamífero, tal como um ser humano, outros primatas, animais de esporte, animais de interesse comercial, tais como gado, animais de criação, tais como cavalos ou animais domésticos, tais como cães e gatos), por exemplo, uma doença ou condição caracterizada por atividade anormal de c-kit (por exemplo, atividade de quinase). Os métodos da invenção envolvem

25 administração, ao indivíduo sofrendo de ou em risco de uma doença ou condição mediada por c-kit, de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula II ou fórmula III e todas as submodalidades dos mesmos. em uma modalidade, a doença mediada por c-kit é selecionada do grupo consistindo em malignidades, incluindo malignidades incluindo, mas não limitado a, tumores

30 de mastócitos, câncer de pulmão de células pequenas, câncer testicular, tumores estromais gastrointestinais (GISTs), glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas do trato genital feminino, sarcomas de origem neu-

roectodérmica, carcinoma cólon-retal, carcinoma *in situ*, neoplasia de células de Schwann associada à neurofibromatose, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielogênea crônica, mastocitose, melanoma e tumores de mastócitos caninos e doenças inflamatórias incluindo, mas
5 não limitado a, asma, artrite reumatoide, rinite alérgica, esclerose múltipla, síndrome inflamatória do intestino, rejeição a transplante e hipereosinofilia.

Em um aspecto relacionado, os compostos de fórmula II ou fórmula III e todas as submodalidades dos mesmos podem ser usados no preparo de um medicamento para o tratamento de uma doença ou condição
10 mediada por c-kit selecionada do grupo consistindo em malignidades, incluindo malignidades incluindo, mas não limitado a, tumores de mastócitos, câncer de pulmão de células pequenas, câncer testicular, tumores estromais gastrointestinais (GISTs), glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas do trato genital feminino, sarcomas de origem neuroectodérmica,
15 carcinoma cólon-retal, carcinoma *in situ*, neoplasia de células de Schwann associada à neurofibromatose, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielogênea crônica, mastocitose, melanoma e tumores de mastócitos caninos e doenças inflamatórias incluindo, mas não limitado a, asma, artrite reumatoide, rinite alérgica, esclerose múltipla, síndrome infla-
20 matória do intestino, rejeição a transplante e hipereosinofilia.

Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona métodos para tratamento de uma doença ou condição mediada por c-fms em um animal (por exemplo, mamífero, tal como um ser humano, outros primatas, ani-
mais de esporte, animais de interesse comercial, tais como gado, animais de
25 criação, tais como cavalos ou animais domésticos, tais como cães e gatos), por exemplo, uma doença ou condição caracterizada por atividade anormal de c-fms (por exemplo, atividade de quinase). Os métodos da invenção envolvem administração, ao indivíduo sofrendo de ou em risco de uma doença ou condição mediada por c-fms, de uma quantidade eficaz de um composto
30 da fórmula II ou fórmula III e todas as submodalidades dos mesmos. Em uma modalidade, a doença mediada por c-fms é selecionada do grupo consistindo em distúrbios imunes incluindo, mas não limitado a, artrite reuma-

toide, lúpus eritematoso sistêmico (SLE) e rejeição a transplante; doenças inflamatórias incluindo, mas não limitado a, osteoartrite, síndrome inflamatória do intestino, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), enfisema, doença de Kawasaki, síndrome hemofagocítica (síndrome de ativação de macrófago), retículo-histiocitose multicêntrica e aterosclerose; distúrbios metabólicos incluindo, mas não limitado a, diabetes do Tipo I, diabetes do Tipo II, resistência à insulina, hiperglicemia, obesidade e lipólise; distúrbios da estrutura óssea; mineralização e formação e reabsorção óssea incluindo, mas não limitado a, osteoporose, risco aumentado de fratura, doença de Paget, hipercalcemia, osteólise mediada por infecção (por exemplo, osteomielite), osteólise peri-prostética ou mediada por resíduos de desgaste e metástase de câncer para o osso; doenças renais e genitourinárias incluindo, mas não limitado a, endometriose, nefrite (por exemplo, glomerulonefrite, nefrite intersticial, nefrite por lúpus), necrose tubular, complicações renais associadas ao diabetes (por exemplo, nefropatia diabética) e hipertrofia renal; distúrbios do sistema nervoso central incluindo, mas não limitado a, esclerose múltipla, derrame, mal de Alzheimer e mal de Parkinson, dor inflamatória e crônica incluindo, mas não limitado a, dor óssea; e cânceres incluindo, mas não limitado a mieloma múltiplo, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crônica (CML), câncer de próstata, câncer de mama, câncer ovariano, melanoma, glioblastoma multiforme e metástase de tumores para outros tecidos, e outras doenças mieloproliferativas crônicas, tal como mielofibrose.

Em um aspecto relacionado, compostos de Fórmula II ou Fórmula III e todas as submodalidades dos mesmos podem ser usados no preparo de um medicamento para o tratamento de uma doença ou condição mediada por c-fms selecionada do grupo consistindo em distúrbios imunes incluindo, mas não limitado a, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (SLE) e rejeição a transplante; doenças inflamatórias incluindo, mas não limitado a, osteoartrite, síndrome inflamatória do intestino, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), enfisema, doença de Kawasaki, síndrome hemofagocítica (síndrome de ativação de macrófago),

retículo-histiocitose multicêntrica e aterosclerose; distúrbios metabólicos incluindo, mas não limitado a, diabetes do Tipo I, diabetes do Tipo II, resistência à insulina, hiperglicemia, obesidade e lipólise; distúrbios da estrutura óssea; mineralização e formação e reabsorção óssea incluindo, mas não limitado a, osteoporose, risco aumentado de fratura, doença de Paget, hipercalemia, osteólise mediada por infecção (por exemplo, osteomielite), osteólise peri-prótese ou mediada por resíduos de desgaste e metástase de câncer para o osso; doenças renais e genitourinárias incluindo, mas não limitado a, endometriose, nefrite (por exemplo, glomerulonefrite, nefrite intersticial, nefrite por lúpus), necrose tubular, complicações renais associadas ao diabetes (por exemplo, nefropatia diabética) e hipertrofia renal; distúrbios do sistema nervoso central incluindo, mas não limitado a, esclerose múltipla, derrame, mal de Alzheimer e mal de Parkinson; dor inflamatória e crônica incluindo, mas não limitado a, dor óssea; e cânceres incluindo, mas não limitado a mieloma múltiplo, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide (CML), câncer de próstata, câncer de mama, câncer ovariano, melanoma, glioblastoma multiforme e metástase de tumores para outros tecidos, e outras doenças mieloproliferativas crônicas, tal como mielofibrose.

Em um outro aspecto relacionado, a invenção proporciona métodos para tratamento, em um animal (por exemplo, mamífero, tal como um ser humano, outros primatas, animais de esporte, animais de interesse comercial, tais como gado, animais de criação, tais como cavalos ou animais domésticos, tais como cães e gatos), uma doença ou condição mediada por c-fms e c-kit, por exemplo, uma doença ou condição caracterizada por atividade anormal de c-fms e de c-kit (por exemplo, atividade de quinase). Os métodos da invenção envolvem administração, ao indivíduo sofrendo de ou em risco de uma doença ou condição mediada por c-fms e mediada por c-kit, de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula II ou fórmula III e todas as submodalidades dos mesmos. Em uma modalidade, a condição mediada por c-fms e c-kit é selecionada do grupo consistindo em tumores de mastócitos, câncer de pulmão de células pequenas, câncer testicular, tumores estromais gastrointestinais, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma,

carcinomas do trato genital feminino, sarcomas de origem neuroectodérmica, carcinoma cólon-retal, carcinoma *in situ*, neoplasia de células de Schwann associada à neurofibromatose, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielogênea crônica, mieloma múltiplo, mastocitose, melano-

5 noma, câncer de mama, câncer ovariano, câncer de próstata, tumores de mastócitos caninos, metástase de câncer para o osso ou outros tecidos, hipertrofia renal, asma, artrite reumatoide, rinite alérgica, esclerose múltipla, osteoartrose, síndrome inflamatória do intestino, rejeição a transplante, lúpus eritematoso sistêmico, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença pulmonar

10 obstrutiva crônica, enfisema, doença de Kawasaki, síndrome hemofagocítica (síndrome de ativação de macrófago), retículo-histiocitose multicêntrica, aterosclerose, diabetes do Tipo I, diabetes do Tipo II, resistência à insulina, hiperglicemia, obesidade, lipólise, hipereosinofilia, osteoporose, risco aumentado de fratura, doença de Paget, hipercalcemia, osteólise mediada por

15 infecção (por exemplo, osteomielite), osteólise peri-prótese ou mediada por resíduos de desgaste, endometriose, glomerulonefrite, nefrite intersticial, nefrite por Lúpus, necrose tubular, nefropatia diabética, derrame, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, dor inflamatória, dor crônica e dor óssea.

Em um aspecto relacionado, os compostos de fórmula II ou fórmula III e todas as submodalidades dos mesmos podem ser usados no preparo de um medicamento para o tratamento de uma doença ou condição mediada por c-fms e por c-kit selecionada do grupo consistindo em tumores de mastócitos, câncer de pulmão de células pequenas, câncer testicular, tumores estromais gastrointestinais, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma,

20 carcinoma cólon-retal, carcinoma *in situ*, neoplasia de células de Schwann associada à neurofibromatose, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielogênea crônica, mieloma múltiplo, mastocitose, melanoma, câncer de mama, câncer ovariano, câncer de próstata,

25 tumores de mastócitos caninos, metástase de câncer para o osso ou outros tecidos, hipertrofia renal, asma, artrite reumatoide, rinite alérgica, esclerose múltipla, síndrome inflamatória do intestino, rejeição a transplante, lúpus eri-

30

tematoso sistêmico, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença pulmonar obstrutiva crônica, enfisema, doença de Kawasaki, síndrome hemofagocítica (síndrome de ativação de macrófago), retículo-histiocitose multicêntrica, aterosclerose, diabetes do Tipo I, diabetes do Tipo II, resistência à insulina, hiperglicemia, obesidade, lipólise, hipereosinofilia, osteoporose, risco aumentado de fratura, doença de Paget, hipercalcemia, osteólise mediada por infecção (por exemplo, osteomielite), osteólise peri-prostética ou mediada por resíduos de desgaste, endometriose, glomerulonefrite, nefrite intersticial, nefrite por Lúpus, necrose tubular, nefropatia diabética, derrame, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, dor inflamatória, dor crônica e dor óssea.

Em modalidades particulares, o composto tem uma IC_{50} de menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM ou menos de 5 nM conforme determinado em um ensaio de atividade de quinase geralmente aceito. Em determinadas modalidades, a seletividade do composto é tal que o composto é pelo menos 2 vezes, 5 vezes, 10 vezes ou 100 vezes mais ativo sobre a c-kit do que sobre Ret, PDGF ou ambos Ret e PDGF. Em determinadas modalidades, a seletividade do composto é tal que o composto é pelo menos 2 vezes, 5 vezes, 10 vezes ou 100 vezes mais ativo sobre a c-kit do que sobre a c-fms. Em determinadas modalidades, a seletividade do composto é tal que o composto é pelo menos 2 vezes, 5 vezes, 10 vezes ou 100 vezes mais ativo sobre a c-fms do que sobre a c-kit. Em determinadas modalidades, o composto tem, em combinação, atividade (por exemplo, IC_{50}) e/ou seletividade equiparadas conforme especificado nesse parágrafo.

Em modalidades particulares, o composto tem uma IC_{50} de menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM ou menos de 5 nM conforme determinado em um ensaio de atividade de quinase geralmente aceito para c-kit, c-fms ou atividade de quinase c-kit e c-fms. Em determinadas modalidades, a seletividade do composto é tal que o composto é pelo menos 2 vezes, 5 vezes, 10 vezes ou 100 vezes mais ativo sobre a c-kit, c-fms ou c-kit e c-fms do que sobre a Ret, PDGF ou ambos Ret e PDGF.

Em modalidades particulares, o composto tem uma IC_{50} de me-

nos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM ou menos de 5 nM, conforme determinado em um ensaio de atividade de quinase geralmetne aceito para c-kit, c-fms ou atividade de quinase de c-kit e c-fms e ainda tem uma IC50 de menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20
5 nM, menos de 10 nM ou menos de 5 nM, conforme determinado em um ensaio de atividade de quinase geralmente aceito para pelo menos uma de atividade de quinase de HGK, TrkA ou TrkB.

Um aspecto adicional da presente invenção refere-se a composições que incluem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula II ou fórmula III e todas as submodalidades dos mesmos e pelo
10 menos um veículo, excipiente e/ou diluente farmacologicamente aceitável, incluindo combinações de quaisquer dois ou mais compostos de fórmula II ou fórmula III. A composição pode ainda incluir um ou mais diferentes compostos farmacologicamente ativos, os quais podem incluir um ou mais compostos de fórmula II ou fórmula III.
15

Em um aspecto, a invenção proporciona um método de tratamento de um câncer através de administração, ao indivíduo, de uma quantidade eficaz de uma composição incluindo um composto de fórmula II ou fórmula III, em combinação com uma ou mais terapias ou procedimentos
20 médicos eficazes no tratamento de câncer. Outras terapias ou procedimentos médicos incluem terapia anti-câncer adequada (por exemplo, terapia com fármaco, terapia de vacina, terapia com gene, terapia fotodinâmica) ou procedimento médico (por exemplo, cirurgia, tratamento de radiação, aquecimento de hipertermia, transplante de medula óssea ou célula tronco). Em um
25 aspecto, a uma ou mais terapias anti-câncer ou procedimentos médicos adequados é selecionado de tratamento com um agente quimioterapêutico (por exemplo, fármaco quimioterapêutico), tratamento de radiação (por exemplo, raio X, γ -raio ou feixe de elétrons, prótons, nêutrons ou partículas α), aquecimento de hipertemia (por exemplo, micro-ondas, ultrassom , ablação
30 com radio-freqüência), terapia de vacina (por exemplo, vacina para carcinoma hepatocelular com gene AFP, vacina de vetor adenoviral AFP, AG-858, vacina para câncer de mama de secreção de GM-CSF alogeneica, vacinas

de peptídeo de células dendríticas), terapia com gene (por exemplo, vetor Ad5CMV-p53, adenovetor que codifica MDA7, fator alfa de necrose de tumor de adenovírus 5), terapia fotodinâmica (por exemplo, ácido aminolevulínico, motexafin lutécio), cirurgia e transplante de medula óssea e célula tronco.

- 5 Em um aspecto, a invenção proporciona um método de tratamento de um câncer através de administração, ao indivíduo, de uma quantidade eficaz de uma composição incluindo um composto de fórmula II ou fórmula III, em combinação com um ou mais agentes quimioterapêuticos adequados. Em um aspecto, o um ou mais agentes quimioterapêuticos adequados é selecionado de um agente de alquilação incluindo, mas não limitado a, adozelesina, altretamina, bizelesina, busulfan, carboplatina, carboquona, carmustina, clorambucila, cisplatina, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, fotemustina, hepsulfam, ifosfamida, improsulfan, irofulven, lomustina, mecloretamina, melphalan, oxaliplatina, piposulfan, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa e treosulfan; um antibiótico incluindo, mas não limitado a, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, menogaril, mitomicina, mitoxantrona, neocarzinostatina, pentostatina e plicamicina; um anti-metabólito incluindo, mas não limitado a, azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracila, ftorafur, gemcitabina, hidróxiuréia, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tioguanina e trimetrexato; uma imunoterapia incluindo, mas não limitado a, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab e 90 Y ibritumomab tiuxetan; um hormônio ou antagonista hormonal incluindo, mas não limitado a, anastrozola, androgênios, buserelina, dietilstilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozola, leuprolida, magestrol, raloxifeno, tamoxifeno e toremifeno; um taxano incluindo, mas não limitado a, DJ-927, docetaxel, TPI287, paclitaxel e DHA-paclitaxel; um retinóide incluindo, mas não limitado a, alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína e tretinoína; um alcalóide incluindo, mas não limitado a, etoposídeo, homoharringtonina, teniposídeo, vinblastina, vincristina, vindesina e vinorelbina; um agente anti-

angiogênico incluindo, mas não limitado a, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metóxiestradiol, lenalidomida e talidomida; um inibidor de topoisomerase incluindo, mas não limitado a, amsacrina, edotecarina, exatecan, irinotecan (também o metabólito ativo SN-38 (7-etil-10-hidróxi-camptotecina)), rubitecan, topotecan e 9-aminocamptotecina; um inibidor de quinase incluindo, mas não limitado a, erlotinib, gefitinib, flavopiridol, imatinib mesilato, lapatinib, sorafenib, sunitinib malato, AEE-788, AG-013736, AMG 706, AMN107, BMS-354825, BMS-599626, UCN-01 (7-hidróxistaurosporina) e vatalanib; um inibidor de transdução de sinal objetivado incluindo, mas não limitado a bortezomib, geldanamicina e rapamicina; um modificador de resposta biológica incluindo, mas não limitado a, imiquimod, interferon- α e interleucina-2; e outros quimioterapêuticos incluindo, mas não limitado a 3-AP (3-amino-2-carbóxialdeído tio-semicarbazona), aminoglutetimida, asparaginase, briostatina-1, cilengitida, E7389, ixabepilona, procarbazona, sulindac, temsirolimus, tipifarnib. De preferência, o método de tratamento de um câncer envolve administração, ao indivíduo, de uma quantidade eficaz de uma composição de fórmula II, fórmula III ou fórmula IV em combinação com um agente quimioterapêutico selecionado de 5-fluorouracila, carboplatina, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatina, paclitaxel, SN-38, temozolomida, vinblastina, bevacizumab, cetuximab ou erlotinib.

Em outro aspecto, a invenção proporciona um método de tratamento ou profilaxia de uma doença ou condição em um mamífero através de administração, ao mamífero, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula II ou fórmula III, um pró-fármaco de tal composto ou um sal farmaceuticamente aceitável de tal composto ou pró-fármaco. O composto pode estar sozinho ou ser parte de uma composição.

Em um aspecto relacionado, a invenção proporciona kits que incluem uma composição conforme descrito aqui. Em modalidades particulares, a composição é embalada, por exemplo, em um recipiente, garrafa, frasco, o qual pode ser ainda embalado, por exemplo, dentro de uma caixa, envelope ou saco; a composição é aprovada pela U.S. Food and Drug Administration ou agência regulatória similar para administração a um mamífe-

ro, por exemplo, um ser humano; a composição é aprovada para administração a um mamífero, por exemplo, um ser humano, para uma doença ou condição mediada por c-kit e/ou c-fms; o kit da invenção inclui instruções por escrito sobre o uso e/ou outra indicação de que a composição é adequada ou aprovada para administração a um mamífero, por exemplo, um ser humano, para uma doença ou condição mediada por c-kit e/ou c-fms; a composição é embalada em uma dose unitária ou forma de dose única, por exemplo, pílulas, cápsulas para dose única ou similares.

Em outro aspecto, a presente invenção também proporciona um método para modulação de atividade de c-kit ou c-fms através de contato de c-kit ou c-fms com uma quantidade eficaz de um composto de fórmula II ou fórmula III e todas as submodalidades dos mesmos ativos sobre c-kit e/ou c-fms (tal como os compostos desenvolvidos usando os métodos descritos aqui). O composto é, de preferência, fornecido em um nível suficiente para modular a atividade de c-kit ou c-fms em pelo menos 10%, mais preferivelmente, pelo menos 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou mais de 90%. Em muitas modalidades, o composto estará em uma concentração de cerca de 1 μ M, 100 μ M ou 1 mM ou em uma faixa de 1-100 nM, 100-500 nM, 500-1000 nM, 1-100 μ M, 100-500 μ M ou 500-1000 μ M. Em modalidades particulares, o contato é realizado *in vitro*.

Aspectos e modalidades adicionais serão evidentes a partir da descrição detalhada a seguir e das reivindicações.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERIDAS

Conforme usado aqui, as seguintes definições se aplicam:

"Halo" e "halogênio" referem-se a todos halogênios que são cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) ou iodo (I).

"Hidroxila" e "hidróxi" referem-se ao grupo -OH.

"Tiol" refere-se ao grupo -SH.

"Alquila inferior", sozinha ou em combinação, significa um radical derivado de alcano contendo de 1 a 6 átomos de carbono (a menos que especificamente definido) que inclui uma alquila de cadeia reta ou ramificada. O grupo alquila de cadeia reta ou ramificada é preso em qualquer ponto dis-

ponível para produzir um composto estável. Em muitas modalidades, uma alquila inferior é um grupo alquila de cadeia reta ou ramificada contendo de 1 a 6, 1 a 4 ou 1 a 2, átomos de carbono, tal como metila, etila, propila, isopropila, butila, t-butila e similares. "Alquila inferior opcionalmente substituída" denota alquila inferior que é independentemente substituída por um ou mais, de preferência, 1, 2, 3, 4 ou 5, também 1, 2 ou 3 substituintes presos em qualquer átomo disponível para produzir um composto estável. Por exemplo, "alquila inferior substituída por flúor" denota um grupo alquila inferior substituída por um ou mais átomos de flúor, tal como perfluoroalquila onde, de preferência, a alquila inferior é substituída por 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de flúor, também 1, 2 ou 3 átomos de flúor. Embora seja entendido que substituições são presas em qualquer átomo disponível para produzir um composto estável, quando alquila opcionalmente substituída é um grupo R de uma porção tal como -OR, -NHR, -C(O)NHR e similares, substituição do grupo alquila R é tal que a substituição do carbono na alquila ligado a qualquer -O-, -S- ou -N- da porção (exceto onde -N- é um átomo no anel heteroarila) exclui substituintes que poderiam resultar em qualquer -O-, -S- ou -N- do substituinte (exceto onde -N- é um átomo no anel heteroarila) sendo ligado ao carbono da alquila ligado a qualquer -O-, -S- ou -N- da porção.

"Cicloalquila" refere-se a sistemas de anel de carbono saturados ou insaturados, monocíclicos não-aromáticos, bicíclicos ou tricíclicos de 3 a 10, também 3 a 8, mais preferivelmente, 3 a 6, membros no anel, tal como ciclopropila, ciclopentila, ciclo-hexila, adamantila e similares. Uma "cicloalquila substituída" é a cicloalquila que é independentemente substituída por um ou mais, de preferência, 1, 2, 3, 4 ou 5, também 1, 2 ou 3 substituintes presos em qualquer átomo disponível para produzir um composto estável.

"Heterocicloalquila" refere-se a um grupo cicloalquila não-aromático saturado ou insaturado tendo de 5 a 10 átomos, no qual de 1 a 3 átomos de carbono no anel são substituídos por heteroátomos O, S ou N e são, opcionalmente, fundidos com benzo ou heteroarila de 5 a 6 elementos no anel. Heterocicloalquila também se destina a incluir S ou N oxidado, tal como sulfinila, sulfonila e N-óxido de um anel terciário de nitrogênio. Hetero-

cicloalquila também se destina a incluir compostos nos quais um dos carbonos no anel é oxo-substituído, isto é, o carbono no anel é um grupo carbonila, tal como lactonas e lactamas. O ponto de fixação do anel heterocicloalquila é um átomo de carbono ou nitrogênio, de modo que um anel estável é retido. Exemplos de grupos heterocicloalquila incluem, mas não estão limitados a, morfolino, tetra-hidrofuranila, di-hidropiridinila, piperidinila, pirrolidinila, pirrolidonila, piperazinila, di-hidrobenzofurila e di-hidroindolila. Uma "heterocicloalquila substituída" é a heterocicloalquila que é independentemente substituída por um ou mais, de preferência, 1, 2, 3, 4 ou 5, também 1, 2 ou 3 substituintes, presos em qualquer átomo disponível para produzir um composto estável.

"Arla" sozinha ou em combinação, refere-se a um sistema de anel monocíclico ou bicíclico contendo hidrocarbonetos aromáticos, tais como fenila ou naftila, o qual é opcionalmente fundido com uma cicloalquila, de preferência, de 5 a 7, mais preferivelmente, 5 a 6 elementos no anel. Uma "arila substituída" é uma arila que é independentemente substituída por um ou mais, de preferência, 1, 2, 3, 4 ou 5, também 1, 2 ou 3 substituintes, presos em qualquer átomo disponível para produzir um composto estável.

"Heteroarila", sozinha ou em combinação, refere-se a uma estrutura de anel aromático monocíclica contendo 5 ou 6 átomos no anel ou um grupo aromático bicíclico tendo 8 a 10 átomos, contendo um ou mais, de preferência, 1 a 4, mais preferivelmente, 1 a 3, ainda mais preferivelmente, 1 a 2, heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em O, S e N. Heteroarila também se destina a incluir S ou N oxidado, tal como sulfinila, sulfonila e N-óxido de um anel terciário de nitrogênio. Um átomo de carbono ou nitrogênio é o ponto de fixação da estrutura de anel heteroarila, de modo que um composto estável é produzido. Exemplos de grupos heteroarila incluem, mas não estão limitados a, piridinila, piridazinila, pirazinila, quinoxalila, indolizinila, benzo[b]tienila, quinazolinila, purinila, indolila, quinolinila, pirimidinila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, tienila, isoxazolila, oxatiadiazolila, isotiazolila, tetrazolila, imidazolila, triazinila, furanila, benzofurila e indolila. "Heteroarila contendo nitrogênio" refere-se a uma heteroarila em

que quaisquer heteroátomos são N. Uma "heteroarila substituída" é uma heteroarila que é independentemente substituída por um ou mais, de preferência, 1, 2, 3, 4 ou 5, também 1, 2 ou 3 substituintes, presos em qualquer átomo disponível para produzir um composto estável.

5 "Alcóxi inferior" denota o grupo $-OR^Z$, onde R^Z é alquila inferior. "Alcóxi inferior substituído" denota alcóxi inferior no qual R^Z é alquila inferior substituída por um ou mais substituintes, conforme indicado aqui, preso a qualquer átomo disponível para produzir um composto estável. De preferência, a substituição de alcóxi inferior é por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, também 1, 2 ou 3 substituintes. Por exemplo, "alcóxi inferior substituído por flúor" denota alcóxi inferior no qual a alquila inferior é substituída por um ou mais átomos de flúor onde, de preferência, o alcóxi inferior é substituído por 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de flúor, também 1, 2 ou 3 átomos de flúor. Embora seja entendido que substituições sobre o alcóxi são presas a qualquer átomo disponível para produzir um composto estável, a substituição do alcóxi é tal que 15 $-O-$, $-S-$ ou $-N-$ (exceto onde N é um átomo no anel heteroarila), não estão ligados ao carbono da alquila ligado ao $-O-$ de alcóxi. Ainda, onde alcóxi é descrito como um substituinte de outra porção, o oxigênio de alcóxi não está ligado a um átomo de carbono que é ligado a um $-O-$, $-S-$ ou $-N-$ da outra porção (exceto onde N é um átomo no anel heteroarila) ou a um carbono de alceno ou alcino da outra porção. 20

"Alquiltio inferior" denota o grupo $-SR^{aa}$, onde R^{aa} é alquila inferior. "Alquiltio inferior" denota alquiltio inferior no qual R^{aa} é alquila inferior substituída por um ou mais substituintes, conforme indicado aqui, presos em qualquer átomo disponível para produzir um composto estável. De preferência, a substituição do alquiltio inferior é por 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, também 1, 2 ou 3 substituintes. Por exemplo, "alquiltio inferior substituído por flúor" denota alquiltio inferior no qual a alquila inferior é substituída por um ou mais átomos de flúor onde, de preferência, o alquiltio inferior é substituído 25 por 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de flúor, também 1, 2 ou 3 átomos de flúor. Embora seja entendido que substituições sobre o alcóxi são presas a qualquer átomo disponível para produzir um composto estável, a substituição do al- 30

quiltio é tal que -O-, -S- ou -N- (exceto onde N é um átomo no anel heteroarila), não estão ligados ao carbono da alquila ligado ao -S- de alquiltio. Ainda, onde alquiltio é descrito como um substituinte de outra porção, o enxofre de alquiltio não está ligado a um átomo de carbono que é ligado a um -O-, -S- ou -N- da outra porção (exceto onde N é um átomo no anel heteroarila) ou a carbono de alceno ou alcino da outra porção.

"Monoalquilamino" denota o grupo -NHR^{bb} onde R^{bb} é alquila inferior. "Dialquilamino" denota o grupo $\text{-NR}^{\text{bb}}\text{R}^{\text{cc}}$, onde R^{bb} e R^{cc} são, independentemente, alquila inferior. "Cicloalquilamino" denota o grupo $\text{-NR}^{\text{dd}}\text{R}^{\text{ee}}$, onde R^{dd} e R^{ee} se combinam com o nitrogênio para formar uma heterocicloalquila de 5 a 7 elementos, onde a heterocicloalquila pode conter um heteroátomo adicional dentro do anel, tal como -O-, -N- ou -S- e pode também ser ainda substituída por alquila inferior. Exemplos de heterocicloalquila de 5 a 7 elementos incluem, mas não estão limitados a, piperidina, piperazina, 4-metilpiperazina, morfolina e tiomorfolina. Embora deva ser entendido que, quando monoalquilamino, dialquilamino ou cicloalquilamino são substituintes sobre outras porções que são presas em qualquer átomo disponível para produzir um composto estável, o nitrogênio de monoalquilamino, dialquilamino ou cicloalquilamino como substituintes não está ligado a um átomo de carbono que é ligado a um -O-, -S- ou -N- da outra porção.

Conforme usado aqui, o termo doença ou condições mediada por c-kit refere-se a uma doença ou condição na qual a função biológica de c-kit afeta o desenvolvimento e/ou curso da doença e/ou condição e/ou na qual modulação de c-kit altera o desenvolvimento, curso e/ou sintomas. Por exemplo, mutações no gene de c-kit, tais como as mutações W42, Wv e W41 reportadas por Herbst e outros (J. Biol. Chem., 1992, 267: 13210-13216) conferem características fenotípicas graves, intermediárias e brandas, respectivamente. Essas mutações atenuam a atividade de tirosina quinase intrínseca do receptor em diferentes graus e são modelos para o efeito de modulação da atividade de c-kit. Uma doença ou condição mediada por c-kit inclui uma doença ou condição para a qual inibição de c-kit proporciona um benefício terapêutico, por exemplo, em que o tratamento com inibidores

de c-kit, incluindo os compostos descritos aqui, proporciona um benefício terapêutico ao indivíduo que está sofrendo de ou em risco da doença ou condição.

Conforme usado aqui, o termo condição ou doença mediada por c-fms refere-se a uma doença ou condição na qual a função biológica de c-fms afeta o desenvolvimento e/ou curso da doença ou condição e/ou no qual modulação de c-fms altera o desenvolvimento, curso e/ou sintomas. Por exemplo, o camundongo mutante *Csf1^{rl}/Csf1^{rl}* de Dai e outros (Blood, 2002, 99: 111-120), o qual carece de c-fms, é um modelo animal para doenças ou condições em que atividade de c-fms foi eliminada. Uma doença ou condição mediada por c-fms inclui uma doença ou condição para a qual inibição de c-fms proporciona um benefício terapêutico, por exemplo, em que o tratamento com inibidores de c-fms, incluindo os compostos descritos aqui, proporciona um benefício terapêutico ao indivíduo que está sofrendo de ou em risco da doença ou condição.

Conforme usado aqui, o termo "composição" refere-se a uma formulação adequada para administração a um animal considerado para fins terapêuticos que contém pelo menos um composto farmacologicamente ativo e pelo menos um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável.

O termo "farmacologicamente aceitável" indica que o material indicado não tem propriedades que poderiam fazer com que um médico prudente evitasse a administração do material a um paciente, levando em conta a doença ou condições a serem tratadas e a respectiva via de administração. Por exemplo, comumente é requerido que tal material seja essencialmente estéril, por exemplo, para injetáveis.

No presente contexto, os termos "terapeuticamente eficaz" e "quantidade eficaz" indicam que os materiais ou quantidade de material é eficaz para prevenir, aliviar ou melhorar um ou mais sintomas de uma doença ou condição médica e/ou prolongar a sobrevivência do indivíduo que está sendo tratado.

Conforme usado aqui, o termo "modulação" ou "modular" refere-se a um efeito de alteração de uma atividade biológica, especialmente uma

atividade biológica associada a uma biomolécula em particular, tal como c-kit ou c-fms. Por exemplo, um agonista ou antagonista de uma biomolécula em particular modula a atividade dessa biomolécula, por exemplo, uma enzima.

O termo "atividade de c-kit" refere-se a uma atividade biológica, particularmente incluindo atividade de quinase. O termo "atividade de c-fms" refere-se a uma atividade biológica de c-fms, particularmente incluindo atividade de quinase.

I. Geral

Em um aspecto, a presente invenção refere-se a compostos de fórmula II, IIa, IIb, IIc, IIg, IIp ou III e todas as submodalidades das mesmas, que são inibidores de c-kit, c-fms ou c-kit e c-fms e ao uso dos compostos no tratamento de doenças que são mediadas por c-kit, c-fms ou ambos c-kit e c-fms.

Doenças exemplificativas associadas com c-Kit

Os compostos descritos aqui são úteis para o tratamento de distúrbios relacionados à c-kit, por exemplo, doenças relacionadas à transdução de sinal de quinase desregulada, incluindo distúrbios celulares proliferativos, distúrbios fibróticos e distúrbios metabólicos, dentre outros. Conforme descrito em maiores detalhes abaixo e em Lipson e outros, U.S. 20040002534 (pedido U.S. 10/600.868, depositado em 23 de junho de 2003), o qual é incorporado aqui por referência em sua totalidade, distúrbios celulares proliferativos os quais podem ser tratados através da presente invenção incluem cânceres e distúrbios proliferativos de mastócitos.

A presença de c-kit também foi associada a uma série de diferentes tipos de câncer. Além disso, a associação entre anormalidades em c-kit e doença não está restrita ao câncer. Como tal, c-kit foi associada à malignidades, incluindo tumores de mastócitos, câncer de pulmão de células pequenas, câncer testicular, tumores estromais gastrointestinais (GISTs), glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas do trato genital feminino, sarcomas de origem neuroectodérmica, carcinoma cólon-retal, carcinoma *in situ*, neoplasia de células de Schwann associada à neurofibromatose, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielo-

gênea crônica, mastocitose, melanoma e tumores de mastócitos caninos e doenças inflamatórias, incluindo asma, artrite reumatoide, rinite alérgica, esclerose múltipla, síndrome inflamatória do intestino, rejeição a transplante e hipereosinofilia.

5 Doenças exemplificativas associadas com c-fms

A presença de c-fms foi associada a uma série de diferentes tipos de doenças. Como tal, c-fms foi associada a distúrbios imunes, incluindo, mas não limitado a artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico (SLE) e rejeição a transplante; doenças inflamatórias, incluindo, mas não limitado a

10 síndrome inflamatória do intestino, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), enfisema, doença de Kawasaki, síndrome hemofagocítica (síndrome de ativação de macrófago), retículo-histiocitose multicêntrica e aterosclerose; distúrbios metabólicos, incluindo

15 mas não limitada a diabetes do Tipo I, diabetes do Tipo II, resistência à insulina, hiperglicemia obesidade e lipólise; distúrbios da estrutura óssea; mineralização e formação e reabsorção óssea, incluindo, mas não limitado a osteoporose, risco aumentado de fratura, doença de Paget, hipercalcemia, osteólise mediada por infecção (por exemplo, osteomielite) osteólise periprotética ou mediada por resíduos de desgaste, e metástase de câncer para

20 o osso; doenças renais, incluindo, mas não limitado a endometriose, nefrite (por exemplo, glomerulonefrite, nefrite intersticial, nefrite por lúpus), necrose tubular, complicações renais associadas ao diabetes (por exemplo, nefropatia diabética) e hipertrofia renal; distúrbios do sistema nervoso central, incluindo, mas não limitado a esclerose múltipla, derrame, mal de Alzheimer e

25 mal de Parkinson, dor inflamatória e crônica, incluindo, mas não limitado a dor óssea; e cânceres, incluindo, mas não limitado a mieloma múltiplo, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crônica (CML), câncer de próstata, câncer de mama, câncer ovariano, melanoma, glioblastoma mutiforme metástase de tumores para outros tecidos, e outras doenças mieloproliferativas crônicas, tal como mielofibrose.

30

Doenças exemplificativas associadas a TrkA e TrkB

TrkA: A quinase-alvo TrkA (isto é, tirosina quinase neurotrófica,

receptor, tipo 1) é uma tirosina quinase de 140 kDa codificada pelo cromossoma 1q21-q22 (símbolo: NTRK1). Inibidores de TrkA podem ser úteis no tratamento de dor (por exemplo, dor crônica, dor neuropática), câncer (por exemplo, câncer de próstata, câncer de pulmão, leucemia mieloide, câncer pancreático), artrite, distúrbios alérgicos (por exemplo, asma) retinopatia diabética, degeneração macular e psoríase.

TrkB: A quinase-alvo TrkB (isto é, tirosina quinase neurotrófica, receptor, tipo 2) é uma tirosina quinase de 145 kDa codificada pelo cromossoma 9q22.1 (símbolo: NTRK2). Inibidores de TrkB podem ser úteis no tratamento de câncer (por exemplo, câncer de próstata, câncer de pulmão, tumores de Wilm, neuroblastoma, câncer pancreático) e várias neuropatias (por exemplo, derrame, esclerose múltipla, mielite transversa e encefalite).

Doenças exemplificativas associadas a HGK

HGK: A quinase-alvo HGK (quinase geradora de hematopoiético / quinase similar a centro germinal, conhecida como proteína quinase 4 mitógeno ativada) é uma serina/treonina quinase de 130 kDa codificada pelo cromossoma 2q11.2-q12 (símbolo: MAP4K4). Inibidores de HGK podem ser úteis no tratamento de indicações metabólicas, incluindo re-sensibilização de gordura e células musculares à insulina, alívio da patologia em adipócitos, alívio da patologia em células musculares e diabetes do tipo II; uma ampla faixa de indicações oncológicas, incluindo bloqueio da migração, invasão e metástase em muitos tipos de tumor diferentes; e doenças autoimunes mediadas por células T.

V. Técnicas orgânicas sintéticas

Há uma ampla série de métodos sintéticos na técnica para ir de encontro ao desafio de construir moduladores potenciais. Muitos desses métodos sintéticos orgânicos são descritos em detalhes em fontes de referência padrão utilizadas por aqueles versados na técnica. Um exemplo de tal referência é março, 1994, Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, New York, McGraw Hill. Assim, as técnicas úteis para sintetizar um modulador potencial de função de quinase estão prontamente disponíveis para aqueles versados na técnica de síntese orgânica.

VI. Formas alternativas de compostos ou derivados

Formas alternativas ou derivados, tais como (a) isômeros, profármacos e metabólitos ativos, (b) tautômeros, estereoisômeros, regioisômeros e formas solvatadas, (c) profármacos e metabólitos, (d) sais farmaceuticamente aceitáveis e (e) formas polimórficas, são descritas, por exemplo, na publicação de pedido de patente US número 2007/0032519, a divulgação da qual é incorporada aqui por referência em sua totalidade.

VII. Administração

Os métodos e compostos serão, tipicamente, usados em terapia para seres humanos. No entanto, eles também podem ser usados para tratar indicações similares ou idênticas em outros animais. Nesse contexto, os termos "indivíduo", "animal" e similares referem-se a seres humanos e vertebrados não-humanos, por exemplo, mamíferos, tais como primatas não-humanos, animais de esporte e comerciais, por exemplo, equinos, bovinos, suínos, ovinos, roedores e animais de estimação, por exemplo, caninos e felinos. Uma descrição de possíveis métodos e vias de administração pode ser encontrada, por exemplo, na publicação de pedido de patente US número 2007/0032519, a divulgação da qual é incorporada aqui por referência em sua totalidade.

Exemplos

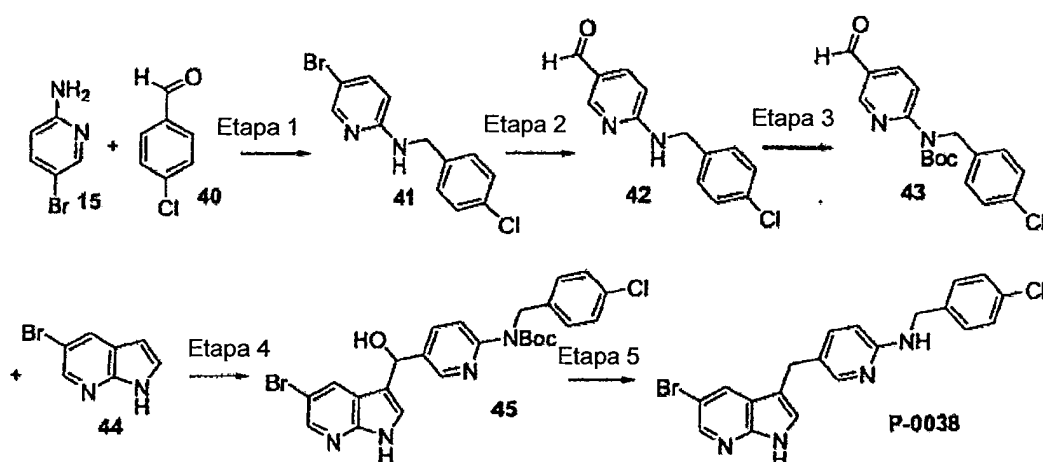
Uma série de exemplos ilustrativos da presente invenção é descrita abaixo. Na maioria dos casos, técnicas alternativas também poderiam ser usadas. Os exemplos se destinam a ser ilustrativos e não são limitativos ou restritivos do escopo da invenção. A menos que especificamente mencionado o contrário, em casos onde um número de composto não é precedido por um "P-" (por exemplo, "P-0001") na seção exemplos, a nomeação e/ou enumeração do composto não está relacionada à nomeação e/ou enumeração empregada em outras seções do presente pedido. Similarmente, a nomeação e enumeração de estrutura e substituinte nos exemplos são independentes da nomeação e enumeração de estrutura e substituinte nas seções acima do presente pedido, a menos que claramente indicado de outro modo.

Nos Exemplos a seguir, deve ser entendido que os solventes e reagentes usados ou sugeridos não são limitativos e podem ser substituídos apropriadamente por solventes e reagentes conhecidos por aqueles versados na técnica. Os produtos de reação podem ser isolados através de meios conhecidos na técnica, tais como extração com um solvente adequado, precipitação a partir de um solvente adequado, cromatografia usando um sistema de solvente adequado, incluindo cromatografia em coluna de sílica-gel, HPLC, TLC preparativa e similares. Métodos exemplificativos para a síntese dos compostos da presente invenção podem ser encontrados na publicação de pedido de patente US número 2007/0032519, a divulgação da qual é aqui incorporada por referência. O núcleo de 1H-pirrol[2,3-b]piridina dos compostos descritos nos exemplos também pode ser referido como 7-azaindol nos exemplos.

Exemplo 1: Síntese de [5-(5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(4-cloro-benzil)-amina (P-0038)

[5-(5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(4-cloro-benzil)-amina **P-0038** foi sintetizada em 5 etapas a partir de 2-Amino-5-bromopiridina **15** comercialmente disponível, conforme mostrado no Esquema 19.

Esquema 19



Etapa 1-Síntese de (5-bromo-piridin-2-il)-(4-cloro-benzil)-amina (41)

À 2-Amino-5-bromopiridina (**15**, 6,10 g, 0,0352 mol) em tolueno (90,0 mL) foram adicionados 4-clorobenzaldeído (**40**, 5,00 g, 0,0356 mol),

ácido trifluoroacético (8,0 mL, 0,10 mol) e trietil-silano (16,5 mL, 0,103 moles). A reação foi aquecida até refluxo durante 48 horas. A reação foi concentrada, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo bruto foi cristalizado com acetato de etila para proporcionar o composto (**41**, 6,8 g, 65,4%).

*Etapa 2 – Síntese de 6-(4-cloro-benzilamino)-piridina-3-carbaldeído (**42**)*

À (5-bromo-piridin-2-il)-(4-cloro-benzil)-amina (**41**, 10,00 g, 0,03360 mol) em Tetra-hidrofurano (400,0 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio a -78 °C foi adicionado n-butil-lítio (17,5 mL, ciclo-hexano a 2,00 M). Após 90 minutos, terc-butil-lítio (42,00 mL, hexano a 1,70 M) foi adicionado à reação. Após 80 minutos, N,N-dimetilformamida (6,9 mL, 0,089 mol) foi adicionada à reação. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 2 horas e, então, deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada para proporcionar o composto bruto, o qual foi cristalizado a partir de terc-butil metil éter para fornecer o composto (**42**, 7,66 g, 92,2%).

*Etapa 3 – Síntese de terc-butil éster de ácido (4-cloro-benzil)-(5-formil-piridin-2-il)-carbâmico (**43**)*

A 6-(4-cloro-benzilamino)-piridina-3-carbaldeído (**42**, 2,00 g, 8,11 mmols) em diclorometano (20,0 mL) foram adicionados trietilamina (1,70 mL, 12,2 mmols), dicarbonato de di-terc-butila (2,00 g, 9,16 mmols) e 4-dimetilaminopiridina (52,3 mg, 0,43 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 48 horas. A reação foi concentrada e purificada através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% para proporcionar o composto (**43**, 2,50 g, 89,3%).

*Etapa 4 – Síntese de terc-butil éster de ácido {5-[(5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-hidróxi-metil]-piridin-2-il}-(4-cloro-benzil)-carbâmico (**45**)*

A 5-bromo-7-azaindol (**44**, 198,0 mg, 1,01 mmol) em metanol (30,0 mL, 0,741 mol) foram adicionados terc-butil éster de ácido (4-cloro-benzil)-(5-formil-piridin-2-il)-carbâmico (**43**, 355,0 mg, 1,02 mmol) e hidróxido

de potássio (80,0 mg, 1,42 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente 48 horas. A mistura de reação foi entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, concentrada e purificada através de uma cromatografia de
 5 coluna de sílica-gel eluindo com metanol em diclorometano a 8% para proporcionar o composto (**45**, 200,0 mg, 36,8%).

Etapa 5 – Síntese de [5-(5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(4-cloro-benzil)-amina (P-0038)

A terc-butil éster de ácido {5-[(5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-hidróxi-metil]-piridin-2-il}-(4-cloro-benzil)-carbâmico (**45**, 180,0 mg, 0,33 mmol) em acetonitrilo (30,0 mL) foram adicionados ácido trifluoroacético (2,0 mL, 0,026 mol) e trietil-silano (4,0 mL, 0,025 mol). A reação foi aquecida até refluxo durante 4 horas. A mistura de reação foi entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca
 10 sobre sulfato de sódio, concentrada e purificada através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com metanol em diclorometano a 10% para proporcionar o composto (**P-0038**, 120 mg, 85,2%).

MS (ESI)[M+H]⁺ = 427,2, 429,2.

Compostos adicionais foram preparados seguindo o protocolo do
 20 esquema 19, opcionalmente substituindo 4-clorobenzaldeído **40** por um aldeído apropriado na etapa 1 e opcionalmente substituindo 5-bromo-7-azaindol **44** por um azaindol apropriado na etapa 4. Os compostos a seguir foram feitos seguindo este procedimento:

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0181**),
 25

[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0182**),

3-[6-(4-cloro-benzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0257**),

30 3-[6-(4-trifluorometil-benzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0269**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-flúor-

benzil)-amina (**P-0270**),

3-[6-(2-fluorobenzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0271**),

5 (2-flúor-benzil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0272**),

3-{6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0273**),

3-[6-(2-trifluorometil-benzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0274**),

10 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0275**),

[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0276**),

15 3-[6-(2,6-difluorobenzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0277**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2,6-difluorobenzil)-amina (**P-0278**),

(2-cloro-benzil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0279**),

20 (2-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0280**),

3-[6-(2-cloro-benzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0281**),

25 (6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0282**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0283**),

3-{6-[(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0284**),

30 (2-metóxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0285**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-metóxi-

- piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0286**),
 3-{6-[(2-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil}-1H-
 pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0287**),
 (2- etóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 5 amina (**P-0288**),
 (2,5-difluorobenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 amina (**P-0296**),
 (2,5-difluorobenzil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0297**),
 10 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2,5-
 difluorobenzil)-amina (**P-0298**),
 3-[6-(2,5-difluorobenzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-
 b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0299**),
 3-[6-(2-trifluorometóxi-benzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-
 15 b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0321**),
 [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometóxi-
 benzil)-amina (**P-0322**),
 3-[6-(2- etóxi-benzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-
 b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0323**),
 20 [5-(5-flúor-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-
 trifluorometil-benzil)-amina (**P-0325**),
 [5-(5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-
 trifluorometil-benzil)-amina (**P-0326**),
 (2-cloro-benzil)-[5-(5-flúor-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-
 25 2-il]-amina (**P-0327**),
 (2-cloro-benzil)-[5-(5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0328**),
 (2,5-difluorobenzil)-[5-(5-flúor-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0329**),
 30 (2,5-difluorobenzil)-[5-(5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0330**),
 [5-(5-flúor-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metóxi-

piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0331**),

(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0332**),

5 (2,6-difluorobenzil)-[5-(5-flúor-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0333**),

(2,6-difluorobenzil)-[5-(5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0334**),

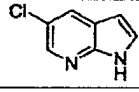
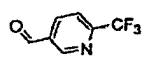
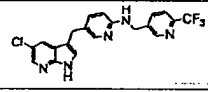
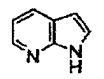
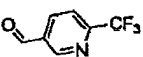
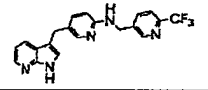
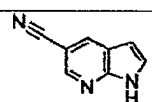
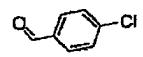
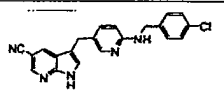
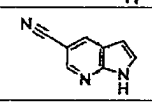
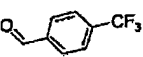
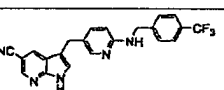
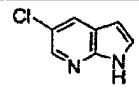
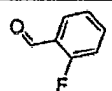
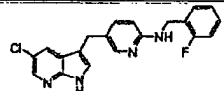
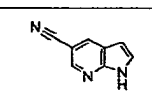
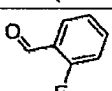
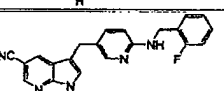
(2-metóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0336**),

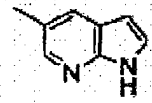
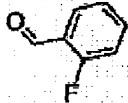
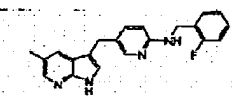
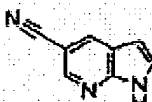
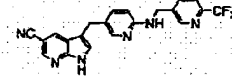
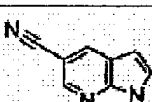
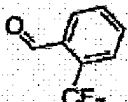
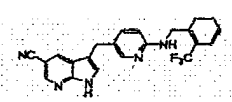
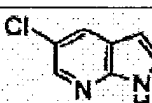
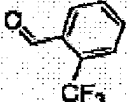
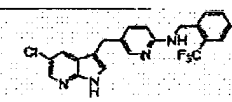
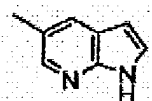
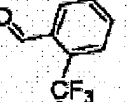
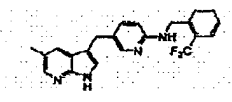
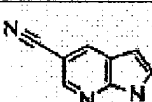
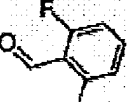
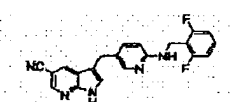
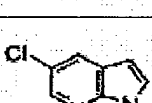
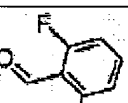
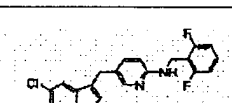
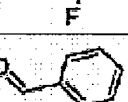
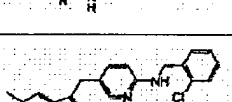
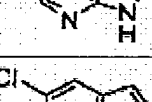
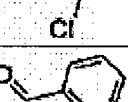
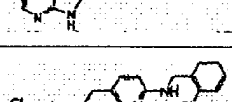
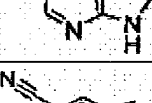
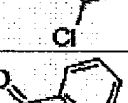
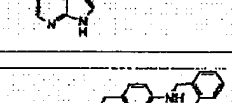
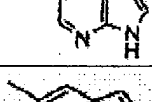
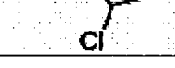
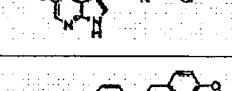
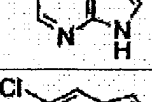
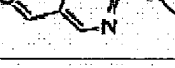
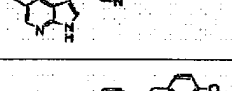
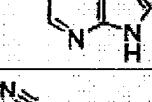
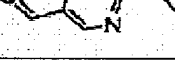
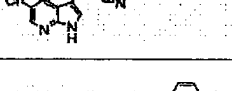
10 3-[6-(2-metóxi-benzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0337**),

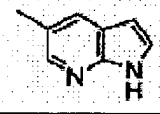
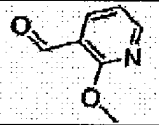
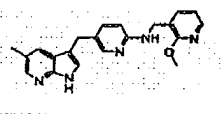
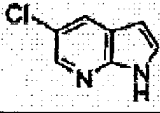
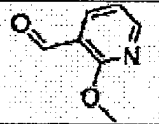
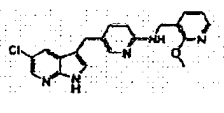
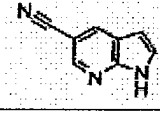
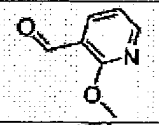
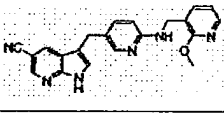
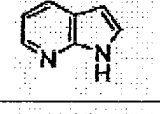
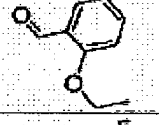
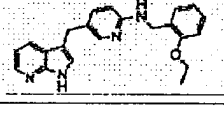
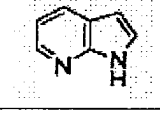
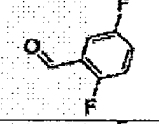
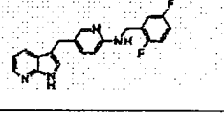
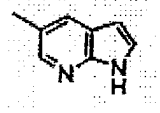
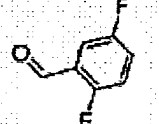
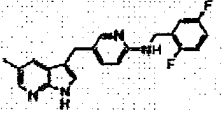
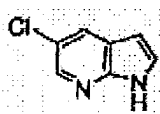
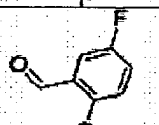
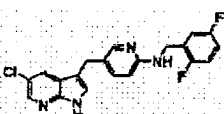
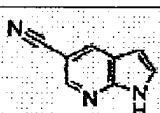
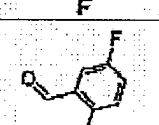
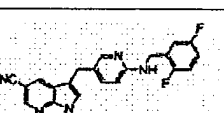
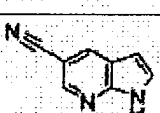
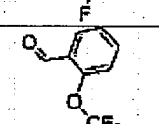
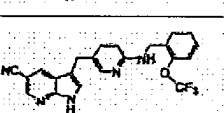
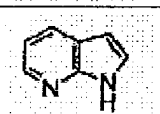
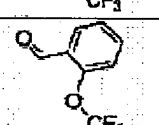
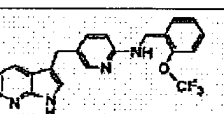
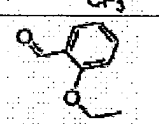
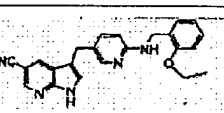
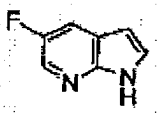
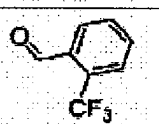
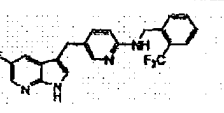
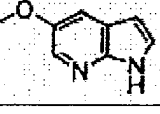
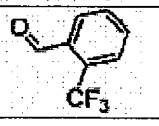
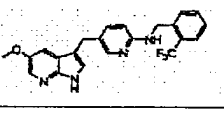
(2,6-difluorobenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0340**) e

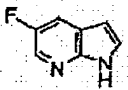
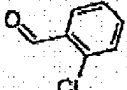
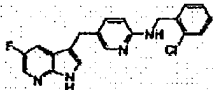
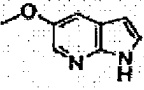
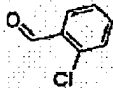
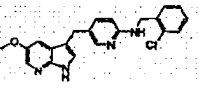
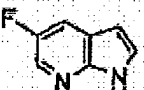
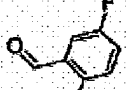
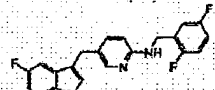
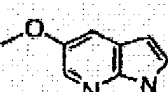
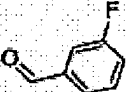
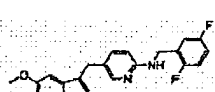
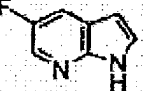
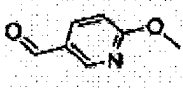
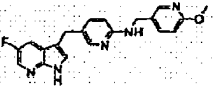
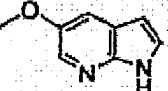
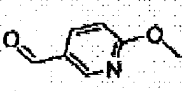
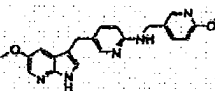
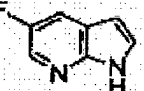
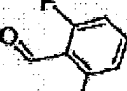
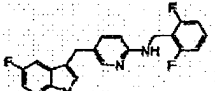
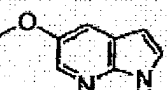
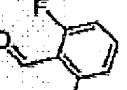
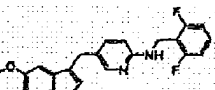
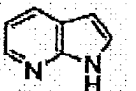
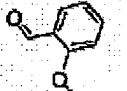
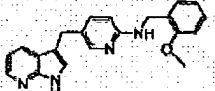
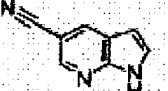
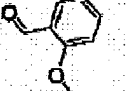
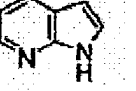
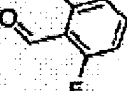
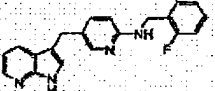
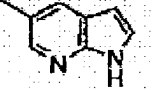
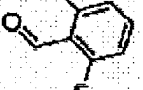
15 (2,6-difluorobenzil)-[5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0341**).

A tabela a seguir indica o aldeído usado na etapa 1 na coluna 3 e o azaindol usado na etapa 4 na coluna 2 para fornecer o composto da coluna 4. A Coluna 1 fornece o número do composto e a Coluna 5 o resultado de espectrometria de massa medida.

Número do composto	Azaindol na etapa 4	Aldeído na etapa 1	Estrutura do composto	MS $[M+H]^+$
P-0181				418,2
P-0182				384,2
P-0257				374,2
P-0269				408,7
P-0270				367,0
P-0271				358,0

Número do composto	Azaíndol na etapa 4	Aldeído na etapa 1	Estrutura do composto	MS [M+H] ⁺
P-0272				347,0
P-0273				409,4
P-0274				408,5
P-0275				417,0
P-0276				397,6
P-0277				376,5
P-0278				385,0
P-0279				363,0
P-0280				383,3
P-0281				374,0
P-0282				360,8
P-0283				380,0
P-0284				371,5

Número do composto	Azaíndol na etapa 4	Aldeído na etapa 1	Estrutura do composto	MS [M+H] ⁺
P-0285				360,1
P-0286				380,0
P-0287				371,0
P-0288				359,6
P-0296				351,6
P-0297				365,5
P-0298				385,9
P-0299				376,4
P-0321				424,6
P-0322				399,5
P-0323				384,7
P-0325				401,5
P-0326				413,4

Número do composto	Azaíndol na etapa 4	Aldeído na etapa 1	Estrutura do composto	MS [M+H] ⁺
P-0327				367,2
P-0328				379,7
P-0329				369,7
P-0330				381,6
P-0331				364,5
P-0332				376,4
P-0333				369,6
P-0334				381,6
P-0336				345,7
P-0337				370,7
P-0340				351,5
P-0341				365,5

Compostos adicionais foram preparados seguindo o protocolo do esquema 19, Etapas 4 e 5, substituindo terc-butil éster de ácido (4-clorobenzil)-(5-formil-piridin-2-il)-carbâmico **43** por um aldeído protegido e 5-

bromo-7-azaindol **44** por um azaindol apropriado na etapa 4. Os aldeídos foram preparados conforme descrito no Exemplo 60. Os compostos a seguir foram feitos seguindo este procedimento:

- 3-{2-cloro-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0232**),
- [6-cloro-5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0233**),
- [6-cloro-5-(5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0234**),
- (3-cloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0235**),
- 3-{6-[(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0256**),
- [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-difluorometóxi-benzil)-amina (**P-0338**),
- 3-[6-(2-difluorometóxi-benzilamino)-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**P-0339**),

A tabela a seguir indica o aldeído usado na coluna 2 e o azaindol usado na coluna 3 para fornecer o composto da coluna 4. A Coluna 1 fornece o número do composto e a Coluna 5 o resultado da espectrometria de massa medida.

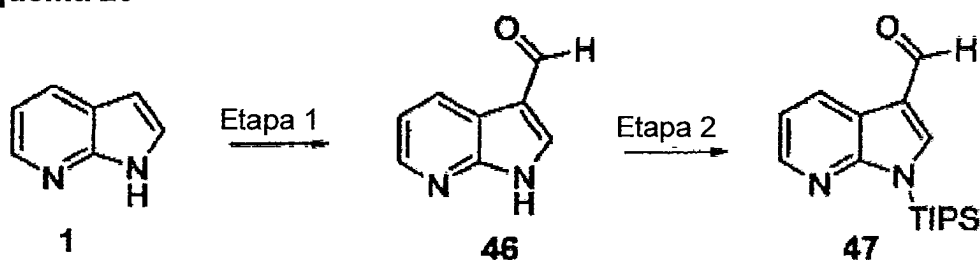
Número do composto	Aldeído	Azaindol	Composto	MS [M+H] ⁺
P-0232				443,0
P-0233				[M-H] ⁺ = 446,1
P-0234				430,1
P-0235				383,9

Número do composto	Aldeído	Azaíndol	Composto	MS [M+H] ⁺
P-0256				375,2
P-0338				415,0
P-0339				406,6

Exemplo 2: Síntese de 1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldeído **47**

Composto **47** foi sintetizado em 2 etapas a partir de 7-azaindol **1** conforme descrito no Esquema 20.

5 Esquema 20



Etapa 1 – Preparo de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldeído (**46**):

À 1H-pirrol[2,3-b]piridina (**1**, 16,0 g, 135 mmols) em água (110 mL), foram adicionados hexametileno tetramina (26,0 g, 185 mmols) e ácido acético (55,0 mL, 967 mmols). A reação foi submetida a refluxo durante 12 horas. Água (329 mL) foi adicionada e a reação foi esfriada para a temperatura ambiente. A reação foi filtrada e lavada com água para proporcionar o composto (**46**, 15,0 g, 76%).

MS (ESI)[M+H]⁺ = 147.

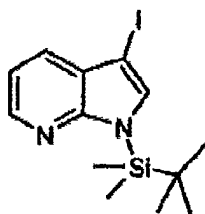
Etapa 2 – Preparo de 1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldeído (**47**):

A 1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldeído (**46**, 4,05 g, 27,71 mmols) em Tetra-hidrofurano (30,0 mL) foram adicionados hidreto de sódio

(60% em óleo mineral, 1,5 g, 38 mmols) e cloreto de tri-isopropil-silila (8,0 mL, 38 mmols) sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A reação foi entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, 5
seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 10% para proporcionar o composto (**47**, 3,0 g, 36%).

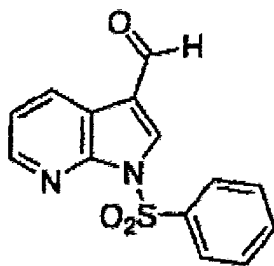
MS (ESI)[M+H⁺]⁺ = 303.

10 1-(terc-Butil-dimetil-silanil)-3-iodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina **66**



foi preparada seguindo o protocolo do esquema 20 Etapa 2, substituindo 1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldeído **46** por 3-iodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina e cloreto de tri-isopropil-silila por cloreto de terc-Butil-dimetil-silila.

1-Benzenossulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldeído **55**

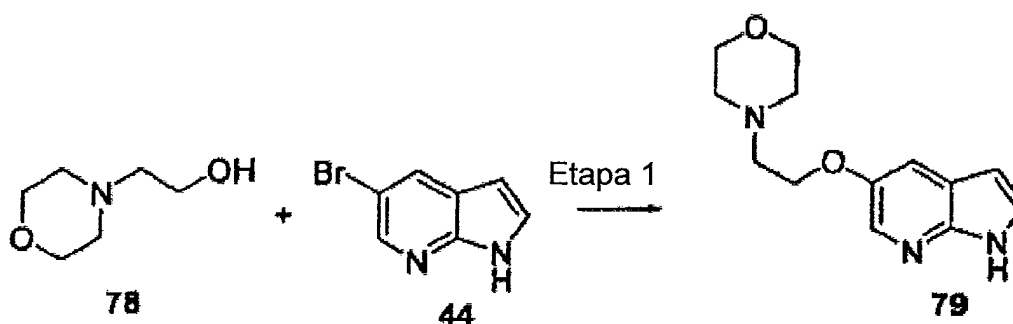


15 foi preparado seguindo o protocolo do esquema 20, substituindo cloreto de tri-isopropil-silila por cloreto de benzenossulfonila na etapa 2.

Exemplo 3: Síntese de intermediários 5 substituídos de 7-azaindol

5-(2-morfolin-4-il- etóxi)-1H-pirrol[2,3-b]piridina **79** foi sintetizada na Etapa 1 a partir de 5-bromo-azaindol comercialmente disponível, conforme mostrado no Esquema 31.

Esquema 31



Etapa 1 – 5-(2-morfolin-4-il- etóxi)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (79):

A 4-morfolina etanol (30 mL, 0,2 mol) em N,N-dimetilformamida (30 mL) foi lentamente adicionado hidreto de sódio (7 g, 60% dispersão em óleo mineral, 0,2 mol). Após a solução se tornar clara, uma solução de 5-bromo-7-azaindol (**44**, 1,0 g, 0,0051 mol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) e brometo de cobre (I) (1,4 g, 0,0098 mol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada a 120 °C sob nitrogênio durante 2 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila e água. A camada orgânica foi coletada, lavada com uma solução de cloreto de amônio e hidróxido de amônio (4:1), salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano para fornecer o composto como um sólido esbranquiçado (**79**, 0,62 g, 50%).

MS (ESI) $[M+H]^+ = 248,25$.

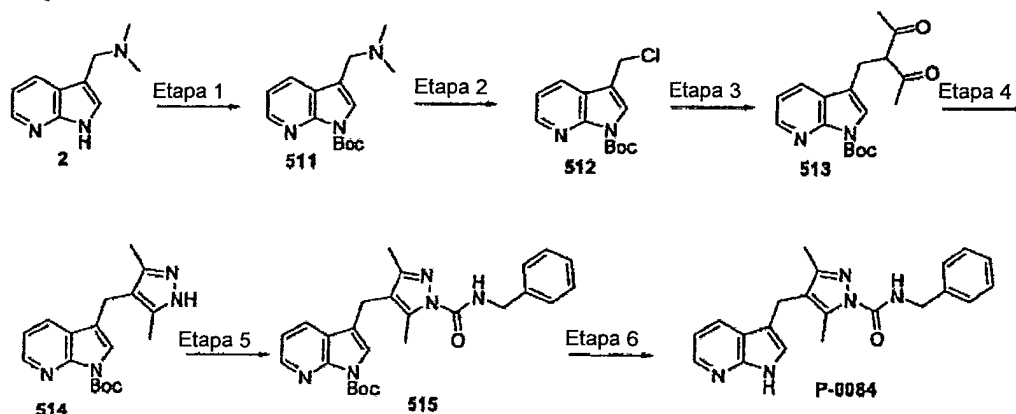
7-azaindóis 5-substituídos adicionais foram preparados seguindo o protocolo do esquema 31, substituindo 4-morfolinaetanol por qualquer 2-dietilamino- etanol, 3-dietilamino-propan-1-ol, 2-piperidin-1-il- etanol ou 2-pirrolidin-1-il- etanol para fornecer dietil-[2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilóxi)- e-til]-amina, Dietil-[3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilóxi)-propil]-amina, 5-(2-piperidin-1-il- etóxi)-1H-pirrol[2,3-b]piridina e 5-(2-pirrolidin-1-il- etóxi)-1H-pirrol[2,3-b]piridina, respectivamente.

Exemplo 4: Síntese de benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico P-0084

Benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico P-0084 foi sintetizado em 6 etapas a partir de

dimetil-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-amina **2**, conforme mostrado no Esquema 158.

Esquema 158



Etapa 1: Preparo de terc-butil éster de ácido 3-dimetilaminometil-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (511)

A dimetil-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-amina (**2**, 2,50 g, 14,3 mmols) em Tetra-hidrofurano (200,0 mL) foi adicionado hidreto de sódio (0,685 g, 60% em óleo mineral, 17,1 mmols). Após 10 minutos, dicarbonato de di-terc-butila (3,74 g, 17,1 mmols) foi adicionado à reação. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 30% para proporcionar um sólido branco (**511**, 3,80 g, 96,7%).

Etapa 2: Preparo de terc-butil éster de ácido 3-Clorometil-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (512)

A terc-butil éster de ácido 3-dimetilaminometil-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (**511**, 2,60 g, 9,44 mmols) em tolueno (50,00 mL) foi adicionado cloroformiato de isopropila (11,3 mL, 1,0 M em tolueno) sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A reação foi entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna

de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% para proporcionar um sólido branco (**512**, 2,0 g, 79,4%).

*Etapa 3 – Preparo de terc-butil éster de ácido 3-(2-Acetil-3-oxo-butil)-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (**513**):*

5 A acetilacetona (0,563 g, 5,62 mmols) em sulfóxido dimetila (29,0 mL) foi adicionado hidreto de sódio (0,225 g, 60% em óleo mineral, 5,62 mmols). Após 20 minutos, terc-butil éster de ácido 3-clorometil-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (**512**, 1,00 g, 3,75 mmols) foi adicionado à reação. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A
10 reação foi entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 40% para proporcionar um óleo esbranquiçado (**513**, 0,59 g, 48,0%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 331,4$,

15 *Etapa 4 – Preparo de terc-butil éster de ácido 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (**514**)*

A terc-butil éster de ácido 3-(2-acetil-3-oxo-butil)-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (**513**, 1,20 g, 3,63 mmols) em metanol (15,0 mL), resfriado a -20 °C sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada hidrazina
20 (0,128 g, 4,00 mmols) em diclorometano (6,0 mL). A reação foi agitada durante 2 horas. A reação foi concentrada para remover os solventes e o resíduo foi entornado em água e extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo
25 com 60% acetato de etila em hexano para proporcionar um sólido branco (**514**, 1,0 g, 84,4%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 327,4$,

*Etapa 5 – Preparo de terc-butil éster de ácido 3-(1-Benzilcarbamoil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (**515**)*

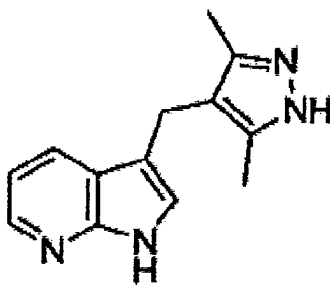
A terc-butil éster de ácido 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-
30 pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (**514**, 60,0 mg, 0,18 mmol) em diclorometano (6,0 mL) foram adicionados 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,033 mL, 0,220 mmol) e isocianato de benzila (29,4 mg, 0,220 mmol) sob uma atmos-

fera de nitrogênio. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi concentrada e purificada através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 30% para proporcionar o composto bruto (**515**, aprox. 50 mg), o qual foi usado diretamente na etapa seguinte. MS (ESI) $[M+H]^+ = 460,5$,

Etapa 6 -benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (P-0084)

A terc-butil éster de ácido 3-(1-benzilcarbamoil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (**515**, 50,0 mg, 0,11 mmol) em diclorometano (6,0 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,20 mL, 2,6 mmols) sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. A reação foi entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 30% para proporcionar um sólido branco (**P-0084**, 11,0 mg, 28,1%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 360,5$.

3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrol[2,3-b]piridina **P-0124**



foi preparada a partir de terc-butil éster de ácido 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (**514**, 15,0 mg, 0,046 mmol) através de dissolução em diclorometano (10,0 mL), ao qual ácido trifluoroacético (0,10 mL, 1,3 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e, então, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e lavado com acetato de etila em hexano para proporcionar um sólido esbranquiçado (**P-0124**, 7,5 mg, 72,0%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 227,3$.

Compostos adicionais foram preparados seguindo o protocolo do esquema 158, substituindo dimetil-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-amina **2** por (5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-dimetil-amina (preparada conforme descrito no Exemplo 10, Esquema 164, isolada após a etapa 1) na etapa 5 e substituindo isocianato de benzila por um eletrófilo apropriado na etapa 5. Os compostos a seguir foram feitos seguindo este procedimento:

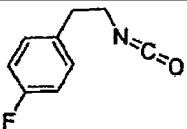
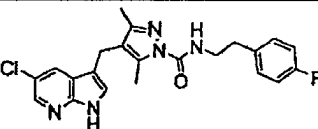
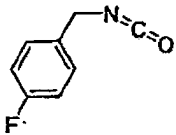
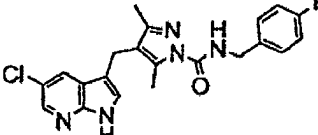
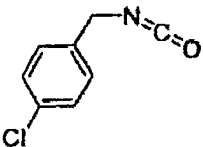
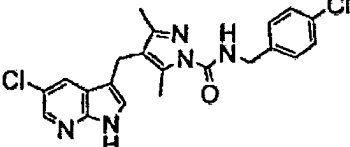
[2-(4-fluorofenil)-etil]-amida de ácido 4-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (**P-0157**),

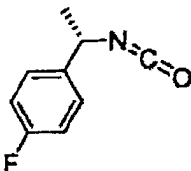
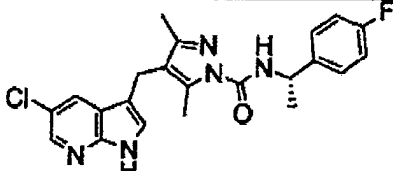
4-fluorobenzilamida de ácido 4-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (**P-0158**),

4-cloro-benzilamida de ácido 4-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (**P-0159**) e

[(S)-1-(4-fluorofenil)-etil]-amida de ácido 4-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-3,5-dimetil-pirazol-1-carboxílico (**P-0160**).

O eletrófilo usado em lugar de isocianato de benzila na etapa 5 é indicado na coluna 2 da tabela a seguir, com a estrutura do composto fornecida na coluna 3. A Coluna 1 fornece o número do composto e a Coluna 4 o resultado de espectrometria de massa experimental.

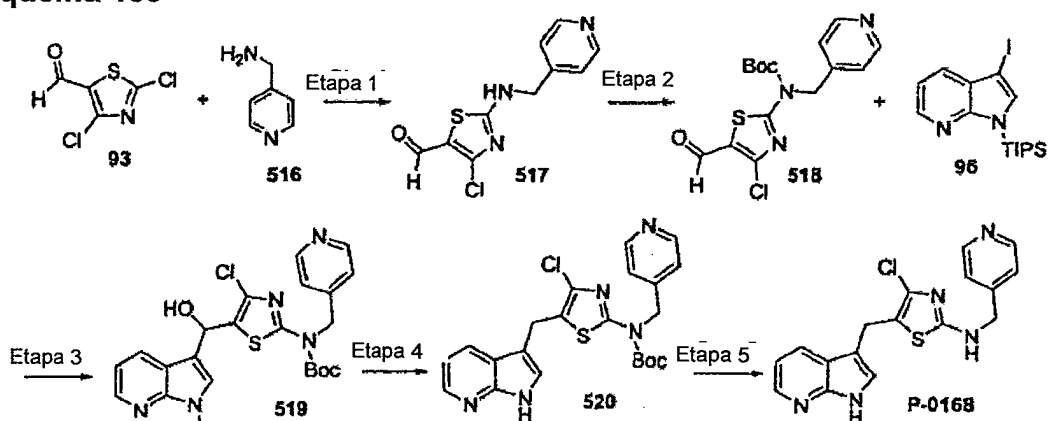
Número do Composto	Eletrófilo	Composto	MS (ESI) [M+H] ⁺ observada
P-0157			426,2
P-0158			412,2
P-0159			428,2

Número do Composto	Eletrófilo	Composto	MS (ESI) $[M+H]^+$ observada
P-0160			426,2

Exemplo 5: Síntese de [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-4-ilmetilamina P-0168

[4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-4-ilmetilamina **P-0168** foi sintetizada em 5 etapas, conforme mostrado no Esquema 159.

Esquema 159



Etapa 1 – Preparo de 4-cloro-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-carbaldeído (517):

A uma solução de 4-(aminometil)piridina (**516**, 1,16 mL, 11,5 mmols) e N,N-di-isopropiletilamina (3,8 mL, 22 mmols) em Tetra-hidrofurano (50 mL) foi adicionado 2,4-dicloro-tiazol-5-carbaldeído (**93**, 2,0 g, 11,0 mmols) em tetra-hidrofurano (5 mL) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi entornada em água gelada, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. O composto bruto 4-cloro-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-carbaldeído (**517**) foi usado sem purificação na etapa seguinte.

Etapa 2 – Preparo de terc-butil éster de ácido (4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-

piridin-4-ilmetilcarbâmico (518):

Uma mistura de 4-cloro-2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-tiazol-5-carbaldeído (**517**, 3,28 g, 11,0 mmols), dicarbonato de di-terc-butila (4,0 g, 18 moles) e trietilamina (10 mL, 74 mmols) em diclorometano (120 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. A mistura de reação foi entornada em água gelada, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexanos para fornecer o composto desejado como um sólido amarelo (**518**, 564 mg, 15%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 354,1$,

Etapa 3 – Preparo de terc-butil éster de ácido {4-cloro-5-[hidróxi-(1-triisopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-tiazol-2-il}-piridin-4-ilmetilcarbâmico (519):

A uma solução de 3-iodo-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**96**, 0,44 g, 1,1 mmol) em Tetra-hidrofurano (20 mL) a -20 °C, cloreto de isopropil magnésio (Tetra-hidrofurano a 2 M, 0,6 mL, 1,2 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi deixada aquecer para 0 °C em 10 minutos. A mistura de reação foi, então, esfriada para -40 °C. Uma solução de terc-butil éster de ácido (4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-piridin-4-ilmetilcarbâmico (**518**, 0,26 g, 0,73 mmol) em Tetra-hidrofurano (4 mL) foi adicionado à mistura de reação. A mistura de reação foi deixada aquecer para -10 °C durante 30 minutos. A mistura de reação foi entornada em água gelada, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexanos para fornecer o composto desejado como um sólido amarelo (**519**, 397 mg, 86%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 628,3$,

Etapa 4 – Preparo de terc-butil éster de ácido [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-4-ilmetilcarbâmico (520):

Uma mistura de terc-butil éster de ácido {4-cloro-5-[hidróxi-(1-triisopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-tiazol-2-il}-piridin-4-ilmetilcarbâmico (**519**, 0,397 g, 0,57 mmol), trietil-silano (1,0 mL, 6,3 mmol) e

ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6 mmols) em acetonitrilo (10 mL) foi agitada a 40 °C durante 2 horas. A mistura de reação foi entornada em água gelada, extraída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio, lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com metanol em diclorometano para fornecer o composto desejado como um sólido amarelo (**520**, 126 mg, 49%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 456,2$

Etapa 5 – Preparo de [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-4-ilmetilamina (P-0168):

10 A uma solução de terc-butil éster de ácido [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-4-ilmetilcarbâmico (**520**, 126 mg, 0,000276 mol) em diclorometano (2 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio (4 M em 1,4-dioxano, 2 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi entornada em
15 solução resfriada de bicarbonato de sódio, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. Após remoção dos solventes, o resíduo foi lavado com acetato de etila para fornecer o composto desejado como um sólido amarelo-claro (**P-0168**, 68,4 mg, 70%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 356,2$.

20 Compostos adicionais foram preparados seguindo o protocolo do esquema 159, substituindo 4-(aminometil)piridina **516** por uma amina apropriada. Os compostos a seguir foram feitos seguindo este procedimento:

[4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-3-ilmetilamina (**P-0164**),

25 [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-2-ilmetilamina (**P-0167**),

[4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0171**),

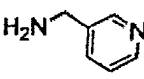
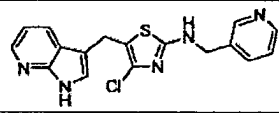
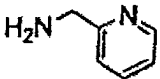
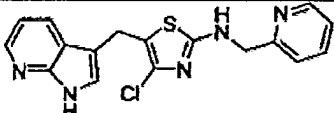
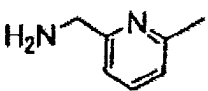
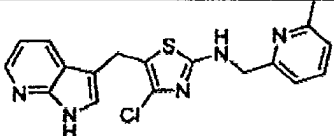
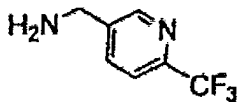
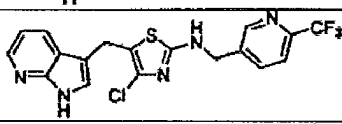
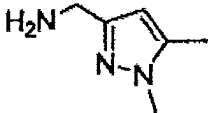
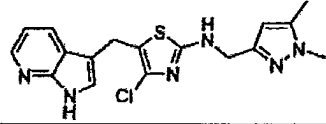
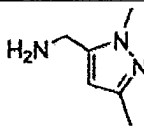
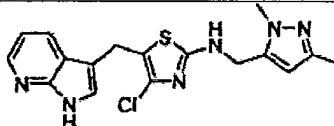
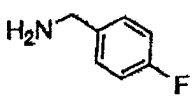
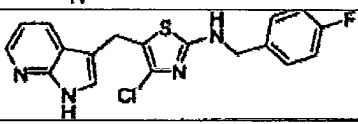
30 [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0173**),

[4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amina (**P-0172**),

[4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amina (**P-0175**) e

[4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-flúor-benzil)-amina (**P-0156**).

5 A tabela a seguir indica a amina (Coluna 2) usada no Esquema 159 para fornecer os compostos (Coluna 3). A Coluna 1 fornece o número do composto e a Coluna 4 a massa observada.

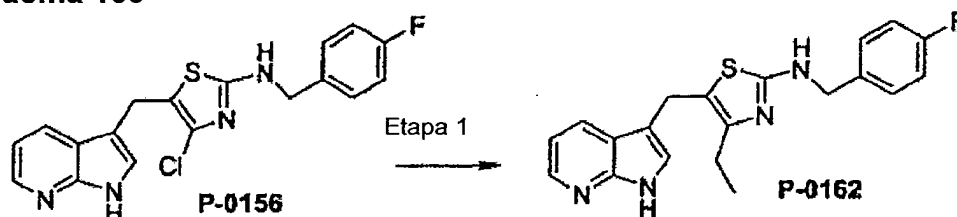
Número do composto	Amina	Composto	MS (ESI) [M+H] ⁺ observada
P-0164			356,1
P-0167			356,1
P-0171			370,2
P-0173			424,2
P-0172			373,2
P-0175			373,2
P-0156			373,1

Exemplo 6: Síntese de [4- etil-5-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-flúor-benzil)-amina P-0162 e (4-flúor-benzil)-[4-metil-5-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina P-0162

10

[4-etil-5-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-flúor-benzil)-amina **P-0162** foi sintetizada em 1 etapa de [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-flúor-benzil)-amina **P-0156**, conforme mostrado no Esquema 160.

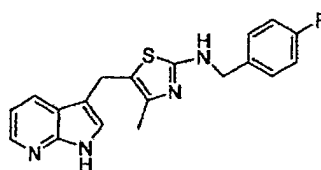
Esquema 160



Etapa 1 – Preparo de [4- etil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-flúor-benzil)-amina (P-0162):

Em um frasco de fundo redondo, sob uma atmosfera de nitrogênio, complexo de [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloro paládio (II), com diclorometano (1:1), foi colocado com tolueno (15 mL, 140 mmols). [4-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-flúor-benzil)-amina (**P-0156**, 145 mg, 0,4 mmol) foi adicionada a 5 ml de tolueno em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 10 minutos. À reação em agitação, uma solução de brometo de etil magnésio em éter a 3,13 M (1,86 mL) foi adicionado gota a gota em temperatura ambiente. A solução opaca foi aquecida para 60 °C. Tetra-hidrofurano (10 mL) foi adicionado à solução aquecida. A mistura foi aquecida para refluxo durante duas horas adicionais. Após resfriar para 0 °C, a reação foi rapidamente com uma solução de ácido cítrico, pH de 4 a 5, em água gelada e agitada em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com bicarbonato de sódio saturado e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificação com cromatografia instantânea, eluindo com um gradiente de acetato de etila:hexanos (20:100), proporcionou um sólido amarelo que foi ainda lavado com acetato de etila para proporcionar **P-0162** (15 mg, 10%) como um sólido esbranquiçado. MS (ESI) $[M+H]^+ = 367,2$.

(4-flúor-benzil)-[4-metil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina **P-0163**



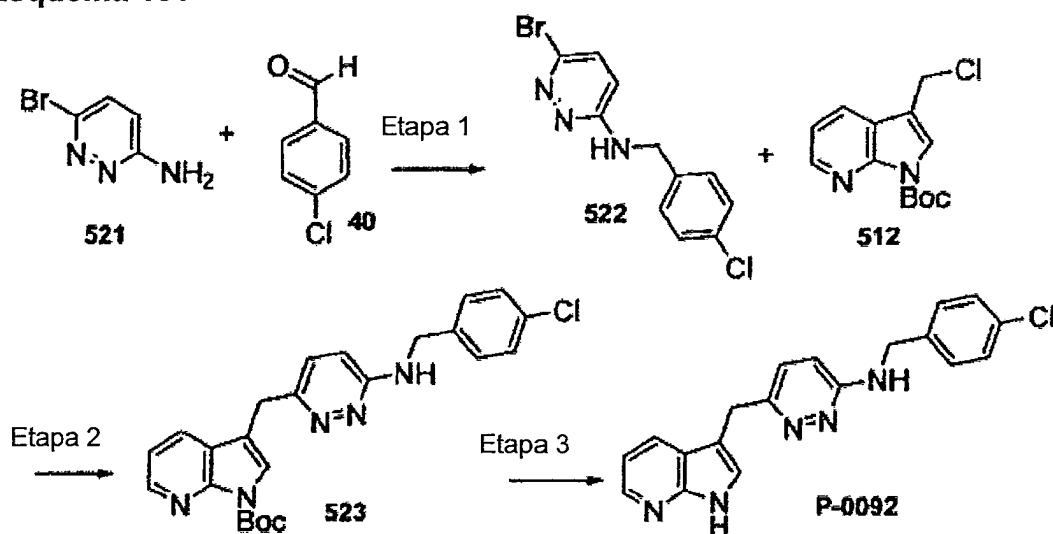
foi preparada usando o protocolo do Esquema 160, substituindo a solução de brometo de etil magnésio em éter a 3,13 M por brometo de metilmagnésio em tetra-hidrofurano a 1,4 M. MS (ESI) $[M+H]^+ = 353,2$.

Exemplo 7: Síntese de (4-cloro-benzil)-[6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridazin-3-il]-amina P-0092

(4-cloro-benzil)-[6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridazin-3-il]-amina

P-0092 foi sintetizada em 3 etapas, conforme mostrado no Esquema 161.

Esquema 161



Etapa 1 – Síntese de (6-bromo-piridazin-3-il)-(4-cloro-benzil)-amina (522):

À 6-bromo-piridazin-3-ilamina (**521**, 0,85 g, 0,0049 mol) em acetonitrilo (30,0 mL) foram adicionados 4-clorobenzaldeído (**40**, 0,82 g, 0,0058 mol), trietil-silano (4,0 mL, 0,025 mol) e ácido trifluoroacético (2,0 mL, 0,026 moles). A reação foi aquecida até refluxo durante 4 horas e, então, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e lavado com acetato de etila para proporcionar um sólido branco (**522**, 1,0 g). MS (ESI) $[M+H]^+ = 298,3, 300,2$.

Etapa 2 – Preparo de terc-butil éster ácido 3-[6-(4-cloro-benzilamino)-piridazin-3-ilmetil]-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (523):

À (6-bromo-piridazin-3-il)-(4-cloro-benzil)-amina (**522**, 0,560 g, 1,88 mmol) em Tetra-hidrofurano (45,0 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado n-butil-lítio (2,50 M em hexano, 0,760 mL) lenta-

mente. Após 10 minutos, 1,2-bis-(cloro-dimetil-silanil)- etano (0,201 g, 0,94 mmol) em Tetra-hidrofurano (5,0 mL) foi adicionado à reação. A mistura de reação foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 3 horas. A reação foi esfriada para -78 °C, seguido pela adição de terc-butil-lítio em hexano a 1,70 M (1,20 mL) lentamente. A reação foi agitada durante 20 minutos, seguido pela adição de uma solução de CuCN.2LiCl (0,6 M em Tetra-hidrofurano, 3,00 mL) e terc-butil éster de ácido 3-clorometil-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (**512**, 0,47 g, 1,8 mol) em Tetra-hidrofurano (10,0 mL). Após 30 minutos, a reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 10 minutos. A reação foi entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi tratado com ácido trifluoroacético (1,0 mL) dissolvido em diclorometano (10,0 mL) durante 10 minutos. A reação foi concentrada, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado com cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 60% para proporcionar o composto desejado (**523**, 0,10 g, 23,8%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 450,1$.

Etapa 3 – Preparo de (4-cloro-benzil)-[6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridazin-3-il]-amina (P-0092):

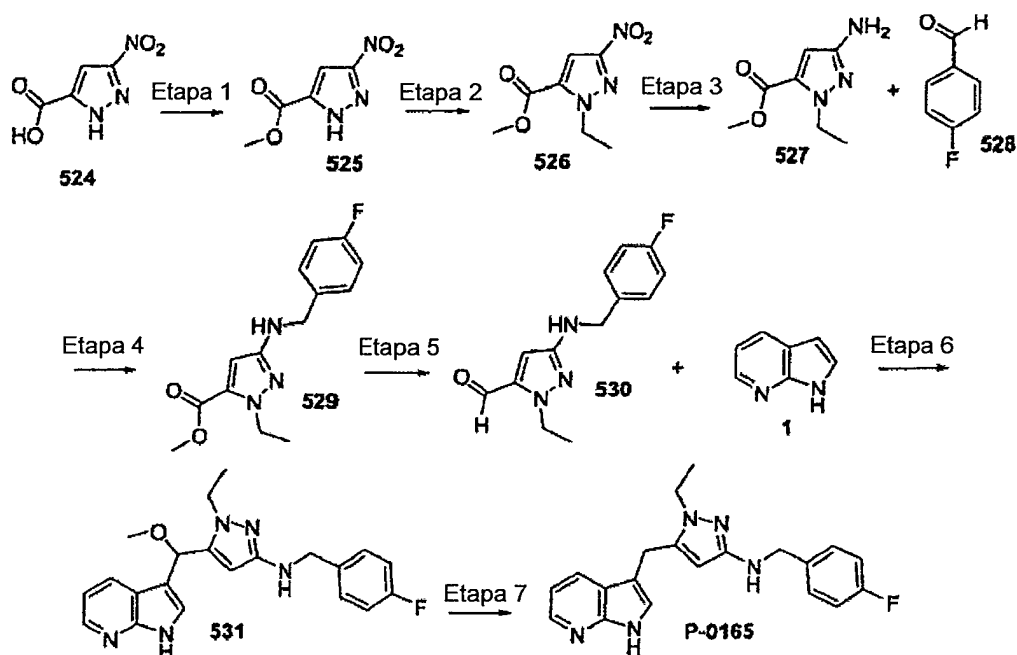
A terc-butil éster de ácido 3-[6-(4-cloro-benzilamino)-piridazin-3-ilmetil]-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (**523**, 50,0 mg, 0,111 mmol) em diclorometano (10,0 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,30 mL, 0,0039 moles). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concentrada, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e lavado com acetato de etila e hexano para proporcionar um sólido esbranquiçado (**P-0092**, 7,3 mg, 19,0%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 350,1$.

Exemplo 8: Síntese de [1- etil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-(4-flúor-benzil)-amina P-0165

[1-etil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-(4-flúor-benzil)-amina

P-0165 foi sintetizada em 7 etapas, conforme mostrado no Esquema 162.

Esquema 162



Etapa 1 – Preparo de metil éster de ácido 5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (525):

- 5 A ácido 5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (**524**, 10,0 g, 0,0637 mol) em metanol (100,0 mL) foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (1,00 mL, 0,0180 mol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% para proporcionar um sólido branco (**525**, 1,5 g, 13,8%).
- 10

Etapa 2 – Preparo de metil éster de ácido 2- etil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (526):

- 15 A metil éster de ácido 5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (**525**, 2,50 g, 0,0146 mol) em N,N-dimetilformamida (62,5 mL) foram adicionados iodoetano (1,2 mL, 0,016 mol) e carbonato de potássio (4,17 g, 0,0301 mol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O
- 20

filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar um sólido branco (**526**, 1,3 g, 44,7%).

5 *Etapa 3 – Preparo de metil éster de ácido 5-amino-2- etil-2H-pirazol-3-carboxílico (527):*

A metil éster de ácido 2- etil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (**526**, 1,30 g, 6,53 mmols) em metanol (60,0 mL) foi adicionado Pd (OH)₂/C a 20% (0,1 g). A reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante a noite. A reação foi filtrada e concentrada para proporcionar um sólido amarelo-claro (**527**, 1,0 g, 90,6%).

Etapa 4 – Preparo de metil éster de ácido 2- etil-5-(4-fluorobenzilamino)-2H-pirazol-3-carboxílico (529):

A metil éster de ácido 5-amino-2- etil-2H-pirazol-3-carboxílico (**527**, 1,00 g, 5,91 mmols) em acetonitrilo (27,5 mL) foram adicionados 4-fluorobenzaldeído (**528**, 0,660 mL, 6,26 mmols), trietil-silano (4,77 mL, 0,0298 mol) e ácido trifluoroacético (2,38 mL, 0,0310 mol). A reação foi agitada a 80 °C durante 4 horas e, então, concentrada, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar um sólido branco (**529**, 1,00 g, 61%).

Etapa 5 – Preparo de 2- etil-5-(4-fluorobenzilamino)-2H-pirazol-3-carbaldeído (530):

25 A metil éster de ácido 2- etil-5-(4-fluorobenzilamino)-2H-pirazol-3-carboxílico (**529**, 1,00 g, 3,61 mols) em tetra-hidrofurano (70,0 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente, tetra-hidroaluminato de lítio (Tetra-hidrofurano a 1,00 M, 10,00 mL) foi lentamente adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, seguida por carboidrato de sulfato de sódio adicionado lentamente (15,0 g). Após 2 horas, a reação foi filtrada, concentrada e purificada com cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100%

para proporcionar um óleo amarelo (**530**, 0,16 g, 18%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 248,2$.

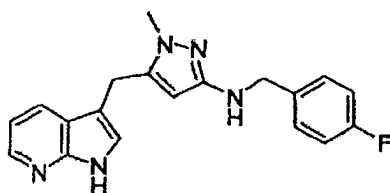
*Etapa 6 – Preparo de 1- etil-5-[metóxi-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-1H-pirazol-3-il-(4-flúor-benzil)-amina (**531**):*

5 A 1H-pirrol[2,3-b]piridina (**1**, 54,0 mg, 0,46 mmol) em metanol (15,0 mL) foram adicionados 2- etil-5-(4-fluorobenzilamino)-2H-pirazol-3-carbaldeído (**530**, 110,0 mg, 0,44 mmol) e hidróxido de potássio (0,60 g, 0,011 mol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e, então, entornada em água e extraída com
10 acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 40% para proporcionar um sólido branco (**531**, 0,12 g, 71,1%). MS (ESI) $[M-H]^+ = 378,2$.

15 *Etapa 7 – Preparo de [1- etil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-(4-flúor-benzil)-amina (**P-0165**):*

 A 1- etil-5-[metóxi-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-1H-pirazol-3-il-(4-flúor-benzil)-amina (**531**, 0,12 g, 0,32 mmol) em acetonitrilo (10,0 mL, 0,191 mol) foram adicionados trietil-silano (0,60 mL, 0,0038 mol) e ácido tri-
20 fluoroacético (0,30 mL, 0,0039 mol). A reação foi agitada a 80 °C durante 2 horas. A reação foi entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e lavado com acetato de etila e hexano para proporcionar o composto bruto. ¹H RMN indicou que a reação es-
25 tava incompleta. O composto bruto foi dissolvido em diclorometano (15,0 mL), ácido trifluoroacético (0,30 mL) e trietil-silano (0,60 mL). A reação foi agitada a 43 °C durante 72 horas. A reação foi concentrada, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi con-
30 centrado e lavado com acetato de etila e hexano para proporcionar um sólido esbranquiçado (**P-0165**, 18,7 mg, 17%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 350,3$.
(4-flúor-benzil)-[1-metil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-

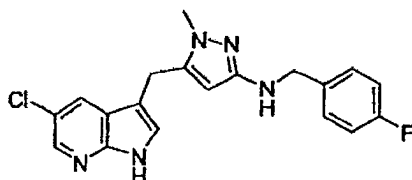
amina **P-0169**



foi preparada usando o protocolo de Esquema 162, substituindo iodoetano por iodometano na etapa 2, MS (ESI) $[M+H]^+ = 336,3$.

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-

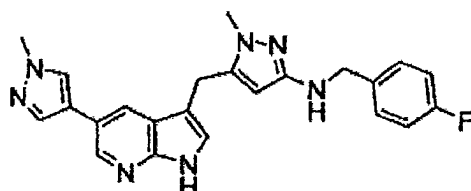
5 (4-flúor-benzil)-amina **P-0170**



foi preparada usando o protocolo de Esquema 162, substituindo iodoetano por iodometano na etapa 2 e 1H-pirrol[2,3-b]piridina **1** por 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina na etapa 6, MS (ESI) $[M+H]^+ = 370,3$.

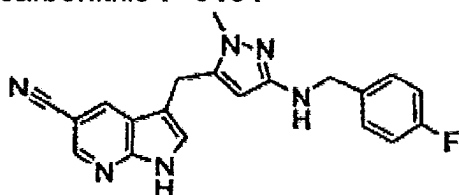
(4-flúor-benzil)-{1-metil-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-

10 b]piridin-3-ilmetil]-1H-pirazol-3-il}-amina **P-0180**



foi preparada usando o protocolo de Esquema 162, substituindo iodoetano por iodometano na etapa 2 e 1H-pirrol[2,3-b]piridina **1** por 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (preparado conforme descrito no Exemplo 18, Esquema 172) na etapa 6, MS (ESI) $[M+H]^+ = 416,2$.

15 3-[5-(4-fluorobenzilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo **P-0191**

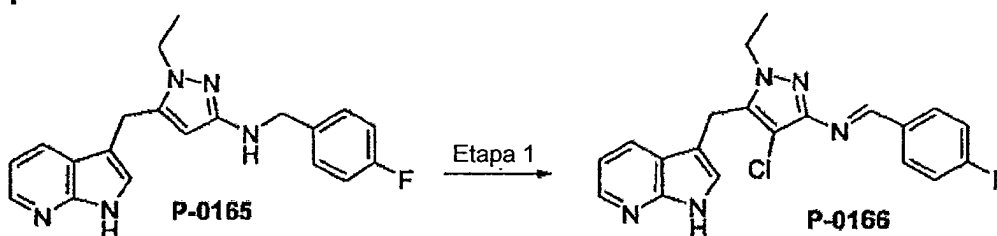


foi preparado usando o protocolo de Esquema 162, substituindo 1H-pirrol[2,3-b]piridina **1** por 1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo na etapa 6, MS (ESI) $[M+H]^+ = 361,5$.

Exemplo 9: Síntese de [4-cloro-1-etil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-[1-(4-fluorofenil)-met-(E)-ildeno]-amina P-0166

A [4-cloro-1-etil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-[1-(4-fluorofenil)-met-(E)-ildeno]-amina **P-0166** foi sintetizada em 1 etapa, conforme mostrado no Esquema 163.

Esquema 163

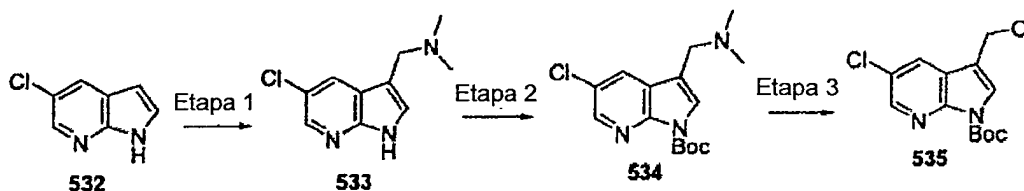


Etapa 1 – Preparo de [4-cloro-1-etil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-[1-(4-fluorofenil)-met-(E)-ildeno]-amina (P-0166):

A [1-etil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-(4-fluor-benzil)-amina (**P-0165**, 10,1 mg, 0,0289 mmol, preparada conforme descrito no Exemplo 8, Esquema 162) em acetonitrilo (8,0 mL) foi adicionada N-cloro-succinimida (4,18 mg, 0,0318 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi concentrada e purificada através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar um sólido branco (**P-0166**, 1,1 mg). MS (ESI) $[M+H]^+ = 382,1$.

Exemplo 10: Síntese de terc-butil éster de ácido 5-cloro-3-clorometil-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico

Terc-butil éster de ácido 5-cloro-3-clorometil-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico foi sintetizado em 3 etapas, conforme mostrado no Esquema 164.

Esquema 164

Etapa 1 – Preparo de (5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-dimetil-amina (533):

A 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**532**, 8,00 g, 0,0524 mol) em
 5 álcool isopropílico (250,0 mL) foram adicionados hidrocloreto de dimetilami-
 na (4,79 g, 0,0587 mol) e formaldeído (1,77 g, 0,0589 mol). A reação foi agi-
 tada em temperatura ambiente durante a noite, seguida por refluxo durante 4
 horas. A reação foi concentrada, entornada em água e extraída com acetato
 de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada.
 10 O filtrado foi concentrado para proporcionar o composto bruto (**533**, 10,0 g,
 91%), que foi usado diretamente na etapa seguinte.

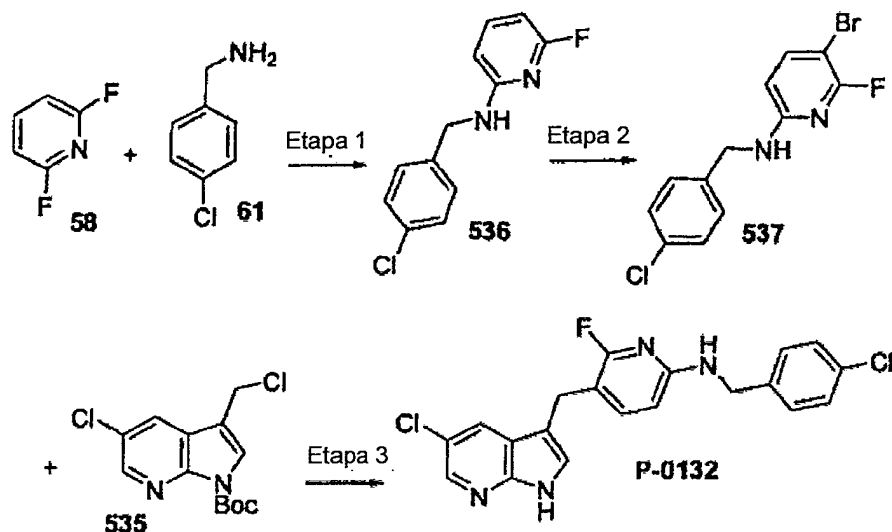
*Etapa 2 e 3 – Preparo de terc-butil éster de ácido 5-cloro-3-clorometil-
 pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (535):*

Terc-butil éster de ácido 5-cloro-3-clorometil-pirrol[2,3-b]piridina-
 15 1-carboxílico **535** foi preparado seguindo o protocolo do esquema 158 (E-
 xemplo 4) etapas 1 e 2, substituindo dimetil-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 amina **2** com (5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-dimetil-amina **533** na
 etapa 1.

**Exemplo 11: Síntese de (4-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-
 20 b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoropiridin-2-il]-amina P-0132**

(4-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-
 fluoropiridin-2-il]-amina **P-0132** foi sintetizada em 3 etapas, conforme mos-
 trado no Esquema 165.

Esquema 165

*Etapa 1 – Preparo de (4-cloro-benzil)-(6-fluoropiridin-2-il)-amina (536):*

A 2,6-difluoropiridina (58, 9,85 g, 0,0856 mol) em N-metilpirrolidinona (50,0 mL) foram adicionadas p-clorobenzilamina (61, 10,5 mL, 8,63 mmols) e N,N-di-isopropiletilamina (30,0 mL, 0,172 mol). A reação foi agitada a 90 °C durante a noite. A reação foi entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 25% e, então, lavada com acetato de etila/hexano para proporcionar um sólido branco (536, 10 g, 50%).

Etapa 2 – Preparo de (5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)-(4-cloro-benzil)-amina (537):

A (4-cloro-benzil)-(6-fluoropiridin-2-il)-amina (536, 1,03 g, 4,35 mmols) em acetonitrilo (30,0 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, N-bromo-succinimida (0,820 g, 4,61 mols) foi adicionado lentamente. Após 2 horas, a reação foi entornada em uma solução de tiosulfato de sódio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, concentrada e cristalizada com acetato de etila e hexano para proporcionar um sólido branco (537, 1,10 g, 80,1%).

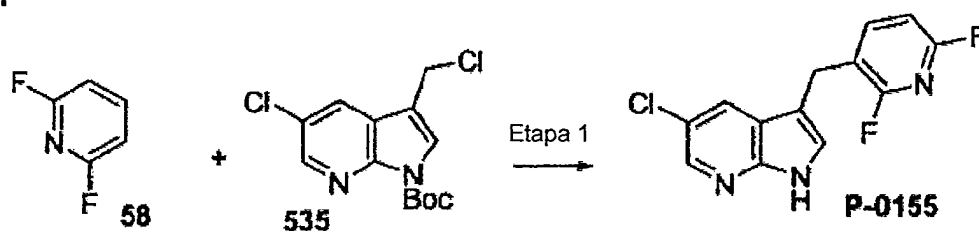
Etapa 3 – Preparo de (4-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoropiridin-2-il]-amina (P-0132):

A (5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)-(4-cloro-benzil)-amina (**537**, 2,76 g, 8,75 mols) em Tetra-hidrofurano (90,0 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio a -78 °C, n-butil-lítio (2,50 M em hexano, 3,64 mL) foi adicionado lentamente. Após 60 minutos, 1,2-bis-(cloro-dimetil-silanil)-etano (0,942 g, 4,38 mols) em Tetra-hidrofurano (8,0 mL) foi adicionado à reação. A mistura de reação foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi esfriada para -78 °C, seguido pela adição de terc-butil-lítio (hexano a 1,70 M, 10,50 mL). A reação foi agitada durante 30 minutos, seguido pela adição de de CuCN.2LiCl a 0,65 M em Tetra-hidrofurano (14,0 mL). A reação foi agitada a -35 °C durante 10 minutos, seguido pela adição de terc-butil éster de ácido 5-cloro-3-clorometil-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (**535**, 1,70 g, 5,64 mols, preparado conforme descrito no Exemplo 10, Esquema 164) em Tetra-hidrofurano (10,0 mL). A reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 1 hora e HCl a 2 N (30 mL) foi adicionado à mistura de reação e, então, agitada durante 30 minutos. A reação foi entornada em amônia aquosa e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado com cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 30% para proporcionar o composto desejado (**P-0132**, 0,75 g, 33,1%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 401,1$.

Exemplo 12: Síntese de 5-cloro-3-(2,6-difluór-piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina P-0155

5-cloro-3-(2,6-difluór-piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina **P-0155** foi sintetizada em 1 etapa, conforme mostrado no Esquema 166.

Esquema 166



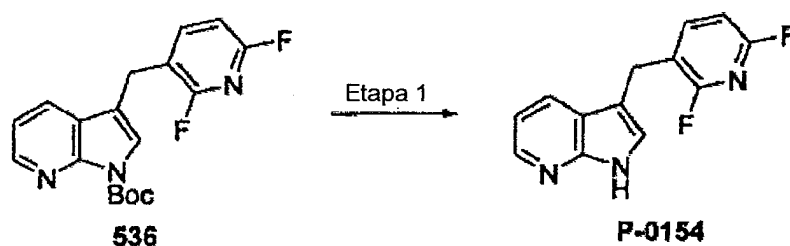
Etapa 1 – Preparo de 5-cloro-3-(2,6-difluor-piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (P-0155):

A 2,6-Difluoropiridina (**58**, 3,40 g, 0,0295 mols) em Tetra-hidrofurano (200,0 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio a -78 °C, n-butil-lítio a 2,50 M em hexano (12,0 mL) foram adicionados lentamente. Após 60 minutos, CuCN.2LiCl (0,75 M em Tetra-hidrofurano, 40,0 mL) foi adicionado à mistura de reação. Após 5 minutos, terc-butil éster de ácido 5-cloro-3-clorometil-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (**535**, 4,20 g, 0,0139 mols, preparado conforme descrito no Exemplo 10, Esquema 164) em Tetra-hidrofurano (20 mL) foi adicionado à reação. A reação foi agitada a -78°C durante a noite e, então, entornada em água e amônia (10 mL) e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 15% para proporcionar um sólido branco (**P-0155**, 300 mg, 7,7%). MS (ESI) $[M-H]^+ = 278,1$.

Exemplo 13: Síntese de 3-(2,6-difluor-piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina P-0154

3-(2,6-difluor-piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina **P-0154** foi sintetizada em 1 etapa, conforme mostrado no Esquema 167.

Esquema 167



Etapa 1 – Preparo de 3-(2,6-difluor-piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (P-0154):

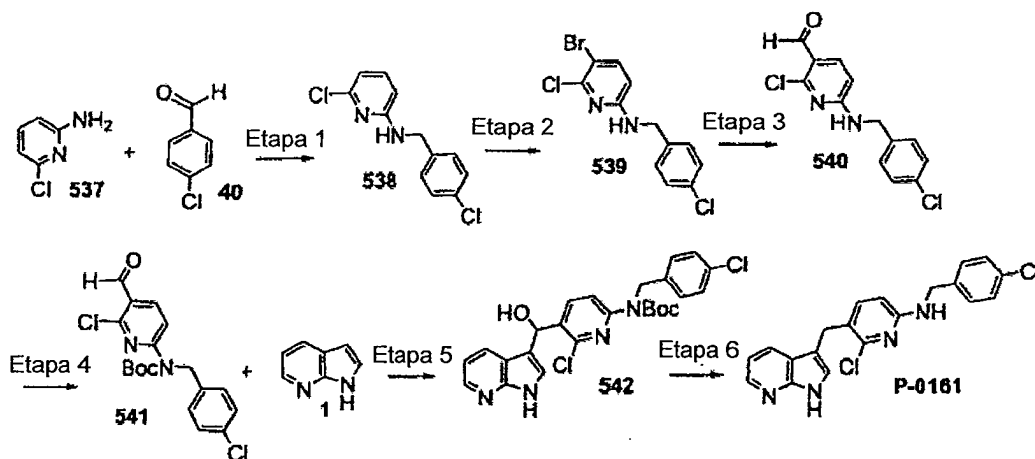
A terc-butil éster de ácido 3-(2,6-difluor-piridin-3-ilmetil)-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (**536**, 0,35 g, 1,0 mmol, preparado conforme descrito no Exemplo 10, Esquema 164, substituindo 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina **532** por 1H-pirrol[2,3-b]piridina na etapa 1) em N-metilpirrolidinona (3,00 mL) foram adicionadas p-clorobenzilamina (0,20 mL, 1,6 mmol) e N,N-

di-isopropiletilamina (0,30 mL, 0,0017 mols). A reação foi agitada a 50°C durante 72 horas. A reação foi entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e o intermediário bruto foi dissolvido em diclorometano (15,0 mL) e ácido trifluoroacético (0,5 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e, então, concentrada, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 35% para proporcionar um sólido branco (**P-0154**, 0,18 g, 72%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 246,2$.

Exemplo 14: Síntese de 5-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metil)-N-(4-clorobenzil)-6-cloropiridin-2-amina P-0161

5-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metil)-N-(4-clorobenzil)-6-cloropiridin-2-amina **P-0161** foi sintetizada em 6 etapas, conforme mostrado no Esquema 168.

Esquema 168



Etapa 1 -Preparo de (4-cloro-benzil)-(6-cloro-piridin-2-il)-amina (538):

A 6-cloro-piridin-2-ilamina (**537**, 5,60 g, 0,0436 mols) em acetoni-trilo (300 mL) foram adicionados 4-clorobenzaldeído (**40**, 6,7 g, 0,048 mols), ácido trifluoroacético (13 mL, 0,17 mols) e trietil-silano (21 mL, 0,13 moles). A reação foi aquecida até refluxo durante 4 horas e, então, concentrada, entornada em água, extraída com acetato de etila e lavada com bicarbonato de sódio e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro,

filtrada e concentrada. O filtrado foi purificado com cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar um sólido branco (**538**, 6,5 g, 59%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 255,1$.

Etapa 2 – Preparo de (5-bromo-6-cloro-piridin-2-il)-(4-cloro-benzil)-amina
5 (**539**):

A (4-cloro-benzil)-(6-cloro-piridin-2-il)-amina (**538**, 4,00 g, 0,0158 mols) em acetonitrilo (66,7 mL, 1,28 mols) sob uma atmosfera de nitrogênio, N-bromo-succinimida (2,81 g, 0,0158 mols) em acetonitrilo (20 mL) foi adicionado lentamente. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante
10 a noite e, então, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, concentrada e cristalizada com acetato de etila em hexano para proporcionar um sólido branco (**539**, 2,60 g, 95,3%).

Etapa 3 – Preparo de 2-cloro-6-(4-cloro-benzilamino)-piridina-3-carbaldeído
15 (**540**):

A (5-bromo-6-cloro-piridin-2-il)-(4-cloro-benzil)-amina (**539**, 2,60 g, 7,83 mmols) em Tetra-hidrofurano (60,0 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio a -78°C , cloreto de isopropil magnésio de (2,00 M em tetra-hidrofurano, 4,20 mL) foi adicionado durante 10 minutos. A reação foi agitada
20 da a -78°C durante 20 minutos e, então, deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 10 minutos. A reação foi esfriada para -78°C . Terc-butil-lítio (1,70 M em hexano, 10,2 mL) foi adicionado à reação durante 10 minutos. Após 40 minutos, N,N-dimetilformamida (1,80 mL, 0,0232 mols) foi adicionada à reação. A reação foi agitada a -78°C durante 40 minutos e, então,
25 deixada aquecer para a temperatura ambiente durante mais 30 minutos. A mistura de reação foi entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, concentrada e purificada através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 35% a 100% para proporcionar
30 um sólido amarelo-claro (**540**, 1,0 g, 45,4%). MS (ESI) $[M-H]^+ = 279,0$.

Etapa 4 – Preparo de terc-butil éster de ácido (4-cloro-benzil)-(6-cloro-5-formil-piridin-2-il)-carbâmico (**541**):

A 2-cloro-6-(4-cloro-benzilamino)-piridina-3-carbaldeído (**540**, 0,40 g, 1,42 mmol) em diclorometano (10,0 mL) foram adicionados 4-dimetilaminopiridina (10,0 mg, 0,082 mmol), dicarbonato de di-terc-butila (0,693 g, 3,17 mmoles) e trietilamina (0,50 mL, 0,0036 mols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e, então, concentrada e purificada através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**541**, 0,45 g, 83,0%).

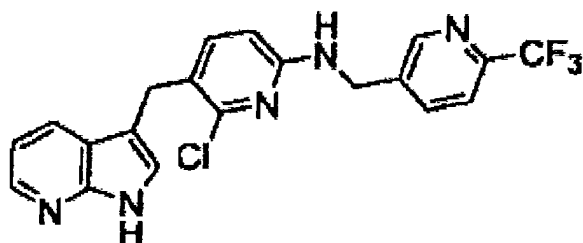
*Etapa 5 – Preparo de terc-butil éster de ácido (4-cloro-benzil)-6-cloro-5-[hidróxi-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-piridin-2-il-carbâmico (**542**):*

A 1H-pirrol[2,3-b]piridina (**1**, 465 mg, 3,93 mmols) em metanol (50 mL) foram adicionados hidróxido de sódio (0,630 g, 0,0157 mols) e terc-butil éster de ácido (4-cloro-benzil)-(6-cloro-5-formil-piridin-2-il)-carbâmico (**541**, 1,5 g, 0,0039 mols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e, então, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, concentrada e purificado com cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**542**, 1,0g, 51%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 499,1$.

*Etapa 6 – Preparo de 5-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metil)-N-(4-clorobenzil)-6-cloropiridin-2-amina (**P-0161**):*

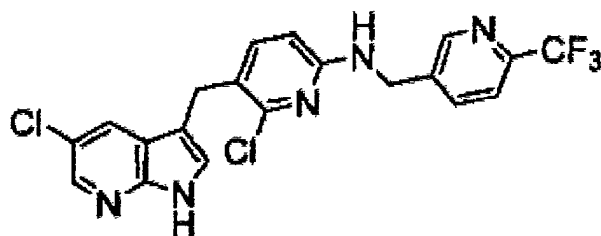
A terc-butil éster de ácido (4-cloro-benzil)-6-cloro-5-[hidróxi-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-piridin-2-il-carbâmico (**542**, 1,00 g, 2,00 mmols) em acetonitrilo (130,0 mL) foram adicionados trietil-silano (11,5 mL, 0,0720 mol) e ácido trifluoroacético (5,5 mL, 0,071 mol). A reação foi aquecida até refluxo durante 2 horas e, então, concentrada, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e lavado com acetato de etila e hexano para proporcionar um sólido amarelo-claro (**P-0161**, 480 mg, 62%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 383,1, 385,1$.

[6-cloro-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina **P-0174**



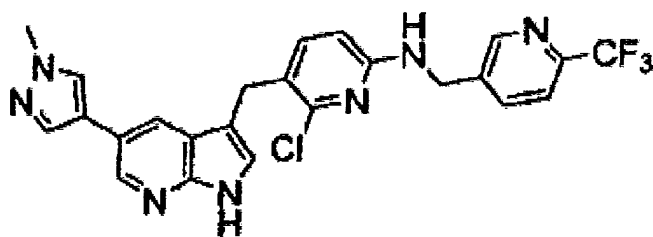
foi preparada seguindo o protocolo do esquema 168, substituindo 4-cloro-benzaldeído **40** por 6-trifluorometil-piridina-3-carbaldeído na etapa 1, MS (ESI) $[M+H]^+ = 418,2$.

- 5 [6-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina **P-0176**



foi preparada seguindo o protocolo do esquema 168, substituindo 4-cloro-benzaldeído **40** por 6-trifluorometil-piridina-3-carbaldeído na etapa 1 e 1H-pirrol[2,3-b]piridina **1** por 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina na etapa 5, MS (ESI) $[M+H]^+ = 452,0$.

- 10 {6-cloro-5-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-piridin-2-il}-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina **P-0179**

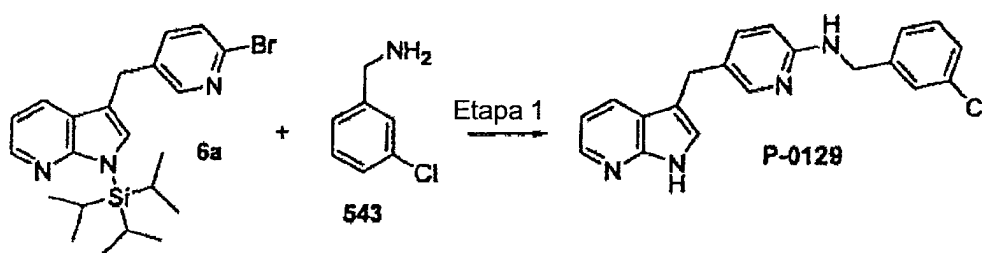


- foi preparada seguindo o protocolo do esquema 168, substituindo 4-cloro-benzaldeído **40** por 6-trifluorometil-piridina-3-carbaldeído na etapa 1 e 1H-pirrol[2,3-b]piridina **1** por 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (preparado conforme descrito no Exemplo 18, Esquema 172) na etapa 5, MS (ESI) $[M+H]^+ = 498,0$.

Exemplo 15: Síntese de (3-cloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-

ilmetil)-piridin-2-il]-amina P-0129

(3-cloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina **P-0129**
foi sintetizada em 1 etapa, conforme mostrado no Esquema 169.

Esquema 169

5 *Etapa 1 – Preparo de (3-cloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0129):*

3-(6-bromo-piridin-3-ilmetil)-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**6a**, 10 mg, 0,023 mmol) foi combinada com 3-clorobenzil amina (**543**, 13 mg, 0,093 mmol) em dioxano (0,3 mL). Tris (dibenzildenoacetona)-dipaládio (0) (3 mg), 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantfos, 3 mg) e *tert*-butóxido de sódio (15 mg) foram adicionados. A mistura foi aquecida a 100 °C durante a noite. Ácido acético (0,1 mL) foi adicionado e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo restante foi dissolvido em DMSO e purificado através de HPLC de fase reversa sobre uma coluna YMC-Pack ODS-A C-18 (DI de 50 mm x 10 mm), eluindo com água e ácido trifluoroacético a 0,1 % e acetonitrilo a 5-40% por ácido trifluoroacético a 0,1% durante 13 minutos em uma taxa de fluxo de 6 mL/minuto para fornecer o composto desejado **P-0129**. MS (ESI) $[M+H]^+ = 349,1$.

Compostos adicionais foram preparados seguindo o protocolo do esquema 169, substituindo 3-clorobenzil amina **543** pela amina apropriada. Os compostos a seguir foram feitos seguindo este procedimento:

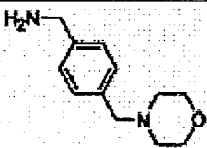
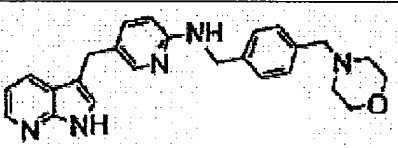
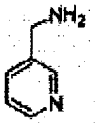
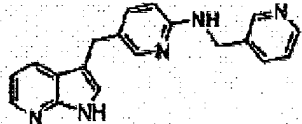
(4-morfolin-4-ilmetilbenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0093**),

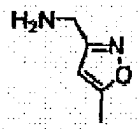
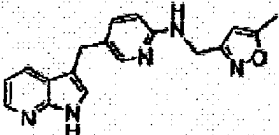
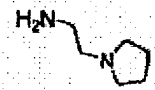
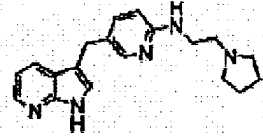
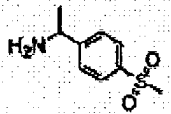
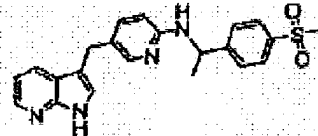
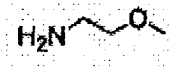
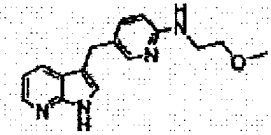
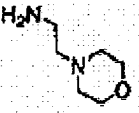
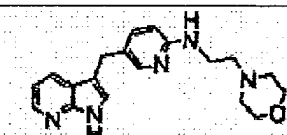
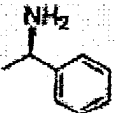
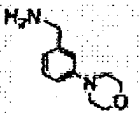
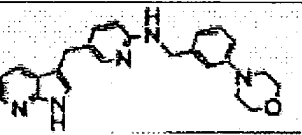
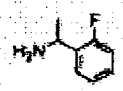
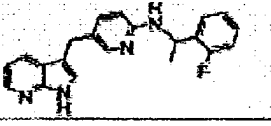
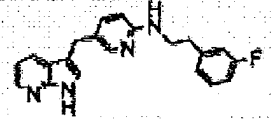
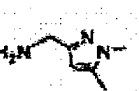
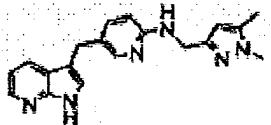
Piridin-3-ilmetil[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0094**),

(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-

- piridin-2-il]-amina (**P-0095**),
 (2-pirrolidin-1-il-etil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0096**),
 [1-(4-Metano-sulfonil-fenil)-etil]-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0097**),
 5 (2-metóxi-etil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0098**),
 (2-morfolin-4-il-etil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0099**),
 10 ((R)-1-fenil-etil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0125**),
 (3-morfolin-4-il-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0126**),
 [1-(2-fluorofenil)-etil]-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0127**),
 15 [2-(3-fluorofenil)-etil]-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0128**),
 (1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0130**) e
 20 (1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0131**).

A tabela a seguir indica a amina (Coluna 2) usada no Esquema 169 para fornecer os compostos (Coluna 3). A Coluna 1 fornece o número do composto e a coluna 4 a massa observada.

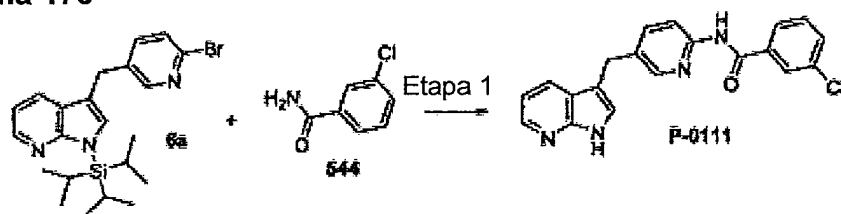
Número do composto	Amina	Composto	MS (ESI) [M+H] ⁺ observada
P-0093			414,3
P-0094			316,3

Número do composto	Amina	Composto	MS (ESI) [M+H] ⁺ observada
P-0095			319,9
P-0096			322,3
P-0097			407,1
P-0098			283,5
P-0099			338,3
P-0125			329,1
P-0126			400,3
P-0127			347,1
P-0128			347,1
P-0130			319,1
P-0131			333,1

Exemplo 16: Síntese de 3-cloro-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-

piridin-2-il]-benzamida P-0111

3-cloro-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida **P-0111** foi sintetizada em 1 etapa, conforme mostrado no Esquema 170.

5 Esquema 170

Etapa 1 – Preparo de 3-cloro-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (**P-0111**):

3-(6-bromo-piridin-3-ilmetil)-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**6a**, 10 mg, 0,023 mmol) foi combinada com 3-cloro-benzamida (**544**, 15 mg, 0,096 mmol) em dioxano (0,4 mL). Tris (dibenzildenoacetona)-dipaládio (0) (**3** mg), 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantfos, 3 mg) e terc-butóxido de sódio (15 mg) foram adicionados. Carbonato de cério (20 mg) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 100 °C durante a noite. Ácido acético (0,1 mL) foi adicionado e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo restante foi dissolvido em DMSO (0,2 mL) e purificado através de HPLC de fase reversa sobre uma coluna YMC-Pack ODS-A C-18 (DI de 50 mm x 10 mm), eluindo com água por ácido trifluoroacético a 0,1 % e acetonitrilo a 5-40% com ácido trifluoroacético a 0,1% durante 13 minutos em uma taxa de fluxo de 6 mL/minuto para fornecer o composto desejado **P-0111**, MS (ESI) $[M+H]^+ = 363,1$.

Compostos adicionais foram preparados seguindo o protocolo do esquema 170, substituindo 3-cloro-benzamida **544** pela amida apropriada. Os compostos a seguir foram feitos seguindo este procedimento:

3,4-dicloro-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (**P-0100**),

2-cloro-4-flúor-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-benzamida (**P-0101**),

[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido

- 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico (**P-0102**),
 [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido
 tiofeno-2-carboxílico (**P-0103**),
 2-metóxi-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 5 isonicotinamida (**P-0104**),
 N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-isonicotinamida
 (**P-0105**),
 [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido
 pirazina-2-carboxílico (**P-0106**),
 10 [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido
 piridina-2-carboxílico (**P-0107**),
 6-metil-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 nicotinamida (**P-0108**),
 4-flúor-3-metil-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 15 benzamida (**P-0109**),
 [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amida de ácido 5-
 metil-pirazina-2-carboxílico (**P-0110**),
 4-flúor-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-3-
 trifluorometil-benzamida (**P-0112**),
 20 N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometóxi-
 benzamida (**P-0113**),
 N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-3-trifluorometil-
 benzamida (**P-0114**),
 3-cloro-4-flúor-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 25 benzamida (**P-0115**),
 3,4-diflúor-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 benzamida (**P-0116**),
 2-cloro-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 benzamida (**P-0117**),
 30 5-flúor-2-metil-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 benzamida (**P-0118**),
 2-flúor-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-

benzamida (**P-0119**),

3-metóxi-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-

benzamida (**P-0120**),

3-flúor-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-

5 benzamida (**P-0121**),

3-metil-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-

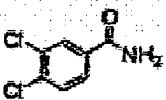
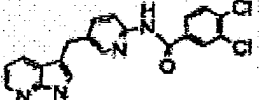
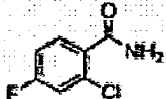
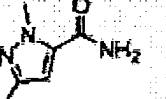
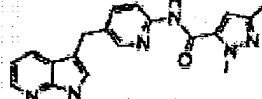
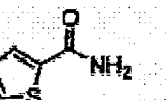
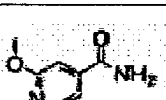
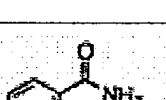
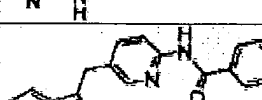
benzamida (**P-0122**) e

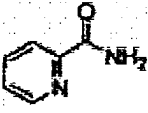
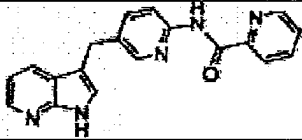
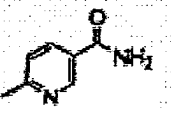
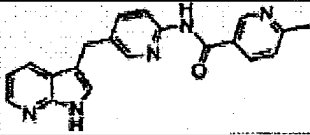
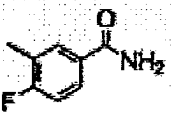
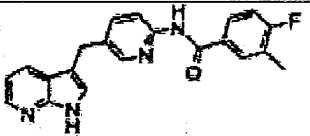
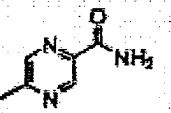
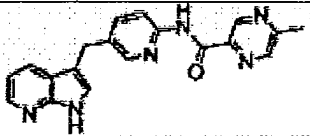
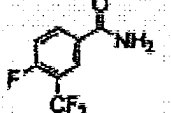
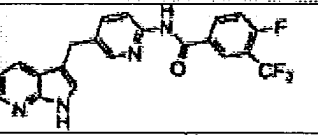
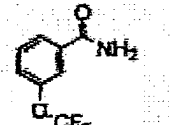
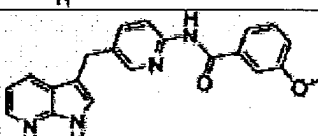
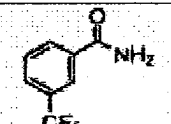
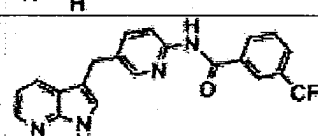
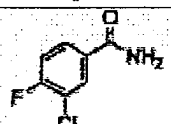
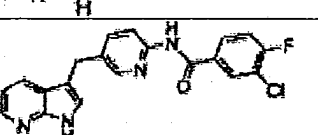
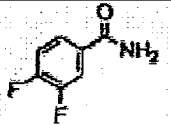
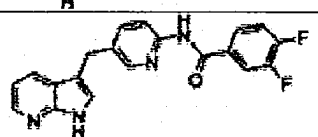
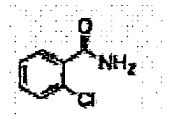
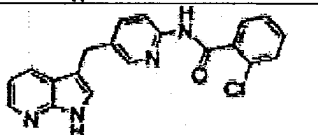
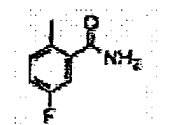
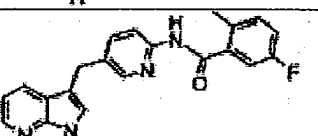
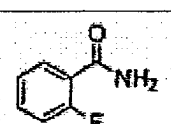
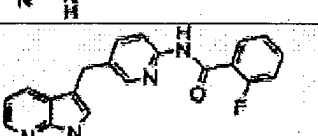
2-cloro-N-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-

isonicotinamida (**P-0123**).

10

A tabela a seguir indica a amida (Coluna 2) usada no Esquema 170 para fornecer os compostos (Coluna 3). Coluna 1 fornece o número do composto e Coluna 4 a massa observada.

Número do composto	Amida	Composto	MS (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0100			397,1
P-0101			381,1
P-0102			347,1
P-0103			335,1
P-0104			360,3
P-0105			329,9
P-0106			331,1

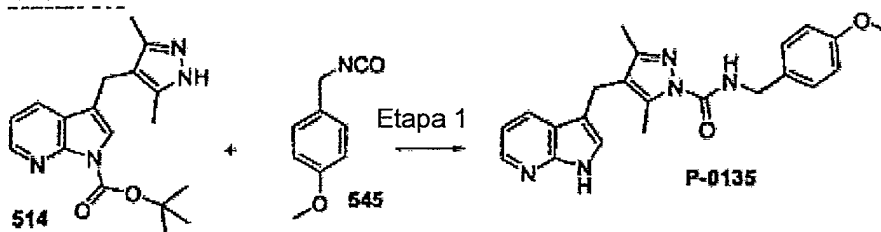
Número do composto	Amida	Composto	MS (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0107			329,9
P-0108			344,3
P-0109			361,1
P-0110			345,1
P-0112			415,1
P-0113			413,1
P-0114			397,1
P-0115			381,1
P-0116			365,1
P-0117			363,1
P-0118			361,1
P-0119			347,1

Número do composto	Amida	Composto	MS (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0120			359,1
P-0121			347,1
P-0122			343,1
P-0123			364,3

Exemplo 17: Síntese de 4-metóxi-benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico P-0135

4-metóxi-benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico **P-0135** foi sintetizada em 1 etapa, conforme mostrado no Esquema 171.

Esquema 171



Etapa 1 – Preparo de 4-metóxi-benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (P-0135):

terc-butil éster de ácido 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (**514**, 10 mg, 0,03 mmol) foi dissolvido em diclorometano (0,5 mL). 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (6 mg, 0,04 mmol) foi adicionado. 1-Isocianatometil-4-metóxi-benzeno (**545**, 6,5 mg, 0,04 mmol) foi adicionado. A reação foi deixada processar em temperatura ambiente durante 30 minutos. Ácido acético (0,2 mL) foi adicionado à reação. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido

em sulfóxido de dimetila (0,2 mL) e purificado através de HPLC de fase reversa sobre uma coluna Fenomenex (DI de 50 mm x 10 mm), eluindo com água com ácido trifluoroacético a 0,1 % e acetonitrilo a 20-100% com ácido trifluoroacético a 0,1% durante 16 minutos em uma taxa de fluxo de 6 mL/minuto para fornecer o composto desejado **P-0135**, MS (ESI) $[M+H]^+ = 390,3$.

Compostos adicionais foram preparados seguindo o protocolo do esquema 171, substituindo 1-isocianatometil-4-metóxi-benzeno **545** pelo isocianato ou brometo apropriado. Os compostos a seguir foram feitos seguindo este procedimento:

- 3-(1-Benzil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-0133**),
- 2-[3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-il]-1-fenil- etanona (**P-0134**),
- 2-cloro-benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0136**),
- 2-fluorobenzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0137**),
- 3-[3,5-dimetil-1-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-0138**),
- 3-[3,5-dimetil-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-0139**),
- 4-cloro-benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0140**),
- [2-(4- etóxi-fenil)- etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0141**),
- 3-metóxi-benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0142**),
- 3-{3,5-dimetil-1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetil]-1H-pirazol-4-ilmetil}-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-0143**),
- 3-[3,5-dimetil-1-(4-metil-2-fenil-tiazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-4-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**P-0144**),

2-metóxi-benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0145**),

[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0146**),

5 [2-(4-fluorofenil)-etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0147**),

[2-(2-fluorofenil)-etil]-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0148**),

10 ((S)-1-fenil-etil)-amida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0149**),

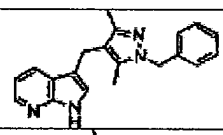
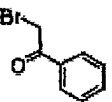
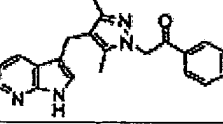
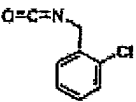
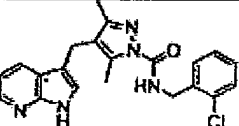
3-fluorobenzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0150**),

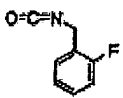
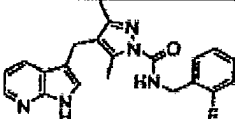
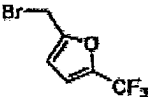
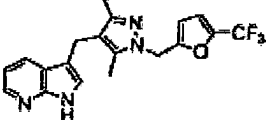
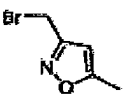
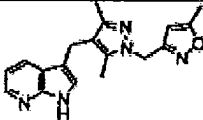
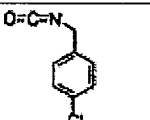
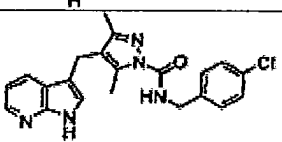
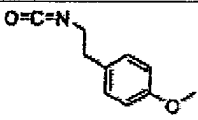
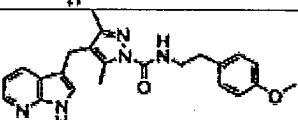
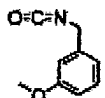
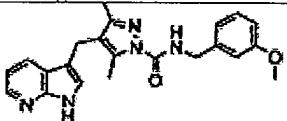
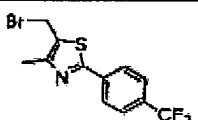
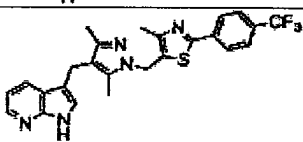
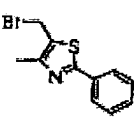
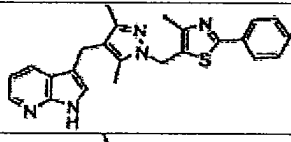
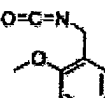
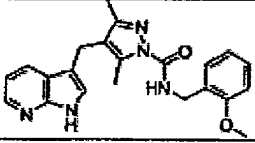
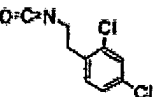
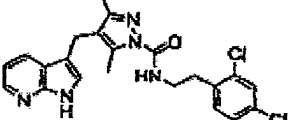
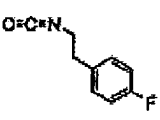
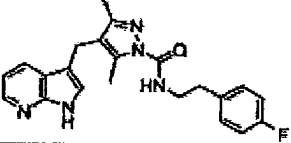
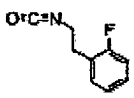
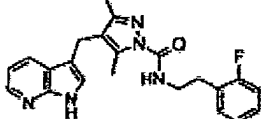
4-fluorobenzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0151**),

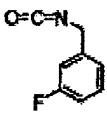
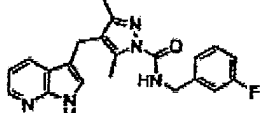
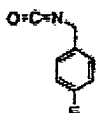
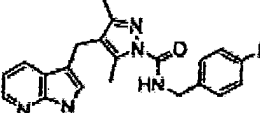
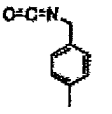
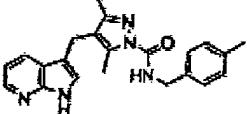
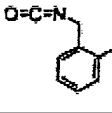
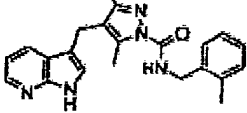
15 4-metil-benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0152**) e

2-metil-benzilamida de ácido 3,5-dimetil-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirazol-1-carboxílico (**P-0153**).

20 A tabela a seguir indica o isocianato ou brometo (Coluna 2) usado no Esquema 171 para fornecer os compostos (Coluna 3). A Coluna 1 fornece o número do composto e a Coluna 4 a massa observada.

Número do composto	Isocianato ou brometo	Composto	MS (ESI) [M+H] ⁺ observada
P-0133			317,1
P-0134			345,1
P-0136			394,3

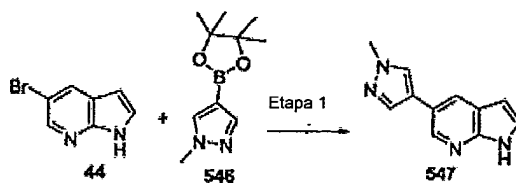
Número do composto	Isocianato ou brometo	Composto	MS (ESI) $[M+H]^+$ observada
P-0137			378,3
P-0138			375,1
P-0139			322,3
P-0140			393,9
P-0141			404,3
P-0142			390,3
P-0143			482,3
P-0144			414,3
P-0145			390,3
P-0146			442,3
P-0147			392,3
P-0148			392,3

Número do composto	Isocianato ou brometo	Composto	MS (ESI) $[M+H]^+$ observada
P-0150			378,3
P-0151			378,3
P-0152			374,3
P-0153			374,3

Exemplo 18: Síntese de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina **547.**

5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina **547** foi sintetizada em 1 etapa a partir de 5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina **44**, conforme mostrado no Esquema 172.

Esquema 172



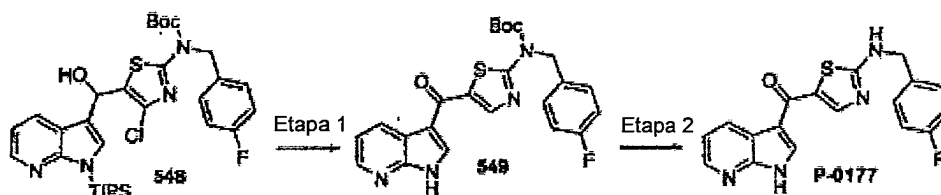
*Etapa 1 – Preparo de 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**547**):*

A 5-bromo-7-azaindol (**44**, 1,04 g, 5,28 mmols) em carbonato de potássio a 1,00 M em água (15,8 mL) e Tetra-hidrofurano (50,0 mL) foram adicionados 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (**546**, 1,65 g, 7,92 mmols), Tetracis (trifenilfosfina)paládio (0) (0,305 mg, 0,26 mmol) e iodeto de tetra-n-butilamônio (0,20 g, 0,53 mmol). A mistura de reação foi agitada a 70 °C durante a noite. A mistura de reação foi entornada em água e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 25% para fornecer a sólido amarelo-claro (**547**, 670 mg, 64,0%). MS (ESI) $[M+H]^+$ = 199,4.

Exemplo 19: Síntese de [2-(4-fluorobenzilamino)-tiazol-5-il]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ila)-metanona P-0177.

[2-(4-fluorobenzilamino)-tiazol-5-il]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-0177** foi sintetizada em 2 etapas, conforme mostrado no Esquema 173.

Esquema 173



Etapa 1 – Preparo de terc-butil éster de ácido (4-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-tiazol-2-il]-carbâmico (**549**):

Uma mistura de terc-butil éster de ácido {4-cloro-5-[hidróxi-(1-triisopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-tiazol-2-il}-piridin-4-ilmetilcarbâmico (**548**, 0,397 g, 0,57 mmol, preparado de acordo com o protocolo do Esquema 159, Exemplo 5, substituindo 4-(aminometil)piridina **516** por 4-fluorobenzilamina na etapa 1, isolado após 3 etapas), trietil-silano (1,0 mL, 6,3 mmols) e ácido trifluoroacético (0,5 mL, 6 mmols) em acetonitrilo (10 mL) foi agitada a 40 °C durante 2 horas. A mistura de reação foi entornada em água gelada, extraída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio e salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com metanol em diclorometano para fornecer o composto desejado como um sólido amarelo (**549**, 0,11 g, 9%). MS (ESI) $[M-H]^+ = 451,10$.

Etapa 2 – Preparo de [2-(4-fluorobenzilamino)-tiazol-5-il]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-0177**):

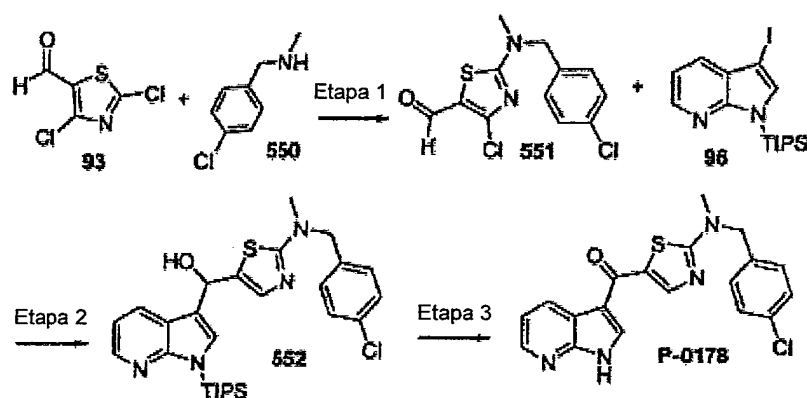
A uma solução de terc-butil éster de ácido (4-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-tiazol-2-il]-carbâmico (**549**, 0,11g, 0,2 mmol) em diclorometano (2 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio (4 M em 1,4-dioxano, 2 mL). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi entornada em solução resfriada de bicarbonato de sódio, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura e

seca sobre sulfato de magnésio. Após remoção dos solventes, o resíduo foi lavado com acetato de etila para fornecer o composto desejado como um sólido amarelo (**P-0177**, 9 mg, 10%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 353,12$.

Exemplo 20: Síntese de {2-[(4-cloro-benzil)-metil-amino]-tiazol-5-il}-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-0178.**

{2-[(4-cloro-benzil)-metil-amino]-tiazol-5-il}-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-0178** foi sintetizada em 3 etapas, conforme mostrado no Esquema 174.

Esquema 174



Etapa 1 – Preparo de 4-cloro-2-[(4-cloro-benzil)-metil-amino]-tiazol-5-carbaldeído (551**):**

A uma solução de (4-cloro-benzil)-metil-amina (**550**, 2 g, 0,01 mol) e N,N-di-isopropiletilamina (4 mL, 0,03 mol) em Tetra-hidrofurano (50 mL) foi adicionado 2,4-dicloro-tiazol-5-carbaldeído (**93**, 3 g, 0,01 mmol) em Tetra-hidrofurano (20 mL) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi entornada em água gelada, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi coletado através de filtração e lavado com hexanos para fornecer o composto desejado como um sólido amarelo-claro (**551**, 3,6 g, 90%).

Etapa 2 – Preparo de {4-cloro-2-[(4-cloro-benzil)-metil-amino]-tiazol-5-il}-(1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (552**):**

A uma solução de 3-iodo-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**96**, 0,82 g, 2,0 mmols) em Tetra-hidrofurano (5 mL) a -20 °C, clo-

reto de isopropil magnésio (2 M em tetra-hidrofurano, 1,1 mL, 2,2 mmols) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi deixada aquecer para 0 °C em 10 minutos. A mistura de reação foi, então, esfriada para -40 °C. À mistura de reação foi adicionada uma solução de 4-cloro-2-[(4-cloro-benzil)-metil-amino]-tiazol-5-carbaldeído (**551**, 0,41 g, 1,4 mmol) em Tetra-hidrofurano (10 mL). A mistura de reação foi deixada aquecer para -10 °C em 30 minutos. A mistura de reação foi entornada em água gelada, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexanos para fornecer o composto desejado como um sólido amarelo (**552**, 0,5 g, 60%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 575,29$.

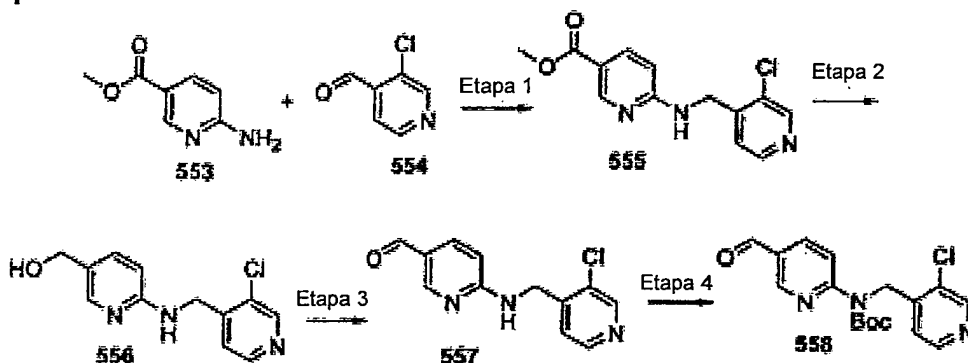
*Etapa 3 – Preparo de {2-[(4-cloro-benzil)-metil-amino]-tiazol-5-il}-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**P-0178**):*

Uma mistura de {4-cloro-2-[(4-cloro-benzil)-metil-amino]-tiazol-5-il}-(1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**552**, 1 g, 2 mmols), trietil-silano (2 mL, 12 mmols) e ácido trifluoroacético (1 mL, 13 mmols) em acetonitrilo (10 mL) foi agitada a 40 °C durante 2 horas. A mistura de reação foi entornada em água gelada, extraída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio e salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com metanol em diclorometano para fornecer o composto desejado como um sólido amarelo (**P-0178**, 0,17 g, 30%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 383,09$.

25 Exemplo 21: Síntese de intermediários de aldeído.

Terc-butil éster de ácido (3-cloro-piridin-4-ilmetil)-(5-formil-piridin-2-il)-carbâmico **558** foi sintetizado em 4 etapas a partir de metil éster de ácido 6-amino-nicotínico **553**, conforme mostrado no Esquema 175.

Esquema 175



Etapa 1 – Síntese de metil éster de ácido 6-[(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotínico (555):

A metil éster de ácido 6-amino-nicotínico (**553**, 2,15 g, 0,014 mol) em acetonitrilo (60,0 mL) foram adicionados 3-cloro-piridina-4-carbaldeído (**554**, 2,00 g, 0,014 mol), trietil-silano (11,00 mL, 0,069 mol) e ácido trifluoroacético (5,00 mL, 0,065 mol). A reação foi agitada a 80 °C durante a noite. A reação foi concentrada, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**555**, 1,5 g, 38,2%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 278,9$.

Etapa 2 – Síntese de 6-[(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-piridin-3-il-metanol (556):

A metil éster de ácido 6-[(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-nicotínico (**555**, 1,00 g, 3,60 mmols) em Tetra-hidrofurano (120 mL) foi adicionada uma solução de tetra-hidroaluminato de lítio (1,00 M em Tetra-hidrofurano, 5,00 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, seguido pela adição de caboidrato de sulfato de sódio. Após 1 hora, a mistura de reação foi filtrada, concentrada e purificada com cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com metanol em diclorometano a 2% a 20% para proporcionar o composto desejado como um sólido branco (**556**, 0,5 g, 56%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 250,1$.

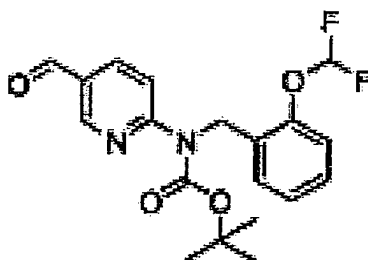
Etapa 3 – Síntese de 6-[(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-piridina-3-carbaldeído (557):

A 6-[(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-piridina-3-il-metanol (**556**, 0,50 g, 2,00 mmols) em Tetra-hidrofurano (20,0 mL) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (1,02 g, 2,40 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos e, então, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado para proporcionar o composto bruto (**557**, 0,45 g, 91%), que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Etapa 4 – Síntese de terc-butil éster de ácido (3-cloro-piridin-4-ilmetil)-(5-formil-piridin-2-il)-carbâmico (558):

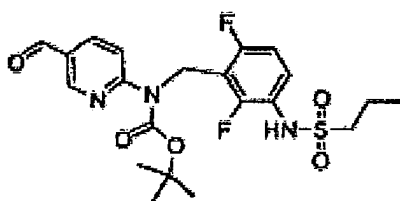
A 6-[(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amino]-piridina-3-carbaldeído (**557**, 0,45 g, 1,80 mmol) em diclorometano (20,0 mL) foram adicionados dicarbonato de di-terc-butila (0,65 g, 3,00mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,012 g, 0,010 mmol) e trietilamina (0,28 mL, 2,00 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e, então, concentrada e purificada com cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**558**, 250 mg, 40,0%).

terc-butil éster de ácido (2-difluorometóxi-benzil)-(5-formil-piridin-2-il)-carbâmico **559**



foi preparado seguindo o protocolo do esquema 175, substituindo 3-cloropiridina-4-carbaldeído **554** por 2-difluorometóxi-benzaldeído na etapa 1.

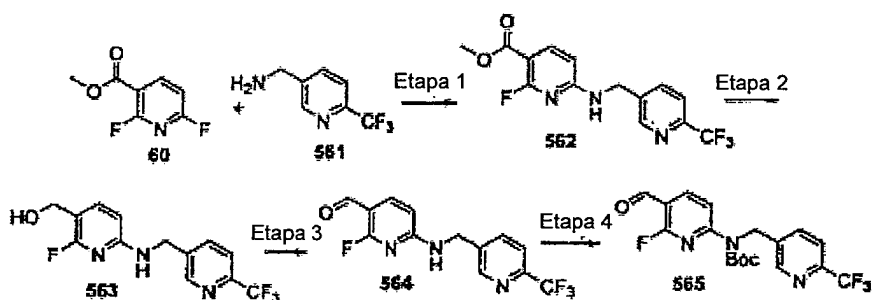
Terc-butil éster de ácido [2,6-difluor-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzil]-(5-formil-piridin-2-il)-carbâmico **560**



foi preparado seguindo o protocolo do esquema 175, substituindo 3-cloropiridina-4-carbaldeído **554** por (2,4-difluor-3-formil-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfônico na etapa 1. MS (ESI) $[M+H]^+ = 470,3$.

Terc-butil éster de ácido (6-flúor-5-formil-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbâmico **565** foi sintetizado em 4 etapas a partir de metil éster de ácido 2,6-difluor-nicotínico **60**, conforme mostrado no Esquema 176.

Esquema 176



Etapa 1 – Síntese de metil éster de ácido 2-flúor-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-nicotínico (562):

A metil éster de ácido 2,6-difluor-nicotínico (**60**, 1,82 g, 0,0105 moles) em N,N-dimetilformamida (20,0 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, C-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-metilamina (**561**, 1,00 g, 5,68 mmols) foi adicionada. A reação foi agitada a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, então, deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 35% a 100% para proporcionar um sólido branco (**562**, 1,40 g, 74,9). MS (ESI) $[M+H]^+ = 330,1$.

Etapa 2 – Síntese de 2-flúor-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il-metanol (563):

A metil éster de ácido 2-flúor-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-nicotínico (**562**, 1,40 g, 4,25 mmols) em Tetra-hidrofurano (100,0 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente, uma solução de tetra-hidroaluminato de lítio (1,00 M em Tetra-hidrofurano, 10,0 mL) foi adicionado lentamente. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, seguido pela adição de uma quantidade apropriada de carboidrato de sulfato de sódio. Após 1 hora, a mistura de reação foi filtrada e concentrada para proporcionar o composto bruto (**563**, 1,2 g, 93,7%), o qual foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

10 *Etapa 3 – Síntese de 2-flúor-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridina-3-carbaldeído (**564**):*

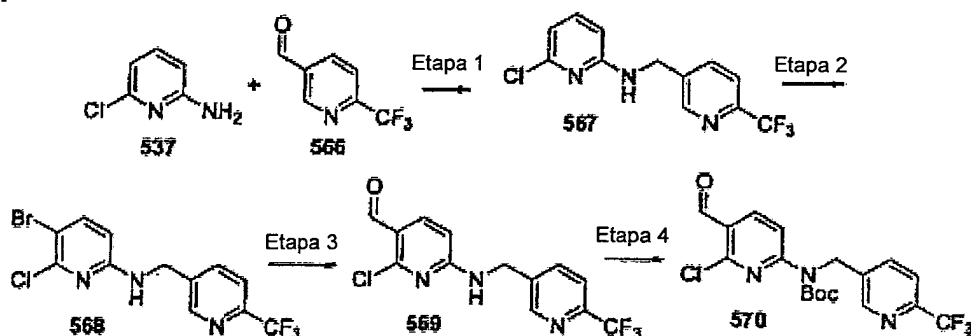
A 2-flúor-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetanol (**563**, 1,20 g, 3,98 mmols) em diclorometano (40,0 mL) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (1,86 g, 4,38 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos e, então, entornada em tiosulfato de sódio aquoso e carbonato de potássio e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**564**, 0,28 g, 23,5%).

20 *Etapa 4 – Síntese de terc-butil éster de ácido (6-flúor-5-formil-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbâmico (**565**):*

A 2-flúor-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridina-3-carbaldeído (**564**, 0,28 g, 0,94 mmol) em Tetra-hidrofurano (10,0 mL) foram adicionados dicarbonato de di-terc-butila (0,245 g, 1,12 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,050 g, 0,41 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e, então, concentrada e purificada com cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**565**, 0,22 g, 59%).

30 Terc-butil éster de ácido (6-cloro-5-formil-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbâmico **570** foi sintetizada em 4 etapas a partir de 6-cloro-piridin-2-ilamina **537**, conforme mostrado no Esquema 177.

Esquema 177



Etapa 1 – Síntese de (6-cloro-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (567):

A 6-cloro-piridin-2-ilamina (**537**, 0,760 g, 5,91 mmols) em acetoneitrilo (30,0 mL), 6-trifluorometil-piridina-3-carbaldeído (**566**, 1,06 g, 6,05 mmols), ácido trifluoroacético (3,00 mL, 0,0389 mol) e trietil-silano (6,00 mL, 0,0376 mol) foram adicionados. A reação foi aquecida até refluxo durante 4 horas. A reação foi concentrada, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada e purificado com cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar um sólido branco (**567**, 1,60 g, 94,1%).

Etapa 2 – Síntese de (5-bromo-6-cloro-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (568):

A (6-cloro-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**567**, 4,50 g, 0,0156 mol) em acetoneitrilo (120,0 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, N-bromo-succinimida (3,03 g, 0,0170 mol) em acetoneitrilo (50 mL) foi adicionado lentamente. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e, então, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, concentrada e purificada com cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 25% a 100% para proporcionar um sólido branco (**568**, 6,20 g, 80,2%).

Etapa 3 – Síntese de 2-cloro-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridina-3-carbaldeído (569):

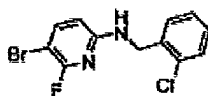
A (5-bromo-6-cloro-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-

amina (**568**, 4,60 g, 0,0125 mol) em Tetra-hidrofurano (60,0 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio a -78 °C, cloreto de isopropil magnésio (2,00 M em tetra-hidrofurano, 6,44 mL) foi adicionado durante 10 minutos. A reação foi agitada a -78 °C durante 20 minutos e, então, deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 10 minutos. A reação foi esfriada para -78 °C, seguida pela adição de terc-butil-lítio (1,70 M em hexano, 15,3 mL) durante 10 minutos. Após 40 minutos, N,N-dimetilformamida (1,23 mL, 0,0158 mol) foi adicionada e a reação foi agitada a -78 °C durante 40 minutos e, então, deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, concentrada e purificada através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 35% a 100% para proporcionar um sólido amarelo-claro (**569**, 2,84 g, 71,7%).

15 *Etapas 4 – Síntese de terc-butil éster de ácido (6-cloro-5-formil-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbâmico (**570**)*

A uma solução de 2-cloro-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridina-3-carbaldeído (**569**, 0,545 g, 1,73 mmol) em Tetra-hidrofurano (10 mL), N,N-di-isopropiletilamina (0,60 mL, 3,40 mmols), 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0,10 mmol) e uma solução de dicarbonato de di-terc-butila (0,41 g, 0,0019 mol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e, então, concentrada, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, concentrada e purificada através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**570**, 0,60 g, 83,6%).

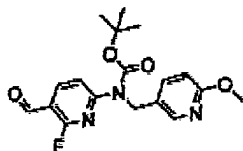
(5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)-(2-cloro-benzil)-amina **571**



foi preparado seguindo protocolo das Etapas 1 e 2 do Esquema 177, substituindo 6-cloro-piridin-2-ilamina **537** e 6-trifluorometil-piridina-3-carbaldeído

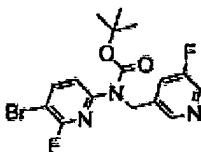
566 por 6-fluoropiridin-2-ilamina e 2-cloro-benzaldeído, respectivamente na etapa 1.

Terc-butil éster de ácido (6-flúor-5-formil-piridin-2-il)-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-carbâmico **572**



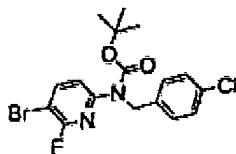
- 5 foi preparado seguindo o protocolo do esquema 177, substituindo 6-cloropiridin-2-ilamina **537** e 6-trifluorometil-piridina-3-carbaldeído **566** por 6-fluoropiridin-2-ilamina e 6-metóxi-piridina-3-carbaldeído, respectivamente na etapa 1.

Terc-butil éster de ácido (5-bromo-6-flúor-piridin-2-il)-(5-flúor-piridin-3-ilmetil)-carbâmico **631**



- foi preparado seguindo o protocolo do esquema 177, substituindo 6-cloropiridin-2-ilamina **537** e 6-trifluorometil-piridina-3-carbaldeído **566** por 6-flúor-piridin-2-ilamina e 5-flúor-piridina-3-carbaldeído, respectivamente na etapa 1, sem a Etapa 3 (isto é, o produto da Etapa 2 é reagido de acordo com a Etapa 4).

Terc-butil éster de ácido (5-bromo-6-flúor-piridin-2-il)-(4-clorobenzil)-carbâmico **637**



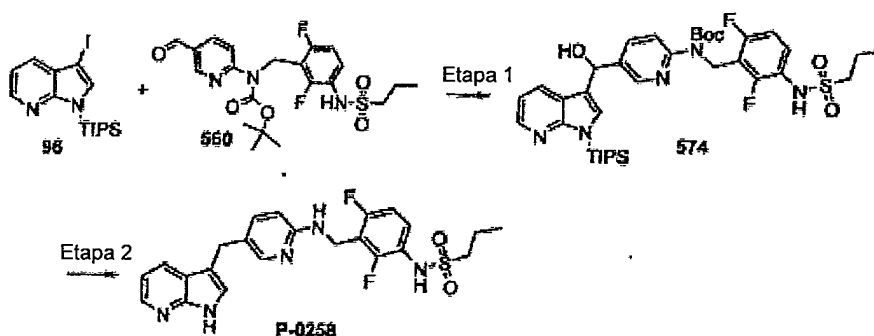
- foi preparado seguindo o protocolo do esquema 177, substituindo 6-cloropiridin-2-ilamina **537** e 6-trifluorometil-piridina-3-carbaldeído **566** por 6-fluoropiridin-2-ilamina e 6-metóxi-piridina-3-carbaldeído, respectivamente na etapa 1, sem a Etapa 3 (isto é, o produto da Etapa 2 é reagido de acordo com a Etapa 4).

Exemplo 22: Síntese de (2,4-diflúor-3-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-

ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfônico P-0258

(2,4-difluór-3-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfônico **P-0258** foi sintetizada em 2 etapas a partir de 3-Iodo-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina **96**, conforme mostrado no Esquema 178.

Esquema 178



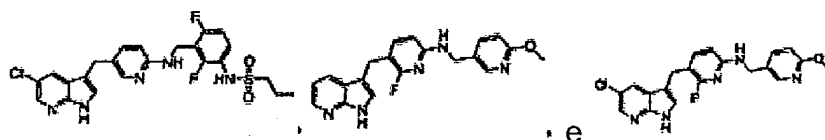
Etapa 1 – Síntese de terc-butil éster de ácido [2,6-difluór-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzil]-5-[hidróxi-(1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-piridin-2-il-carbâmico (574):

A uma solução de 3-Iodo-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**96**, 0,644 g, 1,61 mmol) em Tetra-hidrofurano (10,0 mL) a -40 °C sob nitrogênio, cloreto de isopropil magnésio (2,0 M em tetra-hidrofurano, 0,80 mL) foi adicionado lentamente. A reação foi deixada aquecer para 15°C durante 100 minutos e, então, esfriada para -40°C, seguido pela adição de terc-butil éster de ácido [2,6-difluór-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzil]-5-formil-piridin-2-il)-carbâmico (**560**, 0,100 g, 0,21 mmol, preparado conforme descrito no Exemplo 21, Esquema 175) em Tetra-hidrofurano (2,0 mL). A reação foi deixada aquecer para 5 °C durante 2 horas e, então, entornada em cloreto de amônio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar um sólido amarelo (**574**, 75 mg, 47%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 744,7$.

Etapa 2 – Síntese de (2,4-difluór-3-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfônico (P-0258):

A terc-butil éster de ácido [2,6-difluór-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzil]-5-[hidróxi-(1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metil]-piridin-2-il-carbâmico (**574**, 75,0 mg, 0,10 mmol) em acetonitrilo (10,0 mL) foram adicionados trietil-silano (0,40 mL, 2,5 mmols) e ácido trifluoroacético (0,20 mL, 2,6 mmols). A reação foi agitada a 80 °C durante 4 horas. A reação foi entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com metanol em diclorometano a 2% a 15% para proporcionar um sólido esbranquiçado (**P-0258**, 29,3 mg, 61,6%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 472,4$.

(3-[[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil]-2,4-difluór-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfônico (**P-0259**),
[6-fluór-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0378**) e
[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoropiridin-2-il]-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0379**),



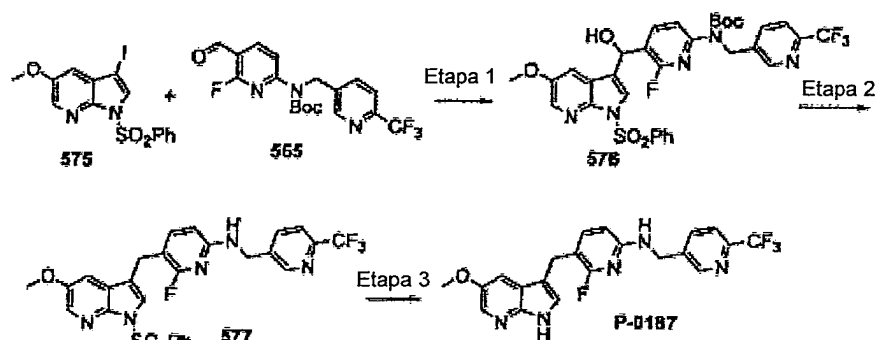
respectivamente, foram preparados seguindo o protocolo do esquema 178. **P-0259** foi preparada substituindo 3-iodo-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina **96** por 5-cloro-3-iodo-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina na etapa 1 (MS $[M+H]^+ = 506,1$). **P-0378** foi preparado substituindo terc-butil éster de ácido [2,6-difluór-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzil]-(5-formil-piridin-2-il)-carbâmico **560** por terc-butil éster de ácido (6-fluór-5-formil-piridin-2-il)-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-carbâmico **572** (preparado conforme descrito no Exemplo 21, Esquema 177) na etapa 1 (MS $[M+H]^+ = 364,1$). **P-0379** foi preparado substituindo a azaindol **96** por 5-cloro-3-iodo-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina e aldeído **560** por aldeído **572** na etapa 1 (MS $[M+H]^+ = 400,0$).

Exemplo 23: Síntese de [6-fluór-5-(5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-

piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina P-0187

[6-flúor-5-(5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina **P-0187** foi sintetizada em 3 etapas a partir de 1-benzenossulfonil-3-iodo-5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina **575**, conforme mostrado no Esquema 179.

Esquema 179



*Etapa 1 - Síntese de terc-butil éster de ácido 5-[(1-benzenossulfonil-5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-hidróxi-metil]-6-fluoropiridin-2-il-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbâmico (**576**):*

10 A 1-benzenossulfonil-3-iodo-5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**575**, 0,326 g, 0,000788 mol) em Tetra-hidrofurano (3,00 mL) a -45 °C sob nitrogênio, cloreto de isopropil magnésio (tetra-hidrofurano a 2,0 M, 0,380 mL) foi adicionado lentamente. A reação foi deixada aquecer para -25 °C em 30 minutos e, então, esfriada para -45 °C, seguido pela adição de terc-butil

15 éster de ácido (6-flúor-5-formil-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbâmico (**565**, 80,0 mg, 0,20 mmol, preparado conforme descrito no Exemplo 21, Esquema 176) em Tetra-hidrofurano (1,0 mL). A reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi entornada em cloreto de amônio aquoso e extraída com acetato de etila. A

20 camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**576**, 0,080 g, 60%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 688,1$.

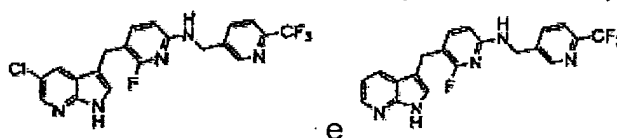
25 *Etapa 2 – Síntese de [5-(1-Benzenossulfonil-5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoropiridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**577**):*

A terc-butil éster de ácido 5-[(1-benzenossulfonil-5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-hidróxi-metil]-6-fluoropiridin-2-il-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-carbâmico (**576**, 0,100 g, 0,15 mmol) em acetonitrilo (12,6 mL) foram adicionados trietil-silano (0,34 mL, 2,10 mmols) e ácido trifluoroacético (0,17 mL, 2,20 mmols). A reação foi aquecida para 80 °C durante 2 horas. A reação foi entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado para proporcionar o composto bruto (**577**, 90 mg, 100%), o qual foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

10 **Etapa 3 – Síntese de [6-flúor-5-(5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (P-0187):**

A [5-(1-benzenossulfonil-5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-fluoropiridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**577**, 0,08 g, 0,13 mmol) em Tetra-hidrofurano (10,0 mL) foi adicionado fluoreto de tetrabutylamônio, tri-hidrato (0,110 g, 0,35 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e, então, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar um sólido esbranquiçado (**P-0187**, 8,1 mg, 10%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 431,9$.

[6-flúor-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina **P-0186** e [6-flúor-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina **P-0188**

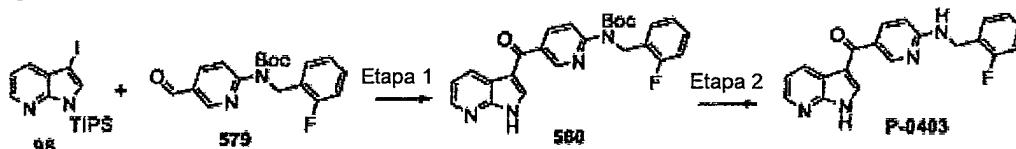


25 respectivamente, foram preparados seguindo o protocolo do esquema 179, substituindo 1-benzenossulfonil-3-iodo-5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina **575** por 1-benzenossulfonil-3-iodo-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina ou 1-Benzenossulfonil-3-iodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina, respectivamente, na etapa 1, MS (ESI) $[M+H]^+ = 435,7$ e $401,6$, respectivamente.

30 **Exemplo 24: Síntese de [6-(2-fluorobenzilamino)-piridin-3-il]-(1H-**

pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona P-0403

[6-(2-fluorobenzilamino)-piridin-3-il]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-0403** foi sintetizada em 2 etapas a partir de 3-Iodo-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina **96**, conforme mostrado no Esquema 180.

Esquema 180

Etapa 1 – terc-butil éster de ácido (2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-piridin-2-il]-carbâmico (580):

A 3-iodo-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**96**, 0,550 g, 1,37 mmol) em tetra-hidrofurano (15,0 mL) a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob nitrogênio, cloreto de isopropil magnésio (2,0 M em tetra-hidrofurano, 0,65 mL) foi adicionado lentamente. A reação foi deixada aquecer para $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 70 minutos e, então, resfriada para $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido pela adição de terc-butil éster de ácido (2-flúor-benzil)-(5-formil-piridin-2-il)-carbâmico (**579**, preparado de acordo com o protocolo do Exemplo 1, Esquema 19, Etapas 1 a 3, substituindo 4-clorobenzaldeído **40** por 2-fluorobenzaldeído na etapa 1) em tetra-hidrofurano (4,0 mL). A reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 1 hora e, então, entornada em cloreto de amônio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**580**, 0,14 g, 26%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 447,0$.

Etapa 2 -Síntese de [6-(2-fluorobenzilamino)-piridin-3-il]-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (P-0403):

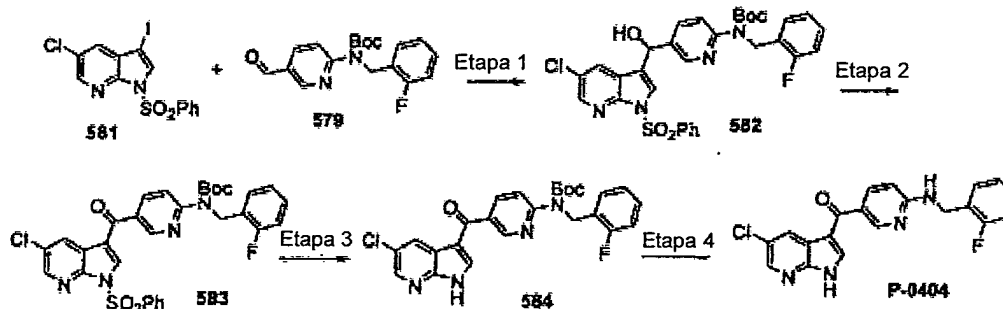
A terc-butil éster de ácido (2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-piridin-2-il]-carbâmico (**580**, 0,080 g, 0,18 mmol) em diclorometano (3,0 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (1,0 mL, 0,013 mol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e, então,

concentrada, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com metanol em diclorometano a 2% a 15% para proporcionar o composto desejado (**P-0403**, 15,0 mg, 23,0%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 347,5$.

Exemplo 25: Síntese de (5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[6-(2-fluorobenzilamino)-piridin-3-il]-metanona **P-0404**

(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[6-(2-fluorobenzilamino)-piridin-3-il]-metanona **P-0404** foi sintetizada em 4 etapas a partir de 1-benzenossulfonil-5-cloro-3-iodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina **581**, conforme mostrado no Esquema 181.

Esquema 181



*Etapa 1 – Síntese de terc-butil éster de ácido 5-[(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-hidróxi-metil]-piridin-2-il-(2-flúor-benzil)-carbâmico (**582**)*

A uma solução de 1-benzenossulfonil-5-cloro-3-iodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**581**, 0,420 g, 1,00 mmol) em tetra-hidrofurano (15,0 mL) a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob nitrogênio, cloreto de isopropil magnésio (2,0 M em tetra-hidrofurano, 0,49 mL) foi adicionado lentamente. A reação foi deixada aquecer para $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 70 minutos e, então, esfriada para $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido pela adição de terc-butil éster de ácido (2-flúor-benzil)-(5-formil-piridin-2-il)-carbâmico **579** em tetra-hidrofurano (6,0 mL). A reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente durante 1 hora e, então, entornada em cloreto de amônio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com a-

cetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**582**, 0,25 g, 41%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 623,1$.

Etapa 2 – Síntese de terc-butil éster de ácido [5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-piridin-2-il]-(2-flúor-benzil)-carbâmico

5 (**583**):

A terc-butil éster de ácido 5-[(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-hidróxi-metil]-piridin-2-il-(2-flúor-benzil)-carbâmico (**582**, 0,25 g, 0,40 mmol) em diclorometano (5,0 mL) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (0,20 g, 0,48 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos e, então, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**583**, 0,060 g., 24%).

*Etapa 3 – Síntese de terc-butil éster de ácido [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-piridin-2-il]-(2-flúor-benzil)-carbâmico (**584**):*

A terc-butil éster de ácido [5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-piridin-2-il]-(2-flúor-benzil)-carbâmico (**583**, 60,0 mg, 0,097 mmol) em tetra-hidrofurano (1,0 mL) foi adicionado carbonato de potássio aquoso (1,0 M, 1,0 mL). A reação foi irradiada por um microondas sob 300 watts, 100°C durante 10 minutos e, então, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado para proporcionar o composto bruto (**584**, 0,040 g, 64%), o qual foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

*Etapa 4 – Síntese de (5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[6-(2-fluorobenzilamino)-piridin-3-il]-metanona (**P-0404**):*

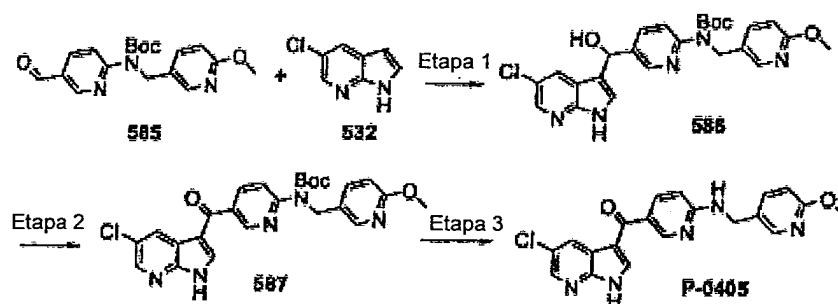
A terc-butil éster de ácido [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-piridin-2-il]-(2-flúor-benzil)-carbâmico (**584**, 0,030 g, 0,062 mmol) em diclorometano (1,0 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (1,0 mL, 0,013 moles). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite

e, então, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com metanol em diclorometano a 2% a 15% para proporcionar o composto desejado (**P-0404**, 2,8 mg, 12%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 381,0$.

Exemplo 26: Síntese de (5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-[(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il-metanona **P-0405**

(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-[(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il-metanona **P-0405** foi sintetizada em 3 etapas a partir de 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina **532**, conforme mostrado no Esquema 182.

Esquema 182



*Etapa 1 – Síntese de terc-butil éster de ácido 5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-hidróxi-metil]-piridin-2-il-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-carbâmico (**586**):*

A 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**532**, 0,092 g, 0,60 mmol) em metanol (15,0 mL) foram adicionados terc-butil éster de ácido (5-formil-piridin-2-il)-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-carbâmico (**585**, 0,240 g, 0,70 mmol, preparado de acordo com o protocolo do Exemplo 1, Esquema 19, Etapas 1-3, substituindo 4-clorobenzaldeído **40** por 6-metóxi-piridina-3-carbaldeído na etapa 1) e hidróxido de potássio (1,2 g, 0,021 mol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e, então, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**586**, 0,110 g, 37%).

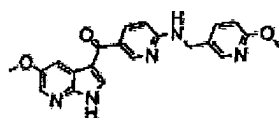
Etapa 2 – Síntese de terc-butil éster de ácido [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-piridin-2-il]-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-carbâmico (587):

A terc-butil éster de ácido 5-[(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-hidróxi-metil]-piridin-2-il-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-carbâmico (**586**, 0,060 g, 0,12 mmol) em diclorometano (10,0 mL) foi adicionado periodinano de Dess-Martin (0,062 g, 0,15 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. A reação foi concentrada e purificada com a cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**587**, 0,020 g, 33%).

Etapa 3 – Síntese de (5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-[(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il-metanona (P-0405):

A terc-butil éster de ácido [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonil)-piridin-2-il]-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-carbâmico (**587**, 0,020 g, 0,040 mmol) em diclorometano (2,0 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,30 mL, 0,0039 mol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e, então, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**P-0405**, 5,5 mg, 34%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 394,3$.

{6-[(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-il}-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanona **P-0406**



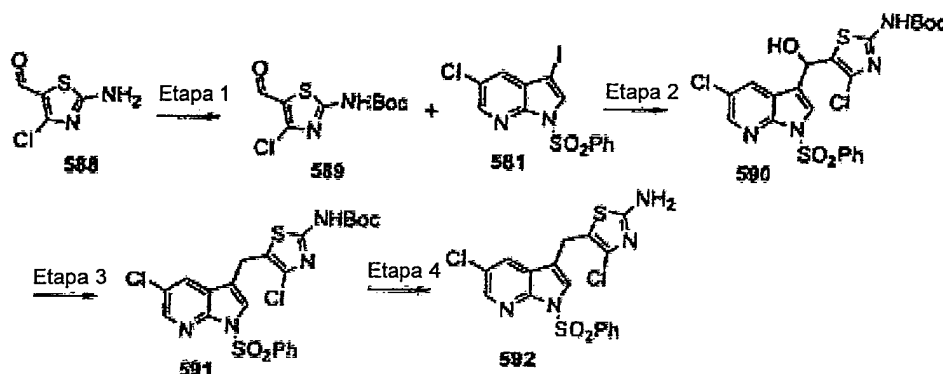
foi preparada seguindo o protocolo do esquema 182, substituindo 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina **532** por 5-metóxi-1H-pirrol[2,3-b]piridina na etapa 1, MS (ESI) $[M+H]^+ = 390,1$.

Exemplo 27: Síntese do intermediário 5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-ilamina 592

5-(1-Benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-

cloro-tiazol-2-ilamina **592** foi sintetizada em 4 etapas a partir de 2-amino-4-cloro-tiazol-5-carbaldeído **588**, conforme mostrado no Esquema 183.

Esquema 183



5 Etapa 1 – Síntese de terc-butil éster ácido (4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-carbâmico (**589**):

A 2-amino-4-cloro-tiazol-5-carbaldeído (**588**, 5,00 g, 0,0308 moles) em tetra-hidrofurano (122 mL) foram adicionados dicarbonato de di-terc-butila (7,38 g, 0,0338 mol) e 4-dimetilaminopiridina (0,35 g, 0,0029 mol). A reação foi agitada a 58 °C durante 2 horas e, então, concentrada e purificada com cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 80% para proporcionar um sólido amarelo (**589**, 7,0 g, 87%).

15 Etapa 2 – Síntese de terc-butil éster de ácido 5-[(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-hidróxi-metil]-4-cloro-tiazol-2-il-carbâmico (**590**):

A uma solução de 1-benzenossulfonil-5-cloro-3-iodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**581**, 4,40 g, 10,5 mmols) em tetra-hidrofurano (30,0 mL) a -45 °C sob nitrogênio, uma solução de cloreto de isopropil magnésio (2,0 M em tetra-hidrofurano, 5,4 mL) foi adicionada lentamente durante 10 minutos. A reação foi deixada aquecer para -25 °C durante 30 minutos. A reação foi esfriada para -65 °C, seguido pela adição de terc-butil éster de ácido (4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-carbâmico desprotonado gelado **589**, o qual foi preparado *in situ* através da adição de cloreto de isopropil magnésio (2,0 M em tetra-hidrofurano, 5,0 mL) a terc-butil éster de ácido (4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-carbâmico (**589**, 2,51 g, 9,55 mmols) em tetra-hidrofurano (23,0 mL) a -78 °C sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi deixada aquecer para a

temperatura ambiente em 2 horas e, então, entornada em cloreto de amônio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 25% a 100% para proporcionar o composto desejado (**590**, 3,70 g, 60,3%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 554,2$.

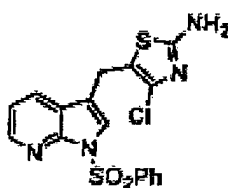
*Etapa 3 – Síntese de terc-butil éster de ácido [5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-il]-carbâmico (**591**):*

A terc-butil éster de ácido 5-[(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-hidróxi-metil]-4-cloro-tiazol-2-il-carbâmico (**590**, 0,200 g, 0,32 mmol) em diclorometano (15,0 mL) foram adicionados trietil-silano (0,600 mL, 376 mmols) e ácido trifluoroacético (0,300 mL, 3,89 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e, então, concentrada, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 25% a 100% para proporcionar o composto desejado (**591**, 0,155 g, 88,7%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 538,9$.

*Etapa 4 – Síntese de 5-(1-Benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-ilamina (**592**):*

A terc-butil éster de ácido [5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-il]-carbâmico (**591**, 4,30 g, 7,97 mmols) em diclorometano (70,0 mL) foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogênio (4,00 M em 1,4-dioxano, 42,0 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias e, então, concentrada e titulada com etil éter e acetato de etila para proporcionar o composto desejado (**592**, 2,60 g, 74,2%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 439,0$.

5-(1-Benzenossulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-ilamina

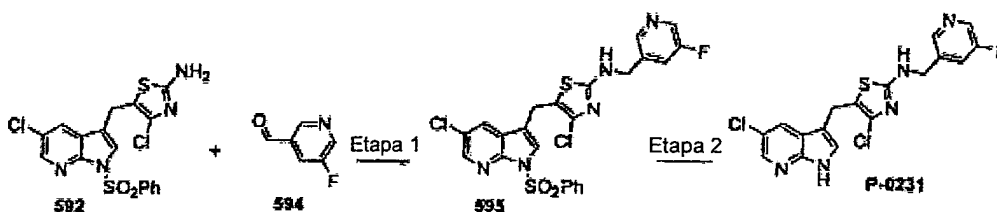


foi preparada seguindo o protocolo do esquema 183, substituindo 1-benzenossulfonil-5-cloro-3-iodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina **581** por 1-benzenossulfonil-3-iodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina na etapa 2, MS (ESI) $[M+H]^+$ = 404,4.

5 Exemplo 28: Síntese de [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-fluoropiridin-3-ilmetil)-amina P-0231

[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-fluoropiridin-3-ilmetil)-amina **P-0231** foi sintetizada em 2 etapas a partir de 5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-ilamina **592**, conforme mostrado no Esquema 184.

Esquema 184



Etapa 1 – Síntese de [5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-il]-(5-fluoropiridin-3-ilmetil)-amina (595):

A 5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-ilamina (**592**, 50,0 mg, 0,11 mmol, preparada conforme descrito no Exemplo 27, Esquema 183) em etanol (1,60 mL) e ácido acético (0,08 mL) foram adicionados 5-fluoropiridina-3-carbaldeído (**594**, 43 mg, 0,34 mmol) e cianoborodireto suportado em sílica (1,21 mmol/g, 0,180 g). A reação foi irradiada com micro-ondas sob 300 watts, 100°C durante 7 minutos.

A reação foi entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com 20% acetato de etila em hexano para proporcionar o composto desejado (**595**, 0,030 g, 48%).

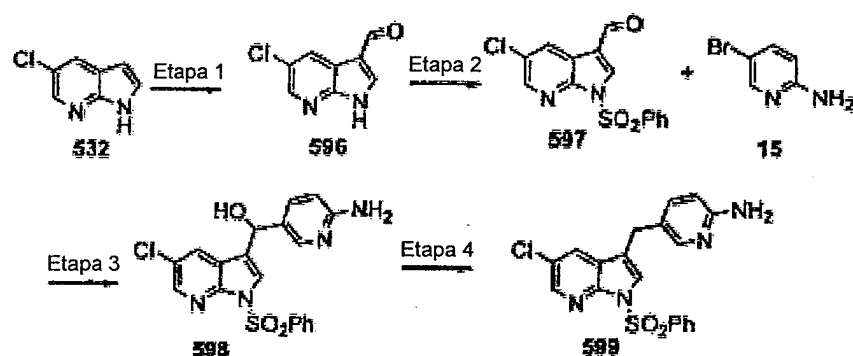
Etapa 2 – Síntese de [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-fluoropiridin-3-ilmetil)-amina (P-0231):

A [5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-il]-(5-fluoropiridin-3-ilmetil)-amina (**595**, 0,030 g, 0,055 mmol) em tetra-hidrofurano (6,0 mL) foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio, tri-hidrato (0,034 g, 0,11 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e, então, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**P-0231**, 1,5 mg, 6,7%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 408,1$.

Exemplo 29: Síntese de 5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina 599

5-(1-Benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina **599** foi sintetizada em 4 etapas a partir de 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina **532**, conforme mostrado no Esquema 185.

Esquema 185



Etapa 1 – Síntese de 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldeído (596):

A 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**532**, 10,0 g, 65,5 mmols) em ácido acético (28,3 mL) foram adicionados hexametileno tetramina (11,9 g, 85,2 mmols) e água (56,7 mL). A reação foi submetida a refluxo durante a noite, seguido pela adição de 200 mL de água. Após 30 minutos, a reação foi filtrada para recuperar o sólido e, então, seca sob ar para proporcionar o composto desejado (**596**, 7,0 g, 59%).

Etapa 2 – Síntese de 1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldeído (597):

A 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldeído (**596**, 3,60 g, 0,0199 mol) em diclorometano (100 mL) foram adicionados uma solução de
 5 hidróxido de potássio (9 M em água, 50 mL), hidrogenossulfato de tetrabutí-
 lamônio (400 mg, 0,001 mol) e cloreto de benzenossulfonila (2,9 mL, 0,023
 moles). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e,
 então, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgâ-
 nica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentra-
 10 do e lavado com acetato de etila para proporcionar um sólido branco (**597**,
 2,3 g, 36,0%).

Etapa 3 – Síntese de (6-amino-piridin-3-il)-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (598):

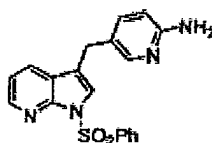
A 2-amino-5-bromopiridina (**15**, 3,10 g, 17,9 mmols) em tetra-
 15 hidrofurano (80,0 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio a -78 °C, uma solu-
 ção de n-butil-lítio (2,50 M em hexano, 7,10 mL) foi adicionada lentamente.
 Após 30 minutos, 1,2-bis-(cloro-dimetil-silanil)- etano (3,90 g dissolvido em
 tetra-hidrofurano 20,0 mL, 18,1 mmols) foi adicionado à mistura de reação
 lentamente e, então, deixado aquecer para a temperatura ambiente durante
 20 1 hora. A reação foi esfriada para -78 °C, seguido pela adição de uma solu-
 ção de n-butil-lítio (2,50 M em hexano, 7,10 mL). A mistura de reação foi agi-
 tada a -78 °C durante 30 minutos e, então, deixada aquecer para a tempera-
 tura ambiente durante 60 minutos. A mistura de reação foi esfriada para -78
 °C, seguido pela adição de uma solução de n-butil-lítio (2,50 M em hexano,
 25 7,50 mL) lentamente. Após 60 minutos, 1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-
 pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldeído (**597**, 1,90 g em 30 mL tetra-hidrofurano,
 5,92 mmols) foi adicionado à mistura de reação. A mistura de reação foi agi-
 tada a -78 °C durante 2 horas e, então, deixada aquecer para a temperatura
 ambiente durante 1 hora. A reação foi entornada em água e extraída com
 30 acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e
 filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia
 de coluna de sílica-gel eluindo com metanol em diclorometano a 2% a 20%

para proporcionar o composto desejado (**598**, 1,25 g, 50,9%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 415,2$.

*Etapa 4 – Síntese de 5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina (**599**):*

5 A (6-amino-piridin-3-il)-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**598**, 1,00 g, 0,00241 mol) em diclorometano (25,0 mL) foram adicionados trietil-silano (3,00 mL, 0,0188 mol) e ácido trifluoroacético (1,50 mL, 0,0195 mol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e, então, concentrada, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**599**, 0,70 g, 73%).

15 5-(1-Benzenossulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina **600**



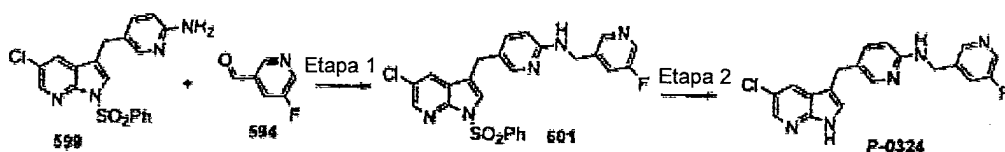
foi preparada seguindo o protocolo do esquema 185, substituindo 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina **532** por 1H-pirrol[2,3-b]piridina na etapa 1, MS (ESI) $[M+H]^+ = 365,2$.

20 **Exemplo 30: Síntese de [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(5-fluoropiridin-3-ilmetil)-amina P-0324**

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(5-fluoropiridin-3-ilmetil)-amina **P-0324** foi sintetizada em 2 etapas a partir de 5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina

25 **599**, conforme mostrado no Esquema 186.

Esquema 186



Etapa 1 – Síntese de [5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(5-fluoropiridin-3-ilmetil)-amina (601):

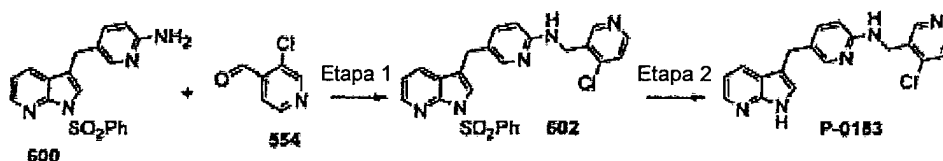
A 5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina (**599**, 80,0 mg, 0,20 mmol, preparada conforme descrito no Exemplo 29, Esquema 185) em etanol (2,0 mL) e ácido acético (0,10 mL, 0,0018 mol) foram adicionados 5-fluoropiridina-3-carbaldeído (**594**, 62,7 mg, 0,50 mmol) e cianoboroidreto de sódio sobre sílica-gel (1,200 mmol/g de carregamento; 0,251 g, 0,30 mmol). A reação foi irradiada com micro-ondas sob 300 watts, 100 °C durante 10 minutos. A reação foi entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**601**, 0,060 g, 59%).

Etapa 2 – Síntese de [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(5-fluoropiridin-3-ilmetil)-amina (P-0324):

A [5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(5-fluoropiridin-3-ilmetil)-amina (**601**, 0,060 g, 0,12 mmol) em tetra-hidrofurano (10,0 mL) foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio, trihidrato (0,11 g, 0,35 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e, então, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**P-0324**, 13,5mg, 31%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 368,0$.

Exemplo 31: Síntese de (3-cloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina P-0183

(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina **P-0183** foi sintetizada em 2 etapas a partir de 5-(1-benzenossulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina **600**, conforme mostrado no Esquema 187.

Esquema 187

Etapa 1 – Síntese de [5-(1-benzenossulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(4-cloro-piridin-3-ilmetil)-amina (602):

A 5-(1-benzenossulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina (**600**, 120,0 mg, 0,33 mmol, preparada conforme descrito no Exemplo 29, Esquema 185) em acetonitrilo (10,0 mL) foram adicionados 3-cloro-piridina-4-carbaldeído (**554**, 51,3 mg, 0,36 mmol), ácido trifluoroacético (0,30 mL, 0,0039 mol) e trietil-silano (0,60 mL, 0,0038 mol). A reação foi aquecida para refluxo durante a noite e, então, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 30% a 100% para proporcionar o composto desejado (**602**, 80 mg, 49,6%). MS $[M+H]^+ = 490,2$.

Etapa 2 – Síntese de (3-cloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0183):

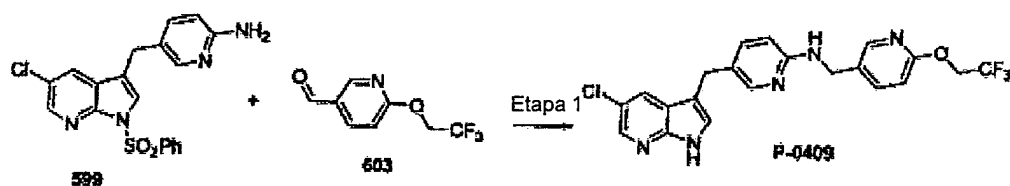
A [5-(1-benzenossulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(4-cloro-piridin-3-ilmetil)-amina (**602**, 0,08 g, 0,16 mmol) em tetra-hidrofurano (10,0 mL) foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio, tri-hidrato (0,240 g, 0,76 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concentrada e purificada através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar um sólido amarelo (**P-0183**, 4,0 mg, 7%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 350,2$.

Exemplo 32: Síntese de [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[6-(2,2,2-trifluor- etóxi)-piridin-3-ilmetil]-amina P-0409

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(5-fluoropiridin-3-ilmetil)-amina **P-0409** foi sintetizada em 2 etapas a partir de 5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina

599, conforme mostrado no Esquema 188.

Esquema 188



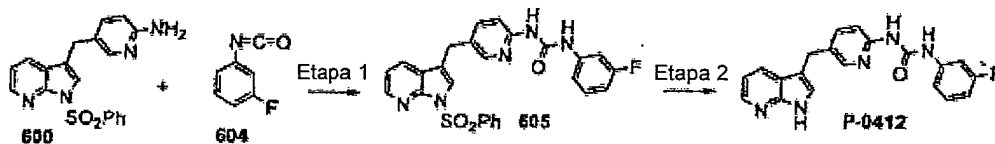
Etapa 1 – Síntese de [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[6-(2,2,2-trifluoroetóxi)-piridin-3-ilmetil]-amina (P-0409):

- 5 A 5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina (**599**, 124,1 mg, 0,31 mmol, preparada conforme descrito no Exemplo 29, Esquema 185) em etanol (3,00 mL) e ácido acético (0,2 mL) foram adicionados 6-(2,2,2-trifluoroetóxi)-piridina-3-carbaldeído (**603**, 164,0 mg, 0,80 mmol) e cianoboroidreto suportado sobre sílica (1,21 mmol/g, 0,700
- 10 g). A reação foi irradiada com micro-ondas sob 300 watts, 100°C durante 150 minutos. A uma reação foi adicionada uma solução de hidróxido de potássio (9,0 M em água, 1,0 mL). A reação foi irradiada com micro-ondas sob 300 watts, 100 °C durante 10 minutos. A reação foi entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi
- 15 seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**P-0409**, 10,6 mg, 7,6%). MS ESI $[M+H]^+ = 448,4$.

Exemplo 33: Síntese de 1-(3-fluorofenil)-3-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-uréia P-0412

1-(3-fluorofenil)-3-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-ureia **P-0412** foi sintetizada em 2 etapas a partir de 5-(1-benzenossulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina **600**, conforme mostrado no Esquema 189.

Esquema 189



Etapa 1 – Síntese de 1-[5-(1-benzenossulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-3-(3-fluorofenil)-ureia (605):

A 5-(1-benzenossulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina (**600**, 150,0 mg, 0,41 mmol, preparada conforme descrito no Exemplo 29, Esquema 185) em acetonitrilo (12,5 mL) foram adicionados 3-flúor-isocianato-benzeno (**604**, 61,6 mg, 0,45 mmol), 4-dimetilaminopiridina (10,0 mg, 0,082 mmol) e trietilamina (0,25 mL, 0,0018 mol). A mistura de reação foi aquecida a 70 °C durante a noite e, então, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar um sólido branco (**605**, 0,100 g, 48,4%).

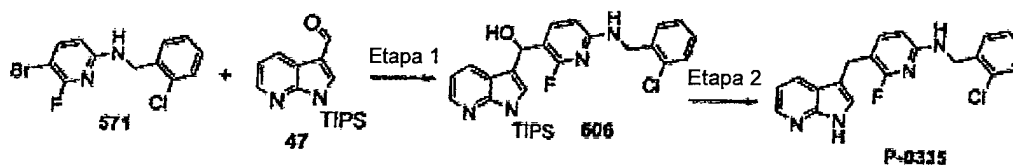
Etapa 2 – Síntese de 1-(3-fluorofenil)-3-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-uréia (P-0412):

A 1-[5-(1-benzenossulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-3-(3-fluorofenil)-ureia (**605**, 0,100 g, 0,20 mmol) em tetra-hidrofurano (10,0 mL) foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio, tri-hidrato (0,240 g, 0,76 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas e, então, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar um sólido branco (**P-0412**, 17,9 mg, 24,8%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 362,2$.

Exemplo 34: Síntese de (2-cloro-benzil)-[6-flúor-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina P-0335

(2-cloro-benzil)-[6-flúor-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina **P-0335** foi sintetizada em 2 etapas a partir de (5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)-(2-cloro-benzil)-amina **571**, conforme mostrado no Esquema 190.

Esquema 190



Etapa 1 – Síntese de [6-(2-cloro-benzilamino)-2-fluoropiridin-3-il]-(1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (606):

A (5-bromo-6-fluoropiridin-2-il)-(2-cloro-benzil)-amina (**571**, 0,635 g, 2,01 mmols, preparada conforme descrito no Exemplo 21, Esquema 177) em tetra-hidrofurano (25,0 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio a -78 °C, uma solução de n-butil-lítio (2,50 M a hexano, 0,80 mL) foi adicionada lentamente. Após 20 minutos, terc-butil-lítio (1,7 M em hexano, 2,40 mL) foi adicionado à reação e, após 30 minutos, 1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbaldeído (**47**, 0,575 g, 1,90 mmol) em tetra-hidrofurano (8,0 mL) foi adicionado à reação. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 60 minutos e, então, deixada aquecer para a temperatura ambiente durante mais 10 minutos. A mistura de reação foi entornada em cloreto de amônio aquoso de e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, concentrada e purificada através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**606**, 0,180 g, 17,6%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 539,2$.

Etapa 2 – Síntese de (2-cloro-benzil)-[6-flúor-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (P-0335):

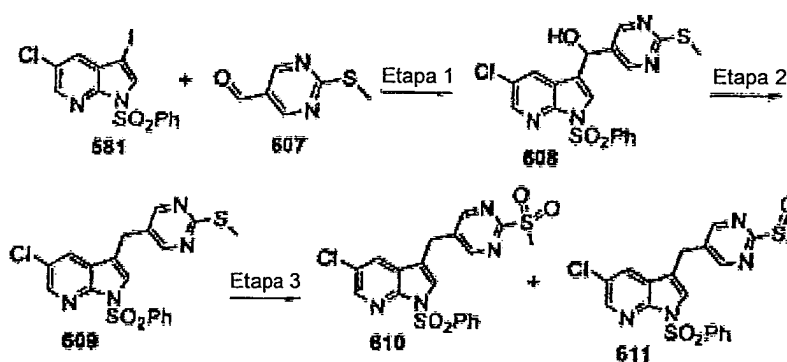
A [6-(2-cloro-benzilamino)-2-fluoropiridin-3-il]-(1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**606**, 180,0 mg, 0,33 mmol) em acetonitrilo (15,0 mL) foram adicionados trietil-silano (1,00 mL, 6,26 mmols) e ácido trifluoroacético (0,50 mL, 6,50 mmols). A reação foi aquecida até refluxo durante 2 horas e, então, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar um sólido branco (P-0335, 24,9 mg,

19,4%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 367,0$.

Exemplo 35: Síntese de 1-benzenossulfonil-5-cloro-3-(2-metanesulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina 610

1-Benzenossulfonil-5-cloro-3-(2-metano-sulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina **610** foi sintetizada em 3 etapas a partir de 1-benzenossulfonil-5-cloro-3-iodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina **581**, conforme mostrado no Esquema 191.

Esquema 191



Etapa 1 – Síntese de (1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-(2-metil-sulfanil-pirimidin-5-il)-metanol (608):

A uma solução de 1-Benzenossulfonil-5-cloro-3-iodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**581**, 4,36 g, 10,4 mmols) em tetra-hidrofurano (100,0 mL) a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob nitrogênio, cloreto de isopropil magnésio (2,0 M em tetra-hidrofurano 5,06 mL) foi adicionado lentamente. A reação foi deixada aquecer para $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 60 minutos e, então, esfriada para $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido pela adição de 2-metil-sulfanil-pirimidina-5-carbaldeído (**607**, 1,30 g, 8,43 mmols, dissolvido em tetra-hidrofurano 15,0 mL). A reação foi deixada aquecer para $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. A reação foi entornada em cloreto de amônio aquoso de e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com metanol em diclorometano a 2% a 15% para proporcionar o composto desejado (**608**, 3,00 g, 79,6%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 447,2$.

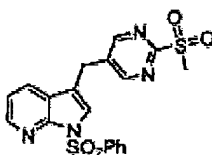
Etapa 2 – Síntese de 1-benzenossulfonil-5-cloro-3-(2-metil-sulfanil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (609):

A (1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-(2-metil-sulfanil-pirimidin-5-il)-metanol (**608**, 0,35 g, 0,78 mmol) em diclorometano (15,0 mL) foram adicionados trietil-silano (2,00 mL, 12,52 mmols) e ácido trifluoroacético (1,00 mL, 13,0 mmols). A reação foi agitada a 35 °C durante a noite e, então, concentrada, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**609**, 0,25 g, 74%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 430,9$.

*Etapa 3 - Síntese de 1-benzenossulfonil-5-cloro-3-(2-metano-sulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**610**) e 1-benzenossulfonil-5-cloro-3-(2-metano-sulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**611**):*

A 1-benzenossulfonil-5-cloro-3-(2-metil-sulfanil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**609**, 0,500 g, 1,16 mmol) em diclorometano (15,0 mL) foi adicionado ácido meta-cloroperoxibenzóico (max. 77%, 0,572 g, 2,55 mmols) a 0 °C. A reação foi agitada a 0 °C durante 70 minutos e, então, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**610**, 0,310 g, 57,7%), MS (ESI) $[M+H]^+ = 463,1$; e (**611**, 0,200 g, 38,6%), MS (ESI) $[M+H]^+ = 447,2$.

1-Benzenossulfonil-3-(2-metano-sulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina **612**

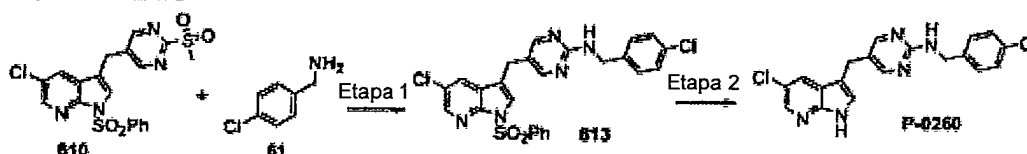


foi preparado seguindo o protocolo do esquema 191, substituindo 1-benzenossulfonil-5-cloro-3-iodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina **581** por 1-benzenossulfonil-3-iodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina na etapa 1.

Exemplo 36: Síntese de (4-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina P-0260

(4-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina **P-0260** foi sintetizada em 2 etapas a partir de 1-benzenossulfonil-5-cloro-3-(2-metano-sulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina **610**, conforme mostrado no Esquema 192.

Esquema 192



Etapa 1 – Síntese de [5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-cloro-benzil)-amina (**613**):

A 1-benzenossulfonil-5-cloro-3-(2-metano-sulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**610**, 0,060 g, 0,13 mmol, preparado conforme descrito no Exemplo 35. Esquema 191) em N-metilpirrolidinona (1,80 mL) foi adicionada p-clorobenzilamina (**61**, 0,20 g, 1,4 mmol). A reação foi irradiada com micro-ondas sob 300 watts, 150 °C durante 15 minutos e, então, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar o composto desejado (**613**, 0,05 g, 74%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 524,3$.

Etapa 2 – Síntese de (4-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0260**):

A [5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-cloro-benzil)-amina (**613**, 0,050 g, 0,095 mmol) em tetra-hidrofurano (10,0 mL) foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio, tri-hidrato (0,20 g, 0,63 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e, então, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e lavado com acetato de etila em hexano para proporcionar um sólido incolor (**P-0260**, 16,9 mg, 46%).

MS (ESI) $[M+H^+]^+ = 385,9$.

Compostos adicionais foram preparados seguindo o protocolo do esquema 192, substituindo a p-clorobenzilamina **61** pela amina adequada na etapa 1. Os compostos a seguir foram preparados seguindo este procedimento:

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2,6-difluorobenzil)-amina (**P-0261**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0262**),

(2-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0263**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-fluorobenzil)-amina (**P-0264**),

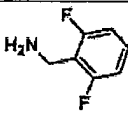
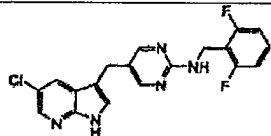
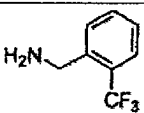
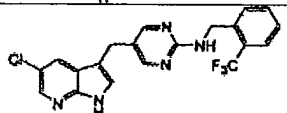
[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2,4-difluorobenzil)-amina (**P-0265**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0266**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2,5-difluorobenzil)-amina (**P-0267**) e

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0268**).

A tabela a seguir indica a amina (Coluna 2) usada no Esquema 192 para fornecer os compostos (Coluna 3). A Coluna 1 fornece o número de composto e a Coluna 4 o resultado da espectrometria de massa experimental.

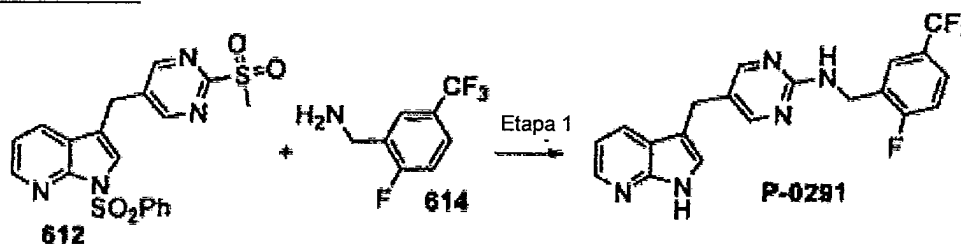
Número de composto	Amina na etapa 1	Composto	MS (ESI) $[M+H^+]^+$ observada
P-0261			384,1
P-0262			418,9

Número de composto	Amina na etapa 1	Composto	MS (ESI) $[M+H]^+$ observada
P-0263			384,2
P-0264			368,2
P-0265			386,2
P-0266			418,9
P-0267			$[M-H]^+ = 384,0$
P-0268			419,2

Exemplo 37: Síntese de (2-flúor-5-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina P-0291

(2-flúor-5-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina **P-0291** foi sintetizada em 1 etapa a partir de 1-benzenossulfonil-3-(2-metano-sulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina **612**, conforme mostrado no Esquema 193.

Esquema 193



Etapa 1 – Síntese de (2-flúor-5-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0291**):

A 1-benzenossulfonil-3-(2-metano-sulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**612**, 0,080 g, 0,19 mmol, preparado conforme descrito no Exemplo 35, Esquema 191) em N-metilpirrolidinona (1,00 mL) foi adicionado 2-flúor-5-trifluorometil-benzilamina (**614**, 0,20 g, 1,0 mmol). A reação foi irradiada em um micro-ondas sob 300 watts, 150°C durante 15 minutos. Hi-

dróxido de potássio em água (1,00 M, 2,00 mL) foi adicionado à reação. A reação foi irradiada com micro-ondas sob 300 watts, 90°C durante 10 minutos e, então, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar um sólido branco (**P-0291**, 37,4 mg, 50%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 402,6$.

Compostos adicionais foram preparados seguindo o protocolo do esquema 193, substituindo 2-flúor-5-trifluorometil-benzilamina **614** pela amina adequada. Os compostos a seguir foram preparados seguindo este procedimento:

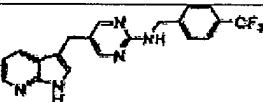
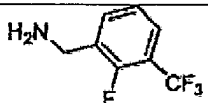
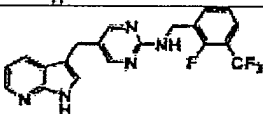
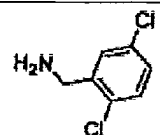
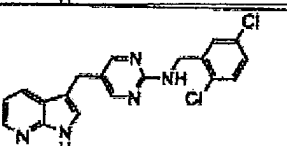
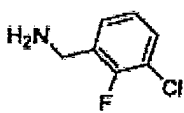
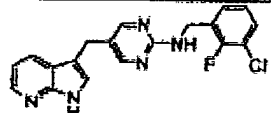
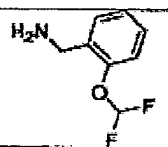
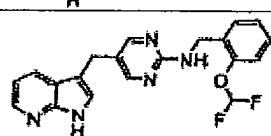
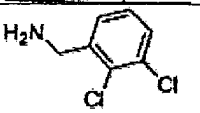
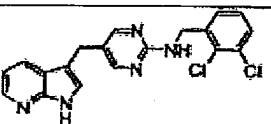
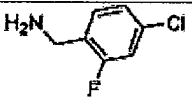
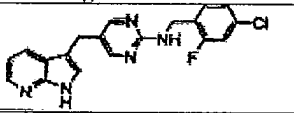
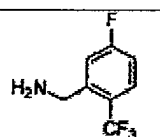
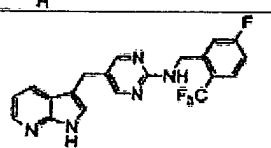
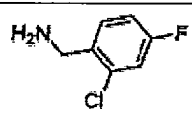
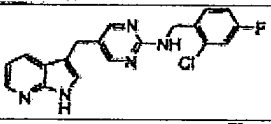
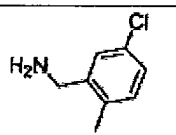
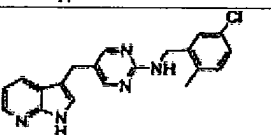
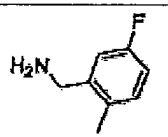
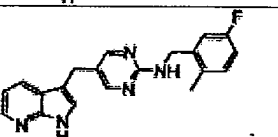
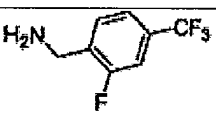
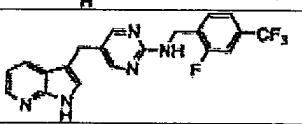
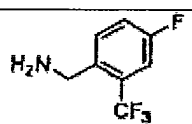
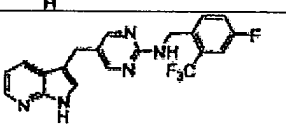
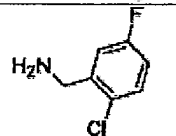
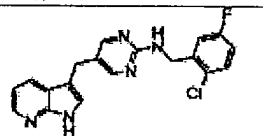
- (2,5-Difluorobenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0292**),
- (2-cloro-5-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0293**),
- (3-flúor-5-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0294**),
- (3,5-Difluorobenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0295**),
- (2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0300**),
- (2-cloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0301**),
- [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0302**),
- [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-trifluorometóxi-benzil)-amina (**P-0303**),
- (5-cloro-2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0304**),
- (2,4-dicloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0305**),
- (2,4-Difluorobenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-

- 2-il]-amina (**P-0306**),
 (4-cloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-
 amina (**P-0307**),
 [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometil-
 5 benzil)-amina (**P-0308**),
 (2-flúor-3-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 pirimidin-2-il]-amina (**P-0309**),
 (2,5-dicloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-
 il]-amina (**P-0310**),
 10 (3-cloro-2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 pirimidin-2-il]-amina (**P-0311**),
 (2-difluorometóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 pirimidin-2-il]-amina (**P-0312**),
 (2,3-dicloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-
 15 il]-amina (**P-0313**),
 (4-cloro-2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 pirimidin-2-il]-amina (**P-0314**),
 (5-flúor-2-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-
 ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0315**),
 20 (2-cloro-4-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 pirimidin-2-il]-amina (**P-0316**),
 (5-cloro-2-metil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 pirimidin-2-il]-amina (**P-0317**),
 (5-flúor-2-metil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 25 pirimidin-2-il]-amina (**P-0318**),
 (2-flúor-4-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 pirimidin-2-il]-amina (**P-0319**),
 (4-flúor-2-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 pirimidin-2-il]-amina (**P-0320**) e
 30 (2-cloro-5-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 pirimidin-2-il]-amina (**P-0407**).

A tabela a seguir indica a amina (Coluna 2) usada em Esquema

193 para fornecer os compostos (Coluna 3). A Coluna 1 fornece o número de composto e a Coluna 4 o resultado da espectrometria de massa experimental.

Número de composto	Amina	Composto	MS (ESI) $[M+H]^+$ observado
P-0292			352,3
P-0293			418,2
P-0294			402,5
P-0295			352,3
P-0300			334,5
P-0301			349,9
P-0302			384,0
P-0303			400,5
P-0304			367,9
P-0305			383,9
P-0306			352,4
P-0307			352,0

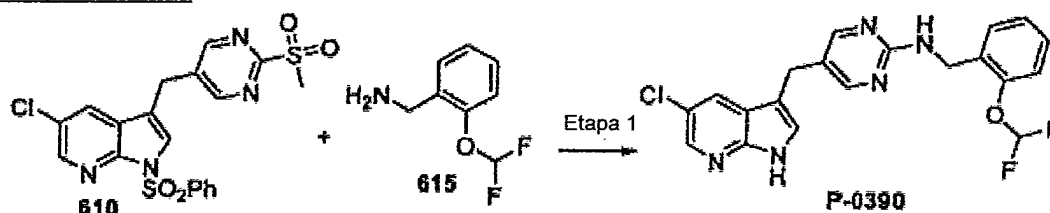
P-0308			384,0
P-0309			402,5
P-0310			389,0
P-0311			368,0
P-0312			382,5
P-0313			385,0
P-0314			367,9
P-0315			402,4
P-0316			368,2
P-0317			364,8
P-0318			348,6
P-0319			402,5
P-0320			402,5
P-0407			368,3

Exemplo 38: Síntese de [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-

2-il]-(2-difluorometóxi-benzil)-amina P-0390

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-difluorometóxi-benzil)-amina **P-0390** foi sintetizada em 1 etapa a partir de 1-benzenossulfonil-5-cloro-3-(2-metano-sulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina **610**, conforme mostrado no Esquema 194.

Esquema 194



Etapa 1 – Síntese de [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-difluorometóxi-benzil)-amina (P-0390)

A 1-benzenossulfonil-5-cloro-3-(2-metano-sulfonil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**610**, 0,060 g, 0,13 mmol, preparada conforme descrito no Exemplo 35, Esquema 191) em N-metilpirrolidinona (1,40 mL) foi adicionada 2-difluorometóxi-benzilamina (**615**, 0,200 g, 1,16 mmol). A reação foi irradiada com micro-ondas sob 300 watts, 150°C durante 15 minutos. Hidróxido de potássio em água (1,00 M, 2,00 mL) foi adicionado à reação. A reação foi irradiada com micro-ondas sob 300 watts, 90 °C durante 10 minutos e, então, entornada em acetato de etila e água. A camada orgânica foi concentrada e purificada através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila em hexano a 20% a 100% para proporcionar um sólido branco (**P-0390**, 10,9 mg, 20%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 418,0$.

Compostos adicionais foram preparados seguindo o protocolo do esquema 194, substituindo 2-difluorometóxi-benzilamina **615** pela amina adequada. Os compostos a seguir foram preparados seguindo este procedimento:

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-flúor-5-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0289**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(5-flúor-2-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0391**),

(3-cloro-2-flúor-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-

- pirimidin-2-il]-amina (**P-0392**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-flúor-3-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0393**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-flúor-3-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0394**),
 5 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2,3-difluorobenzil)-amina (**P-0395**),
 (2-cloro-4-flúor-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0396**),
 10 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-trifluorometóxi-benzil)-amina (**P-0402**) e
 (2-cloro-5-flúor-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0408**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-piridin-4-il]metil-amina (**P-0416**),
 15 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina (**P-0417**),
 Benzil-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0418**),
 20 Benzil-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-metil-amina (**P-0419**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-trifluorometóxi-benzil)-amina (**P-0420**),
 (3-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0421**),
 25 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-piridin-3-ilmetil-amina (**P-0422**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-flúor-benzil)-amina (**P-0423**),
 30 (3-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-metil-amina (**P-0424**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3,5-

- difluorobenzil)-amina (**P-0425**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-[1-(2-flúor-fenil)-etil]-amina (**P-0426**),
 [1-(4-cloro-fenil)-etil]-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 5 pirimidin-2-il]-amina (**P-0427**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-[(S)-1-(4-flúor-fenil)-etil]-amina (**P-0428**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0429**),
 10 (2-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-metil-amina (**P-0430**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-benzil)-amina (**P-0431**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-metóxi-benzil)-amina (**P-0433**),
 15 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-morfolin-4-il-etil)-amina (**P-0434**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-ciclohexilmetil-amina (**P-0435**),
 20 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-piridin-2-ilmetil-amina (**P-0436**),
 [2-(4-cloro-fenil)-etil]-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-amina (**P-0437**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-difluorometóxi-benzil)-amina (**P-0438**),
 25 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metóxi-benzil)-amina (**P-0439**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-metil-benzil)-amina (**P-0440**),
 30 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-metóxi-etil)-amina (**P-0441**),
 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3-flúor-

benzil)-amina (**P-0442**),

(3-cloro-4-flúor-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
pirimidin-2-il]-amina (**P-0443**),

5 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-etóxi-
benzil)-amina (**P-0444**),

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(4-
morfolin-4-il-benzil)-amina (**P-0445**),

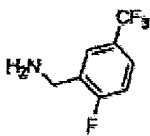
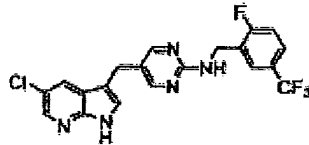
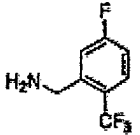
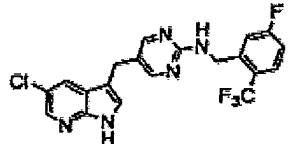
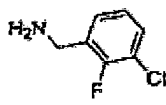
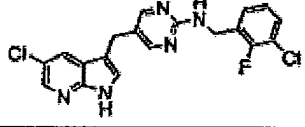
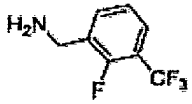
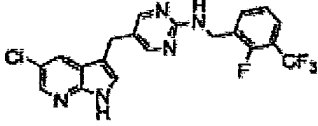
[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(3-
difluorometóxi-benzil)-amina (**P-0446**),

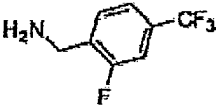
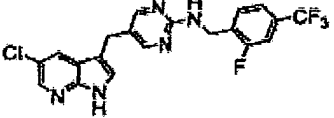
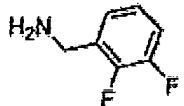
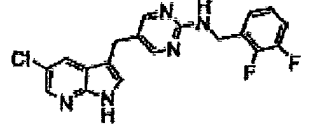
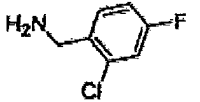
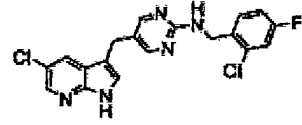
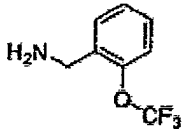
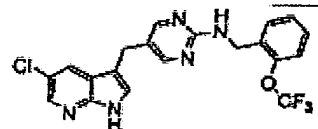
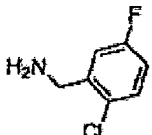
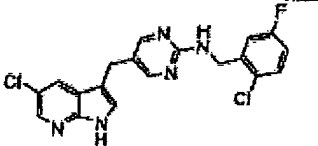
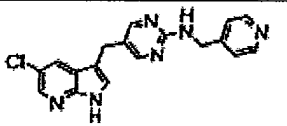
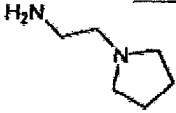
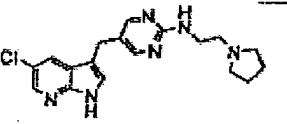
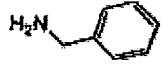
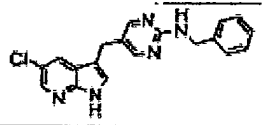
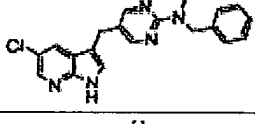
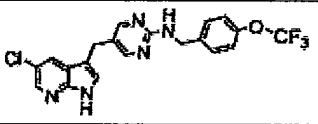
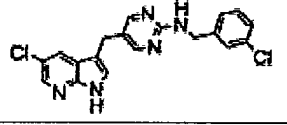
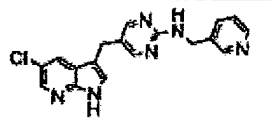
10 (4-cloro-3-flúor-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
pirimidin-2-il]-amina (**P-0447**),

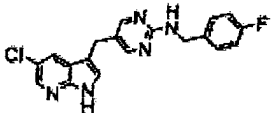
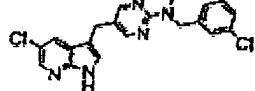
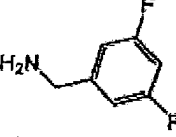
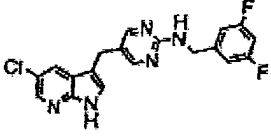
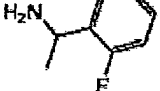
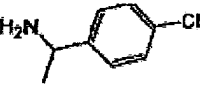
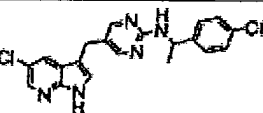
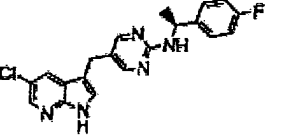
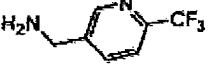
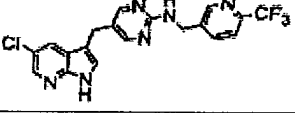
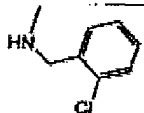
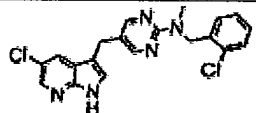
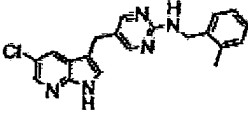
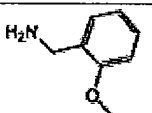
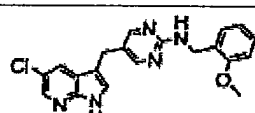
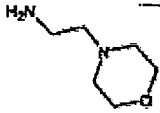
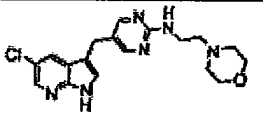
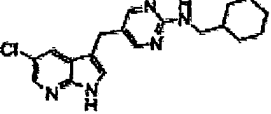
[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-[1-(3-
flúor-fenil)-etil]-amina (**P-0448**) e

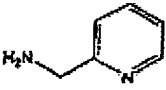
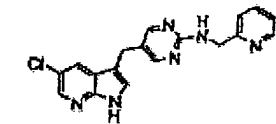
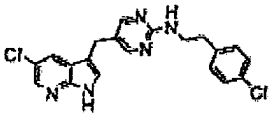
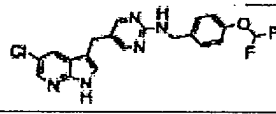
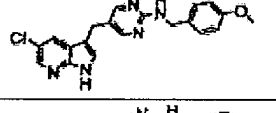
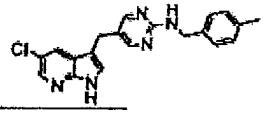
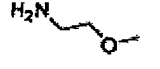
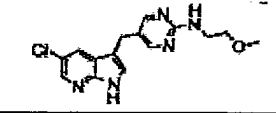
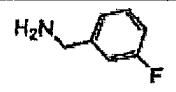
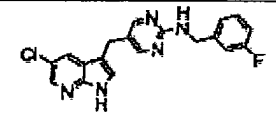
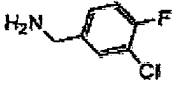
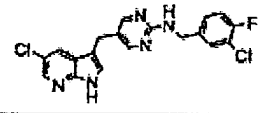
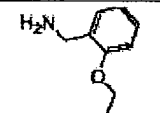
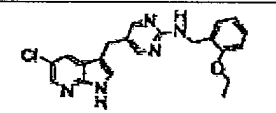
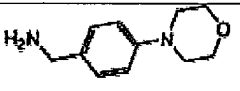
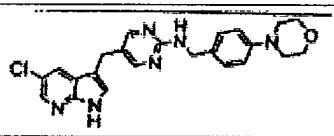
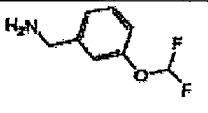
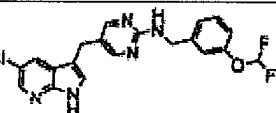
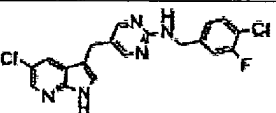
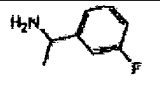
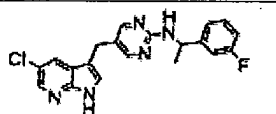
15 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-pirimidin-2-il]-(2-
dimetilamino-benzil)-amina (**P-0449**).

A tabela a seguir indica a amina (Coluna 2) usada em Esquema 194 para fornecer os compostos (Coluna 3). A Coluna 1 fornece o número de composto e a Coluna 4 o resultado da espectrometria de massa experimental.

Número de composto	Amina	Composto	MS (ESI) $[M+H]^+$ observado
P-0289			436,0
P-0391			436,0
P-0392			402,0
P-0393			$[M-H]^+ = 434,1$

Número de composto	Amina	Composto	MS (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0394			437,3
P-0395			386,0
P-0396			402,0
P-0402			434,3
P-0408			402,0
P-0416			351,1
P-0417			357,1
P-0418			350,3
P-0419			364,3
P-0420			434,3
P-0421			383,9
P-0422			351,1

Número de composto	Amina	Composto	MS (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0423			368,3
P-0424			398,3
P-0425			386,3
P-0426			382,3
P-0427			398,3
P-0428			382,3
P-0429			419,1
P-0430			397,9
P-0431			364,3
P-0433			380,3
P-0434			373,1
P-0435			356,3

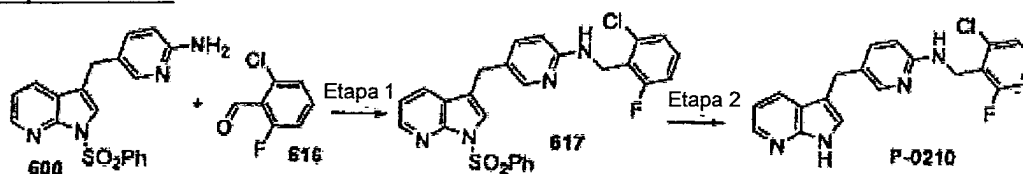
Número de composto	Amina	Composto	MS (ESI) $[M+H]^+$ observado
P-0436			351,1
P-0437			397,9
P-0438			416,3
P-0439			380,3
P-0440			364,3
P-0441			317,9
P-0442			368,3
P-0443			401,9
P-0444			393,9
P-0445			435,1
P-0446			416,3
P-0447			402,3
P-0448			382,3

Número de composto	Amina	Composto	MS (ESI) [M+H] ⁺ observado
P-0449			393,1

Exemplo 39: Síntese de (2-cloro-6-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina P-0210

(2-cloro-6-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina **P-0210** foi sintetizada em 2 etapas a partir de 5-(1-
 5 Benzenossulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina **600**, conforme mostrado no Esquema 195.

Esquema 195



Etapa 1 – Preparo de [5-(1-benzenossulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-cloro-6-flúor-benzil)-amina (**617**):

10 5-(1-Benzenossulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamina (**600**, 30 mg, 0,083 mmol, preparada conforme descrito no Exemplo 29, Esquema 185) foi combinada com 2-cloro-6-flúor-benzaldeído (**616**, 26,2
 15 mg, 0,165 mmol) em um frasco de reação para micro-ondas de 2 mL. A mistura foi dissolvida em etanol:ácido acético (95:5, 0,6 mL). Cianoborohidreto suportado sobre sílica (1,0 mmol/g, 83 mg, 0,083 mmol) foi adicionado e a mistura foi irradiada com micro-ondas sob 300 watts durante 5 minutos a 100
 20 °C. A sílica foi separada através de centrifugação e a solução sobrenadante decantada. O resíduo de sílica foi enxaguado com etanol (0,500 mL) e centrifugado. Os solventes foram combinados e removidos sob pressão reduzida para proporcionar o composto **617**, o qual foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.

Etapa 2 – Preparo de (2-cloro-6-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0210**):

[5-(1-Benzenossulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-

il]-(2-cloro-6-flúor-benzil)-amina **617** foi combinada com metanol:hidróxido de potássio (1M) (1:1, 0,5 mL). A mistura foi aquecida a 80 °C durante 2 horas. Ácido acético (0,1 mL) foi adicionado e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo restante foi dissolvido em sulfóxido de dimetila (0,4 mL) e purificado através de HPLC de fase reversa sobre uma coluna Fenomenox (DI de 50 mm x 10 mm) eluindo com ácido trifluoroacético a 0,1 % em água e acetonitrilo a 20 a 100 % com ácido trifluoroacético a 0,1% durante 16 minutos em uma taxa de fluxo de 6 mL/minuto para fornecer o composto desejado **P-0210**, MS (ESI) $[M+H]^+ = 367,1$.

Compostos adicionais foram preparados seguindo o protocolo do esquema 195, substituindo 2-cloro-6-flúor-benzaldeído **616** pelo aldeído apropriado na etapa 1. Os compostos a seguir foram feitos seguindo este procedimento:

Fenetil-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0211**),

(2,4-Difluorobenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0212**),

(2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0213**),

(3-bromo-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0214**),

(2-metóxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0215**),

(2-cloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0216**),

(2-metil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0217**),

(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0218**),

(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0219**),

(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-

- piridin-2-il]-amina (**P-0220**),
 (2-cloro-4-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0221**),
 (5-metóxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 5 piridin-2-il]-amina (**P-0222**),
 (3-fluoropiridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0223**),
 (6-metóxi-piridin-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0224**),
 10 (4-flúor-2-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0225**),
 [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-(2-trifluorometil-
 benzil)-amina (**P-0226**),
 (3,5-dicloro-piridin-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 15 piridin-2-il]-amina (**P-0227**),
 (6-morfolin-4-il-piridin-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-
 ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0228**),
 (3-fluoropiridin-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0229**),
 20 (5-fluoropiridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0230**),
 (2,4-dicloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 amina (**P-0342**),
 (3-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 25 amina (**P-0343**),
 (2-flúor-4-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0344**),
 (4-cloro-2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-
 2-il]-amina (**P-0345**),
 30 (3-flúor-5-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0346**),
 (2-morfolin-4-il-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-

- ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0347**),
 (4-cloro-3-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0348**),
 (2-cloro-5-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0349**),
 5 (2-flúor-5-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0350**),
 (2,3-dicloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0351**),
 10 (2-flúor-3-metóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0352**),
 Dimetil-(5-{[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil}-pirimidin-2-il)-amina (**P-0353**),
 (3-cloro-2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0354**),
 15 (5-fluoropiridin-2-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0355**),
 (3,5-Difluorobenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0356**),
 20 (2-propóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0357**),
 (2-morfolin-4-il-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0358**),
 (2-cloro-3-metóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0359**),
 25 (2-flúor-6-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0360**),
 [2-(2-morfolin-4-il-etóxi)-benzil]-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0361**),
 30 (2,3-Difluorobenzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0362**),
 (2-cloro-3-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-

- ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0363**),
 (2-cloro-5-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-
 2-il]-amina (**P-0364**),
 (2-flúor-3-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 5 piridin-2-il]-amina (**P-0365**),
 (5-flúor-2-metóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0366**),
 (2-difluorometóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0367**),
 10 (2-flúor-4-metil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-
 2-il]-amina (**P-0368**),
 [2-(3-dimetilamino-propóxi)-benzil]-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-
 ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0369**),
 (2,6-dimetóxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 15 piridin-2-il]-amina (**P-0370**),
 (2-flúor-5-metóxi-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 piridin-2-il]-amina (**P-0371**),
 (4-flúor-2-metil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-
 2-il]-amina (**P-0372**),
 20 (3-cloro-5-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-
 2-il]-amina (**P-0373**),
 (6-ciclopentilóxi-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-
 ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0374**),
 (5-flúor-2-trifluorometil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-
 25 piridin-2-il]-amina (**P-0375**),
 [5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-[2-(2,2,2-
 trifluoroetóxi)-piridin-3-ilmetil]-amina (**P-0376**),
 (2-flúor-3-{[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-
 metil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfônico (**P-0377**),
 30 (2,5-dicloro-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-
 amina (**P-0380**),
 Pirimidin-5-ilmetil-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-

amina (**P-0381**),

(5-cloro-2-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0382**),

5 amina (**P-0383**),

2,2-dimetil-N-(3-{[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-propionamida (**P-0384**),

Metil-(3-{[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-amina (**P-0385**),

10 Metil-(5-{[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil}-pirimidin-2-il)-amina (**P-0386**),

(2-cloro-4-metano-sulfonil-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0387**),

15 2-il]-amina (**P-0397**),

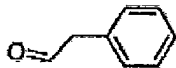
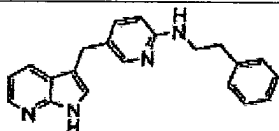
(2,2-Difluorobenzo[1,3]dioxol-4-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0398**),

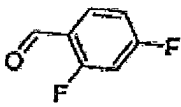
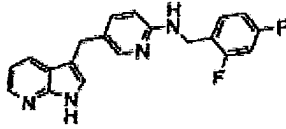
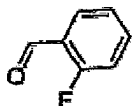
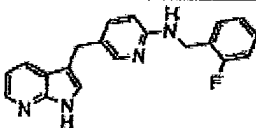
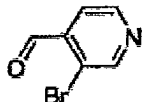
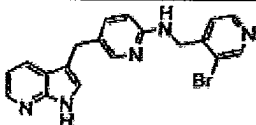
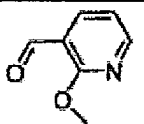
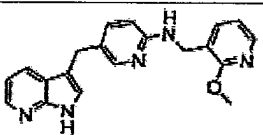
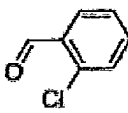
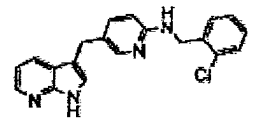
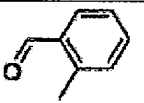
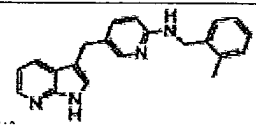
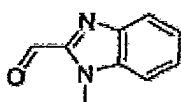
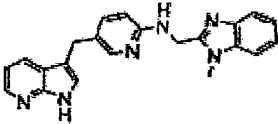
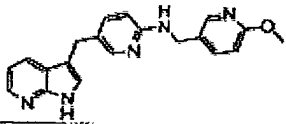
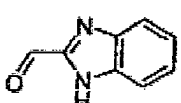
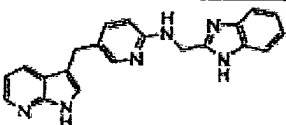
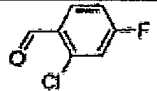
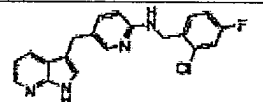
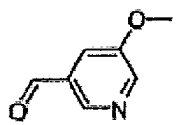
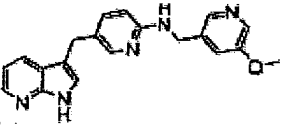
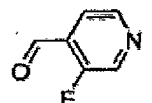
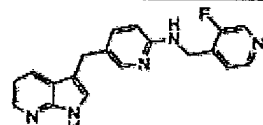
Dimetil-(3-{[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-metil}-piridin-2-il)-amina (**P-0399**),

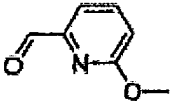
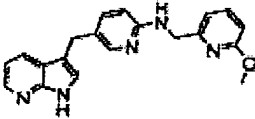
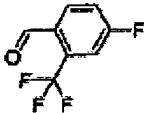
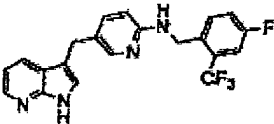
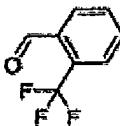
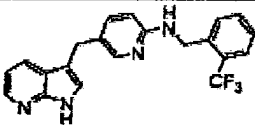
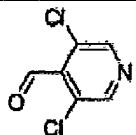
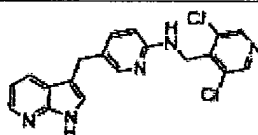
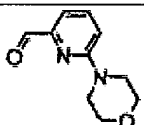
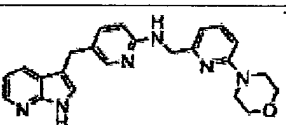
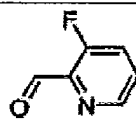
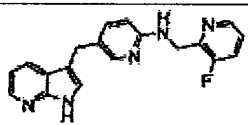
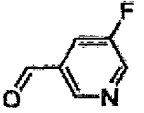
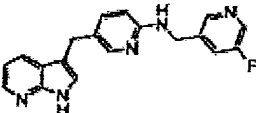
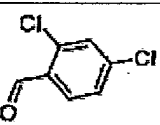
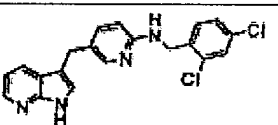
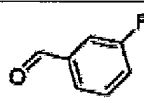
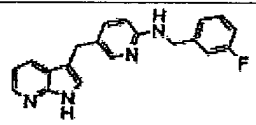
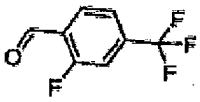
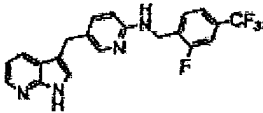
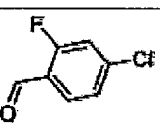
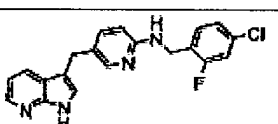
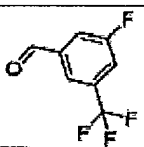
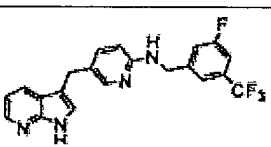
20 (5-cloro-piridin-3-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0400**) e

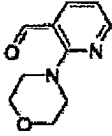
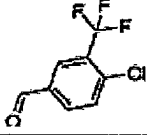
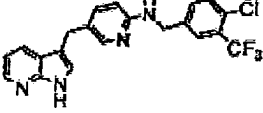
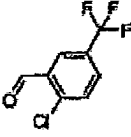
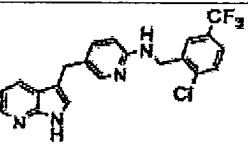
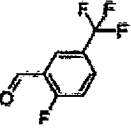
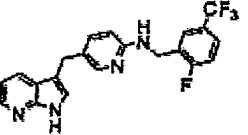
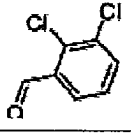
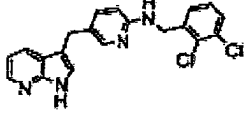
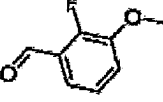
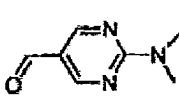
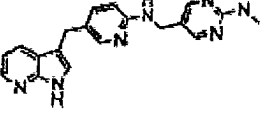
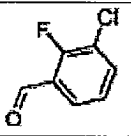
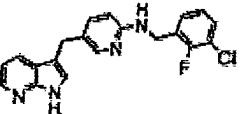
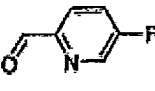
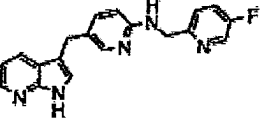
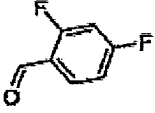
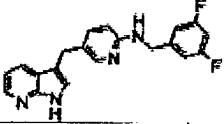
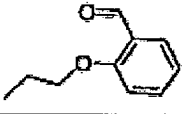
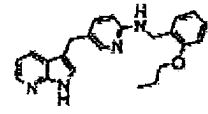
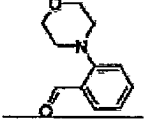
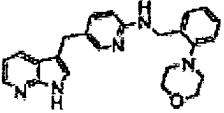
(2-metóxi-pirimidin-5-ilmetil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina (**P-0401**).

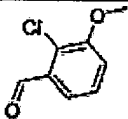
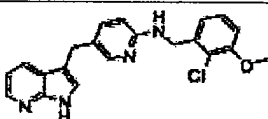
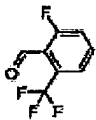
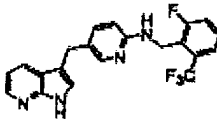
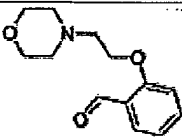
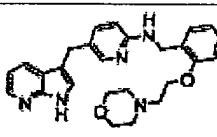
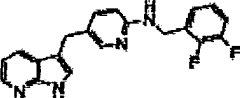
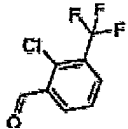
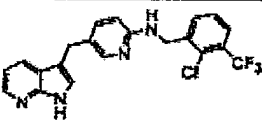
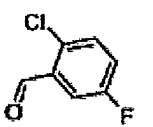
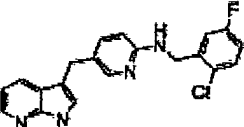
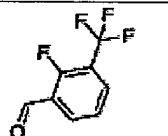
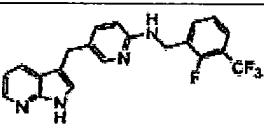
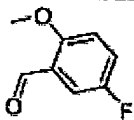
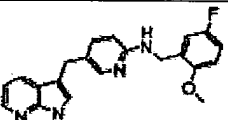
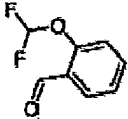
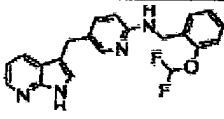
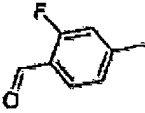
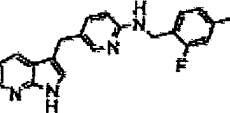
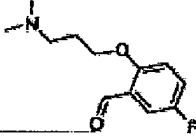
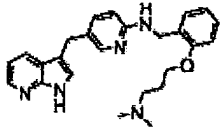
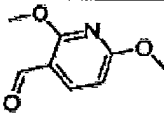
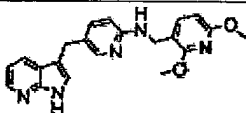
25 A tabela a seguir indica o aldeído (Coluna 2) usada na etapa 1 do Esquema 195 para fornecer os compostos (Coluna 3). A Coluna 1 fornece o número de composto e a Coluna 4 o resultado da espectrometria de massa experimental.

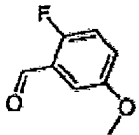
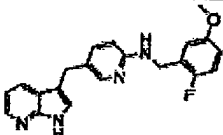
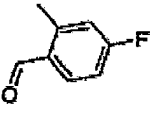
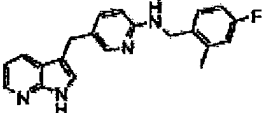
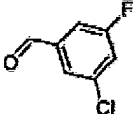
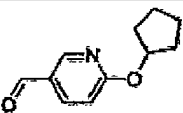
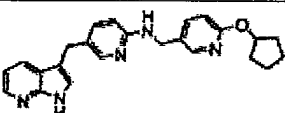
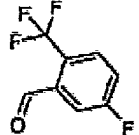
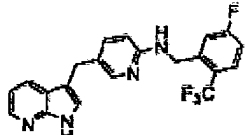
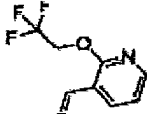
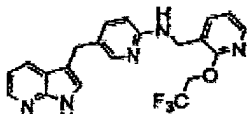
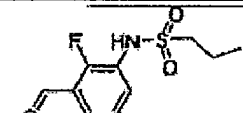
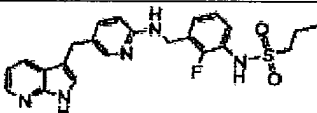
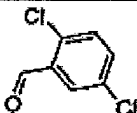
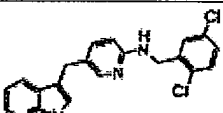
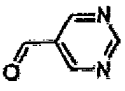
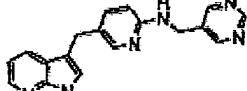
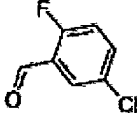
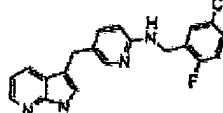
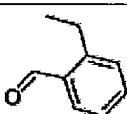
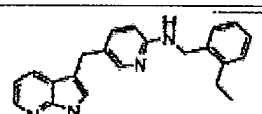
Número de composto	Aldeído	Composto	MS (ESI) [M+H] ⁺ observada
P-0211			329,1

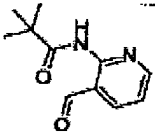
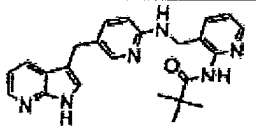
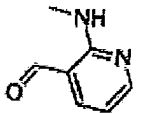
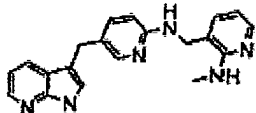
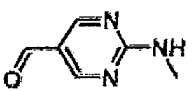
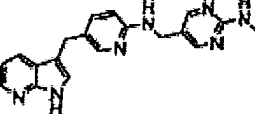
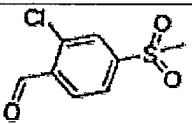
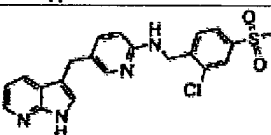
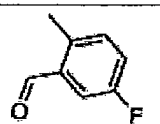
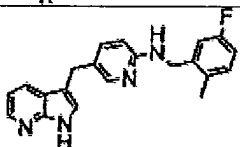
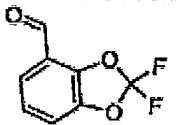
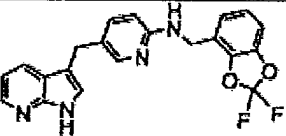
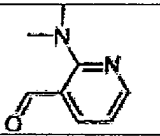
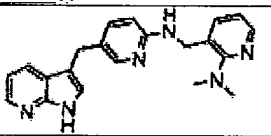
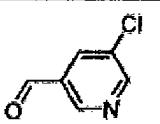
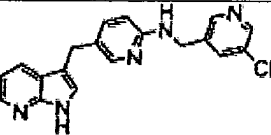
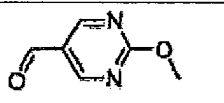
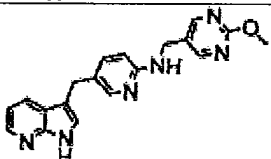
Número de composto	Aldeído	Composto	MS (ESI) $[M+H]^+$ observada
P-0212			351,1
P-0213			338,1
P-0214			395,9
P-0215			345,9
P-0216			349,1
P-0217			329,1
P-0218			369,1
P-0219			345,9
P-0220			355,1
P-0221			367,1
P-0222			345,9
P-0223			334,3

Número de composto	Aldeído	Composto	MS (ESI) $[M+H]^+$ observada
P-0224			345,9
P-0225			401,1
P-0226			383,1
P-0227			383,9
P-0228			401,1
P-0229			334,3
P-0230			334,3
P-0342			383,1
P-0343			333,1
P-0344			401,1
P-0345			367,1
P-0346			401,1

Número de composto	Aldeído	Composto	MS (ESI) $[M+H]^+$ observada
P-0347			401,1
P-0348			417,1
P-0349			417,1
P-0350			401,1
P-0351			383,1
P-0352			363,1
P-0353			360,3
P-0354			367,1
P-0355			334,3
P-0356			351,1
P-0357			373,1
P-0358			400,3

Número de composto	Aldeído	Composto	MS (ESI) $[M+H]^+$ observada
P-0359			379,1
P-0360			401,1
P-0361			444,3
P-0362			351,1
P-0363			417,1
P-0364			367,1
P-0365			401,1
P-0366			363,1
P-0367			381,1
P-0368			347,1
P-0369			416,3
P-0370			376,3

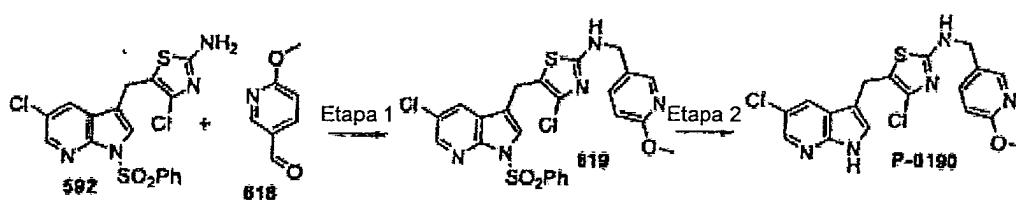
Número de composto	Aldeído	Composto	MS (ESI) $[M+H]^+$ observada
P-0371			363,1
P-0372			347,1
P-0373			367,1
P-0374			400,3
P-0375			401,1
P-0376			413,9
P-0377			453,9
P-0380			383,1
P-0381			317,2
P-0382			367,1
P-0383			343,1

Número de composto	Aldeído	Composto	MS (ESI) $[M+H]^+$ observada
P-0384			415,2
P-0385			345,4
P-0386			345,2
P-0387			427,1
P-0397			347,1
P-0398			396,1
P-0399			359,1
P-0400			350,3
P-0401			347,1

Exemplo 40: Síntese de [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amina P-0190

[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amina P-0190 foi sintetizada em 2 etapas a partir de 5-(1-benzenossulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-ilamina **592**, conforme mostrado no Esquema 196.

Esquema 196



Etapa I – Preparo de [5-(1-benzenosulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-il]-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**619**):

5-(1-Benzenosulfonil-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-ilamina (**592**, 30 mg, 0,083 mmol, preparada conforme descrito no Exemplo 27, Esquema 183) foi combinada com 6-metóxi-piridina-3-carbaldeído (**618**, 26,2 mg, 0,165 mmol) em um frasco de reação para micro-ondas de 2 mL. A mistura foi dissolvida em etanol: ácido acético (95:5, 0,6 mL). Cianoborohidreto suportado sobre sílica (1,0 mmol/g, 83 mg, 0,083 mmol) foi adicionado e a mistura foi irradiada com micro-ondas sob 300 watts durante 5 minutos a 100 °C. A sílica foi separada através de centrifugação e a solução sobrenadante foi decantada. O resíduo de sílica foi enxaguado com etanol (0,500 mL) e centrifugado. Os solventes foram combinados e removidos sob pressão reduzida para proporcionar o composto desejado **619**, o qual foi usado sem outra purificação.

Etapa II – Preparo de [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0190**):

[5-(1-Benzenosulfonil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-4-cloro-tiazol-2-il]-(6-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amina **619** foi combinada com metanol: hidróxido de potássio (1M) (1:1, 0,5 mL). A mistura foi aquecida a 80 °C durante 2 horas. Ácido acético (0,1 mL) foi adicionado e os solventes removidos sob pressão reduzida. O resíduo restante foi dissolvido em sulfóxido de dimetila (0,4 mL) e purificado através de HPLC de fase reversa sobre uma coluna Phenomenex (50 mm x 10 mm ID) eluindo com ácido trifluoroacético a 0,1 % em água e acetonitrilo a 20 a 100 % com ácido trifluoroacético a 0,1% durante 16 minutos em uma taxa de fluxo de 6 mL/minuto para fornecer o composto desejado **P-0190**, MS (ESI) $[M+H]^+ = 419,9$.

Compostos adicionais foram preparados seguindo o protocolo do esquema 196, substituindo 6-metóxi-piridina-3-carbaldeído **618** pelo aldeído

adequado na etapa 1. Os compostos a seguir foram feitos seguindo este procedimento:

[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-tiazol-2-ilmetil-amina (**P-0189**),

5 Benzil-[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina (**P-0192**),

[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3-metóxi-benzil)-amina (**P-0193**),

10 (4-cloro-benzil)-[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina (**P-0194**),

[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-flúor-benzil)-amina (**P-0195**),

[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,4-dimetil-tiazol-5-ilmetil)-amina (**P-0196**),

15 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-amina (**P-0197**),

[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-etil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amina (**P-0198**),

20 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metóxi-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0199**),

[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-amina (**P-0200**),

[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amina (**P-0201**),

25 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-metil-tiazol-5-ilmetil)-amina (**P-0202**),

[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-cloro-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0203**),

30 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-3-ilmetil-amina (**P-0236**),

[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-piridin-4-ilmetil-amina (**P-0237**),

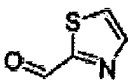
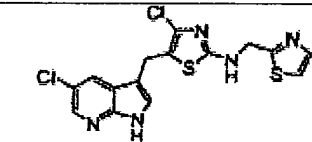
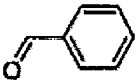
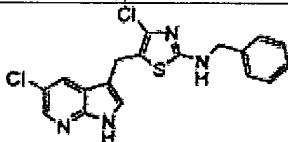
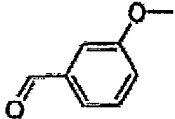
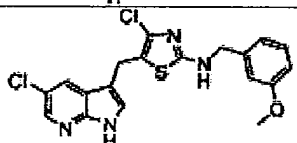
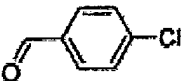
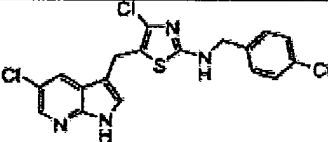
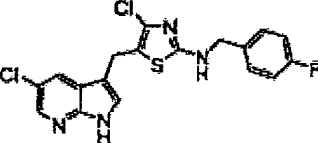
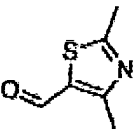
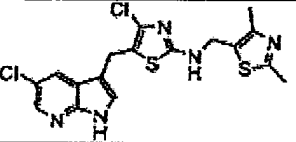
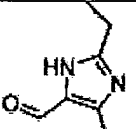
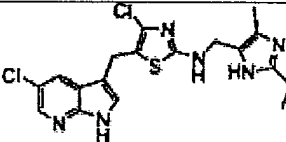
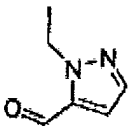
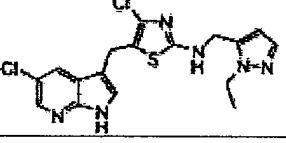
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3-cloro-piridin-4-ilmetil)-amina (**P-0238**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(1-etil-1H-pirazol-4-ilmetil)-amina (**P-0239**),
- 5 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-fluoropiridin-2-ilmetil)-amina (**P-0240**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(5-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0241**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0242**),
- 10 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-cloro-6-flúor-benzil)-amina (**P-0243**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-fenetil-amina (**P-0244**),
- 15 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2,4-difluorobenzil)-amina (**P-0245**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-flúor-benzil)-amina (**P-0246**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-metóxi-piridin-3-ilmetil)-amina (**P-0247**),
- 20 (2-cloro-benzil)-[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina (**P-0248**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-metil-benzil)-amina (**P-0249**),
- 25 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-cloro-4-flúor-benzil)-amina (**P-0250**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3-fluoropiridin-2-ilmetil)-amina (**P-0251**),
- [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-morfolin-4-il-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0252**),
- 30 [4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(3,5-dicloro-piridin-4-ilmetil)-amina (**P-0253**),

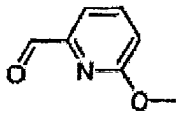
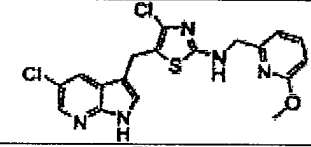
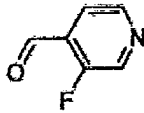
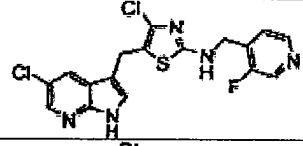
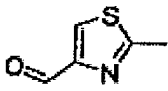
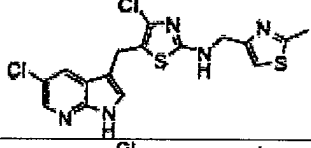
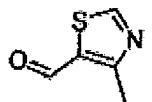
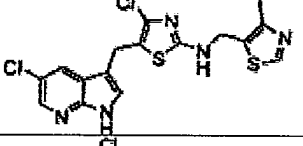
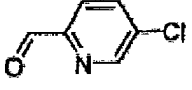
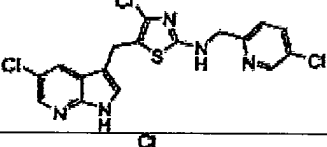
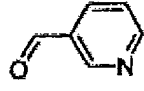
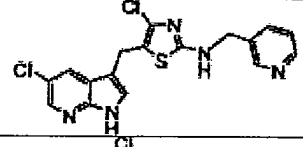
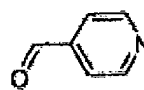
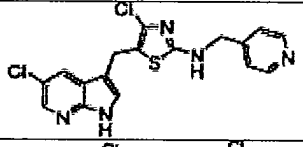
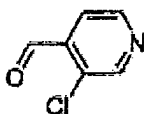
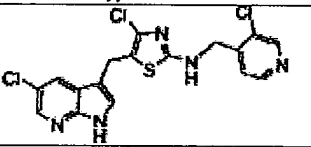
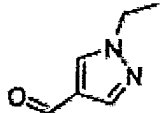
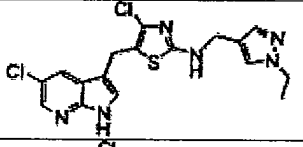
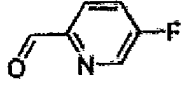
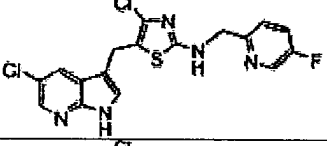
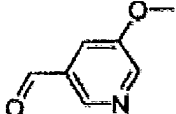
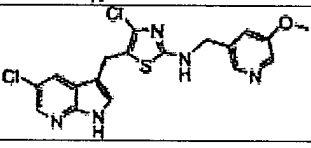
[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(2-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0254**) e

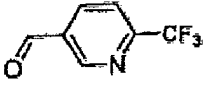
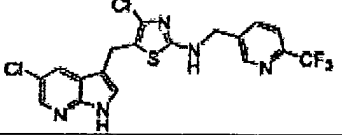
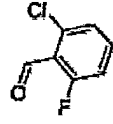
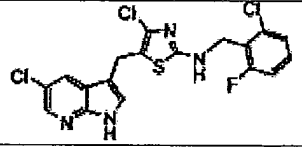
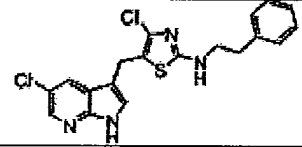
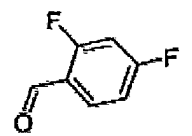
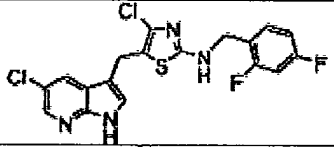
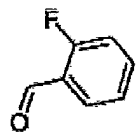
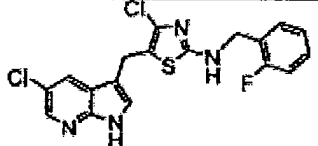
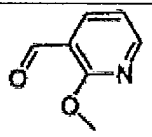
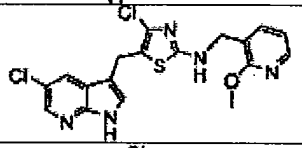
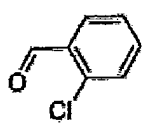
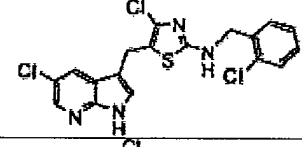
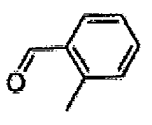
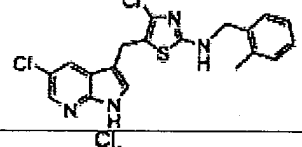
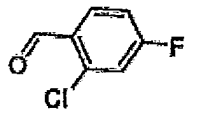
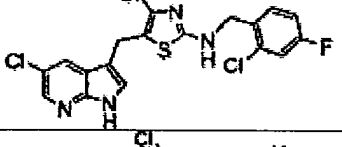
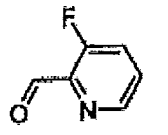
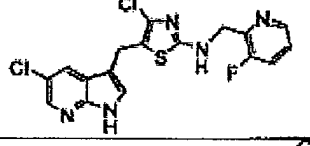
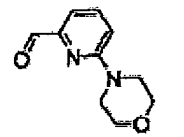
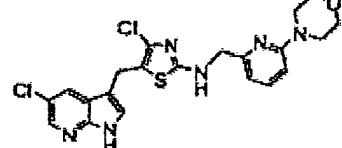
[4-cloro-5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-amina (**P-0255**).

5

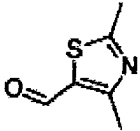
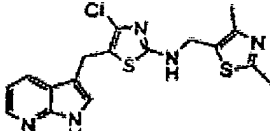
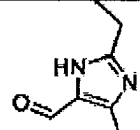
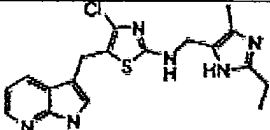
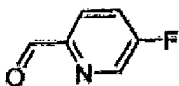
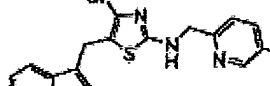
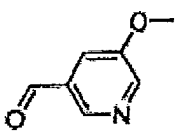
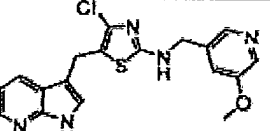
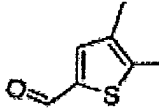
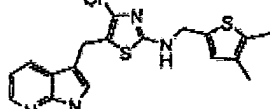
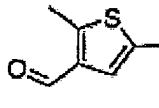
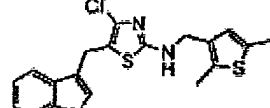
A tabela a seguir indica o aldeído (Coluna 2) usado na etapa 1 do Esquema 196 para fornecer os compostos (Coluna 3). A Coluna 1 fornece o número de composto e a Coluna 4, o resultado da espectrometria de massa experimental.

Número de composto	Aldeído	Composto	MS (ESI) $[M+H]^+$ observada
P-0189			395,9
P-0192			389,1
P-0193			419,1
P-0194			425,1
P-0195			407,1
P-0196			423,9
P-0197			421,1
P-0198			407,1

Número de composto	Aldeído	Composto	MS (ESI) $[M+H]^+$ observada
P-0199			419,9
P-0200			407,9
P-0201			409,9
P-0202			409,9
P-0203			423,9
P-0236			390,3
P-0237			390,3
P-0238			425,9
P-0239			407,1
P-0240			407,9
P-0241			419,9

Número de composto	Aldeído	Composto	MS (ESI) $[M+H]^+$ observada
P-0242			458,3
P-0243			443,1
P-0244			403,1
P-0245			424,7
P-0246			407,1
P-0247			419,9
P-0248			424,7
P-0249			403,1
P-0250			441,1
P-0251			407,9
P-0252			475,1

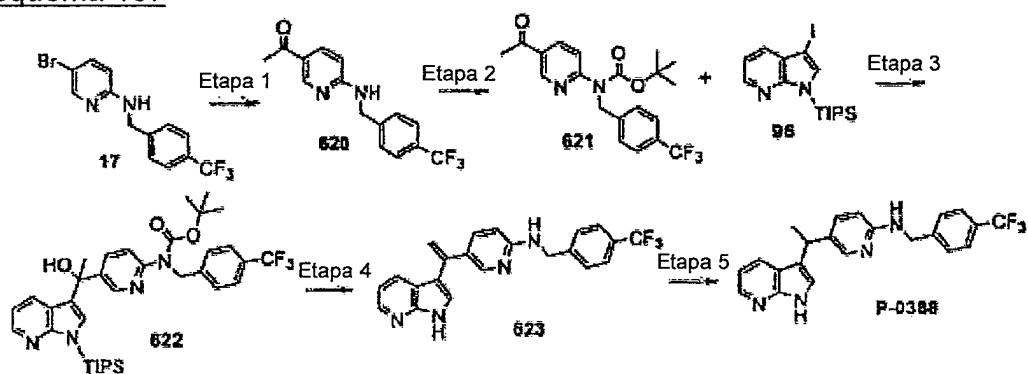
massa experimental.

Número de composto	Aldeído	Composto	MS (ESI) $[M+H]^+$ observada
P-0204			390,3
P-0205			387,1
P-0206			373,9
P-0207			386,3
P-0208			389,1
P-0209			389,1

Exemplo 41: Síntese de 5-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)- etil]-piridin-2-il-(4-trifluorometil-benzil)-amina P-0388

5-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)- etil]-piridin-2-il-(4-trifluorometil-benzil)-amina **P-0388** foi sintetizada a partir de (5-bromo-piridin-2-il)-(4-trifluorometil-benzil)-amina **17** , conforme mostrado no Esquema 197.

Esquema 197



Etapa 1 -Preparo de 1-[6-(4-trifluorometil-benzilamino)-piridin-3-il]- etanona (620):

(5-bromo-piridin-2-il)-(4-trifluorometil-benzil)-amina (**17**, 3,00 g, 9,06 mmols) foi dissolvida em tetra-hidrofurano (80 mL). A reação foi esfriada para -78 °C sob uma atmosfera de argônio. n-butil-lítio em hexano a 2,5 M (10,9 mL) foi adicionado. A reação foi agitada a -78 °C durante 60 minutos. N-metóxi-N-metilacetamida (1,93 mL, 18,1 mmols) foi adicionada à reação, a qual foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. A reação foi entornada em cloreto de amônio a 1M e salmoura, e extraída com acetato de etila. As porções orgânicas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e o filtrado foi adsorvido sobre sílica. A mistura foi purificada através de cromatografia de sílica-gel (acetato de etila: hexanos) para fornecer o composto desejado como um óleo, que cristalizou até um sólido branco (**620**, 1,328 g, 50%), consistindo na estrutura de composto ¹H-RMN e MS (ESI): [M+H⁺]⁺=295,3.

Etapa 2 -Preparo de terc-butil éster de ácido (5-acetil-piridin-2-il)-(4-trifluorometil-benzil)-carbâmico (621):

A 1-[6-(4-trifluorometil-benzilamino)-piridin-3-il]- etanona (**620**, 1,30 g, 4,42 mmols) em tetra-hidrofurano (15,0 mL) foram adicionados dicarbonato de di-terc-butila (1,10 g, 5,04 mmols), 4-dimetilaminopiridina (0,0259 g, 0,21 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (0,888 mL, 5,10 mmols) sob uma atmosfera de nitrogênio. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura foi extraída com acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado. As porções orgânicas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e o filtrado foi adsorvido sobre sílica. A mistura foi purificada através de cromatografia de sílica-gel (acetato de etila:hexanos a 0-15%) para fornecer o composto desejado como um óleo que solidificou em um sólido branco (**621**, 1,29g, 74%), consistindo na estrutura de composto ¹H-RMN.

Etapa 3 -Preparo de 1-[6-(4-trifluorometil-benzilamino)-piridin-3-il]-1-(1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)- etanol (622):

3-Iodo-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**96**, 485,9 mg, 1,21 mmol) foi dissolvida em tetra-hidrofurano (8 mL) a -20 °C sob uma at-

atmosfera de nitrogênio. Cloreto de isopropil magnésio em tetra-hidrofurano a 2,0 M (0,655 mL) foi adicionado. A reação foi agitada a -20 °C durante 1 hora. À reação, foi adicionado terc-butil éster de ácido (5-acetil-piridin-2-il)-(4-trifluorometil-benzil)-carbâmico (**621**, 300,0 mg, 0,76 mmol) em tetra-
 5 hidrofurano (6 mL). A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi extraída com acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado. As porções orgânicas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e o filtrado foi adsorvido sobre sílica. A mistura foi purificada através de cromatografia de sílica-gel (acetato de etila:hexanos), para fornecer o composto desejado como um óleo (**622**, 125 mg, 29%), consistindo na
 10 estrutura de composto ¹H-RMN.

Etapa 4 -Preparo de 5-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-vinil]-piridin-2-il-(4-trifluorometil-benzil)-amina (**623**):

1-[6-(4-trifluorometil-benzilamino)-piridin-3-il]-1-(1-tri-isopropil-
 15 silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)- etanol (**622**, 125,0 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em acetonitrilo (11,7 mL) e ácido trifluoroacético (0,175 mL, 2,3 mmols) e trietil-silano (0,292 mL, 1,8 mmol) foram adicionados. A reação foi aquecida para refluxo durante a noite. A reação foi concentrada e, então, lavada com acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado. As porções
 20 orgânicas foram secas com sulfato de sódio anidro, filtradas e o filtrado foi fixado sob sílica. A mistura foi purificada através de cromatografia de sílica-gel (acetato de etila:hexanos a 0-60%) para fornecer o composto desejado (**623**, 43 mg, 50%), consistindo na estrutura de composto ¹H-RMN.

Etapa 5 -Preparo de 5-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)- etil]-piridin-2-il-(4-trifluorometil-benzil)-amina (**P-0388**):

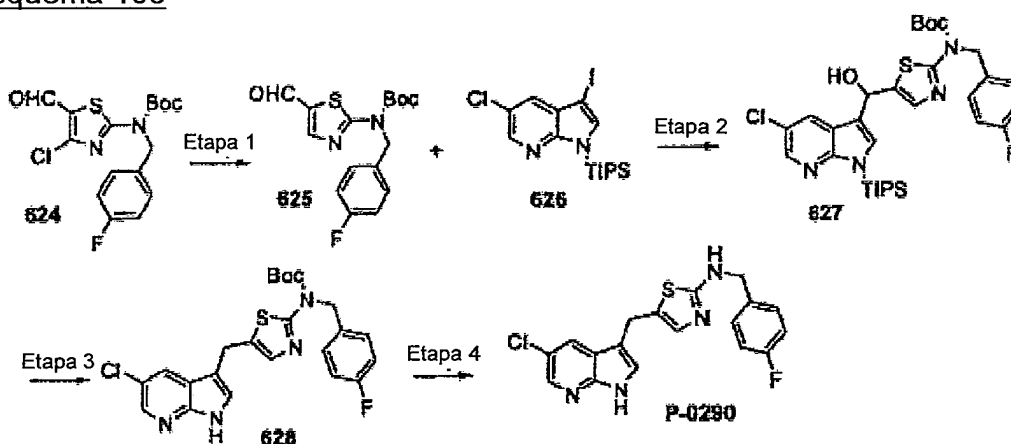
5-[1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-vinil]-piridin-2-il-(4-trifluorometil-benzil)-amina (**623**, 0,043 g, 0,00011 mol) foi dissolvida em tetra-hidrofurano (10 mL) e metanol (10 mL). A reação foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (0,2068 mPa (30 psi)) durante a noite. A reação foi filtrada através
 30 de Celite e o filtrado adsorvido sobre sílica e purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila:hexanos) para fornecer o composto desejado como um sólido branco (**P-0388**, 2,1 mg, 5%), consistin-

do na estrutura de composto ^1H -RMN e MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+=397,6$.

Exemplo 42: Síntese de [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-flúor-benzil)-amina P-0290

- 5 [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-(4-flúor-benzil)-amina **P-0290** foi sintetizada em quatro etapas a partir de terc-butil éster de ácido (4-flúor-benzil)-(4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-carbâmico **624**, conforme mostrado no Esquema 198.

Esquema 198



- 10 Etapa 1 -Preparo de terc-butil éster de ácido (4-flúor-benzil)-(4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-carbâmico (**625**):

A uma solução de terc-butil éster de ácido (4-flúor-benzil)-(4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-carbâmico (**624**, 1 g, 2,70 mmols, preparado conforme descrito no Exemplo 5, Esquema 159, Etapa 2, onde 4-(aminometil)piridina **516** é substituída por p-fluorobenzilamina, isto é, o intermediário no preparo de composto **P-0156**) em metanol (100 mL) foram adicionados Pd/C (100 mg, umedecido com 50% de água) e acetato de sódio (660 mg, 8,09 mmols) e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (0,3447 mPa (50 psi)) durante a noite, observando ~50% de conversão através de LC/MS. A mistura foi filtrada sobre um leito de Celite e o solvente foi removido a vácuo e purificado através de cromatografia de sílica-gel (acetato de etila/heptano) para fornecer o composto desejado como um sólido incolor (450 mg, 50 %), consistindo na estrutura de composto ^1H -RMN.

Etapa 2 -Preparo de terc-butil éster de ácido {5-[5-cloro-1-tri-isopropil-silanil-

1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-hidróxi-metil]-tiazol-2-il)-(4-flúor-benzil)-carbâmico (627):

A uma solução de 5-cloro-3-iodo-1-(tri-isopropil-silil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**626**, 300 mg, 0,69 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL) a -20 °C foi adicionado gota a gota cloreto de isopropil magnésio (tetra-hidrofurano a 2 M, 0,44 mL, 0,88 mmol). A mistura de reação foi deixada aquecer até 0 °C durante 10 minutos e, então, esfriada até -40 °C. A essa mistura de reação foi adicionada uma solução de terc-butil éster de ácido (4-flúor-benzil)-(4-cloro-5-formil-tiazol-2-il)-carbâmico (**625**, 211 mg, 0,63 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL). A mistura de reação foi deixada aquecer até 0°C durante 30 minutos e, então, resfriada rapidamente com salmoura (50 mL). A mistura foi transferida a um funil separatório e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada a vácuo para proporcionar o material bruto, o qual foi purificado através de uma cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/heptano a 0-30%) para fornecer o composto desejado como uma espuma (120 mg, 30%), consistindo na estrutura ¹H-RMN.

Etapa 3 -Preparo de terc-butil éster de ácido [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il)-(4-flúor-benzil)-carbâmico (628):

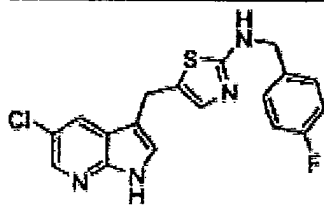
A uma solução de terc-butil éster de ácido {5-[(5-cloro-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-hidróxi-metil]-tiazol-2-il)-(4-flúor-benzil)-carbâmico (**627**, 120 mg, 0,186 mmol) em acetonitrilo (3 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,14 mL, 1,86 mmol) e trietil-silano (0,30 mL, 1,86 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 2 horas a 40°C. O solvente foi então removido a vácuo e o resíduo foi usado diretamente na etapa seguinte.

Etapa 4: Preparo de [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il)-(4-flúor-benzil)-amina (P-0290):

A uma solução de terc-butil éster de ácido [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il)-(4-flúor-benzil)-carbâmico bruto (**628**, 0,186 mmol, teoria) em diclorometano (5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado ácido trifluoroacético (1 mL) e a reação foi deixada agitar durante

a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo captado em acetato de etila e, então, lavado com carbonato de potássio saturado aquoso, certificando-se de que a basicidade foi atingida. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi reextraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e evaporadas a vácuo para proporcionar o produto bruto, o qual foi purificado através de cromatografia de sílica-gel (metanol/acetato de etila a 0-10%). O solvente foi removido a vácuo e o material foi triturado com diclorometano para proporcionar o composto desejado como um sólido incolor (20 mg, 29 % sobre 2 etapas) consistindo na estrutura de composto ¹H-RMN e MS (ESI): [M+H]⁺=372,9.

(4-flúor-benzil)-[5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-tiazol-2-il]-amina P-0389

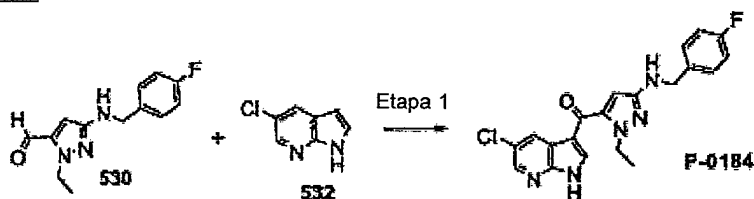


foi sintetizada seguindo o protocolo do esquema 198, substituindo 5-cloro-3-iodo-1-(tri-isopropil-silil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina **626** por 3-iodo-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina **96**, para fornecer o composto desejado, consistindo na estrutura ¹H-RMN e MS (ESI): [M+H]⁺=339,0.

Exemplo 43: Síntese de (5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[2- etil-5-(4-flúor-benzilamino)-2H-pirazol-3-il]-metanona P-0184

(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[2-etil-5-(4-flúor-benzilamino)-2H-pirazol-3-il]-metanona **P-0184** foi sintetizada a partir de 5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina **532** em 1 etapa, conforme mostrado o Esquema 199.

Esquema 199



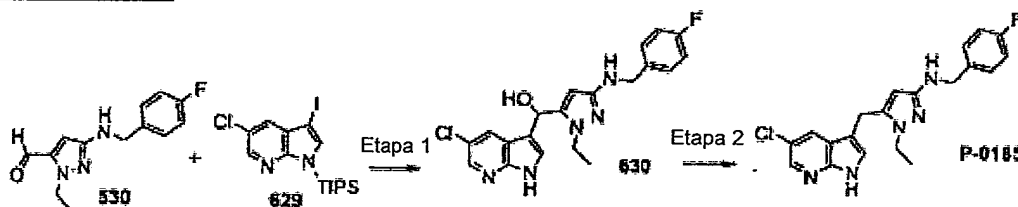
Etapa 1 -Síntese de (5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[2- etil-5-(4-flúor-benzilamino)-2H-pirazol-3-il]-metanona (P-0184):

5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**532**, 0,068 g, 0,44 mmol) foi combinada com metanol (10 mL) e hidróxido de potássio (0,16 g, 2,8 mmols). A mistura foi agitada durante 50 minutos, então, 2- etil-5-(4-flúor-benzilamino)-2H-pirazol-3-carbaldeído (**530**, 0,100 g, 0,40 mmol, preparado conforme descrito no Exemplo 8, Esquema 162, Etapa 5) foi adicionado e a reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e, então, concentrada. Acetato de etila foi adicionado e a mistura foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. Após secagem sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificação com cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com um gradiente de acetato de etila (10-100%) em hexanos proporcionou o composto desejado (0,0033 g, 2%). MS (ESI) $[M+H]^+$ = 398,1.

Exemplo 44: Síntese de [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1- etil-1H-pirazol-3-il]-(4-flúor-benzil)-amina P-0185

[[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1- etil-1H-pirazol-3-il]-(4-flúor-benzil)-amina **P-0185** foi sintetizada a partir de 5-cloro-3-iodo-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina **629** em 2 etapas, conforme mostrado no esquema 200.

Esquema 200



Etapa 1 -Síntese de (5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[2- etil-5-(4-flúor-benzilamino)-2H-pirazol-3-il]-metanol (630):

5-cloro-3-iodo-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**629**, 0,15 g, 0,34 mmol) foi dissolvida em tetra-hidrofurano (3 mL, 40 mmols) e a solução foi esfriada para -20 °C. Cloreto de isopropil magnésio a 2 M em tetra-hidrofurano (200 µL) foi adicionado gota a gota e a reação foi agitada e deixada aquecer para -5 °C. Após a reação ter esfriado para -20 °C, 2- etil-5-(4-flúor-benzilamino)-2H-pirazol-3-carbaldeído (**530**, 0,043 g, 0,17 mmol,

preparado conforme descrito no Exemplo 8, Esquema 162, Etapa 5) em tetra-hidrofurano (4 mL) foi adicionado à mistura. A reação foi agitada e deixada aquecer para -5 °C, então, concentrada, acetato de etila foi adicionado e a mistura foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. Após secagem sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificação com cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com um gradiente de acetato de etila (5-80%) em hexanos proporcionou o composto desejado (**630**, 0,038 g, 40%).

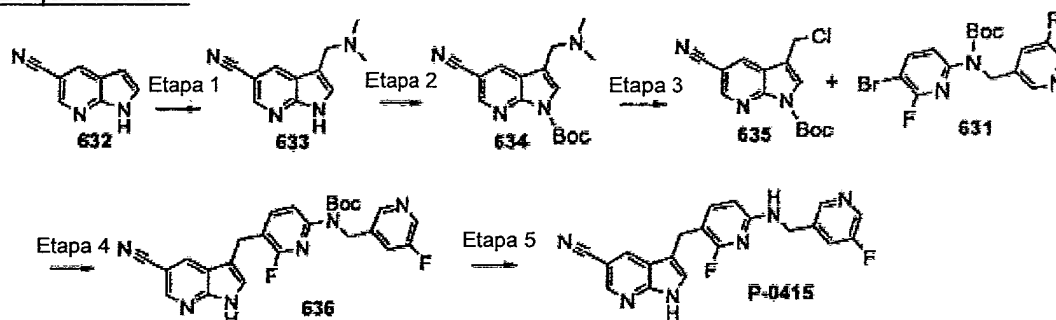
Etapa 2 -Síntese de [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-etil-1H-pirazol-3 -il]-(4-flúor-benzil)-amina (**P-0185**):

(5-cloro-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-[2-etil-5-(4-flúor-benzilamino)-2H-pirazol-3-il]-metanol (**630**, 0,045 g, 0,081 mmol) foi dissolvido em acetonitrilo (5 mL) e trietil-silano (0,4 mL, 2,0 mmol) foi adicionado, seguido por ácido trifluoroacético (0,2 mL, 2,0 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos, então, agitada a 60°C durante 45 minutos. O solvente foi removido sob pressão reduzida, acetato de etila foi adicionado e o orgânico foi lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. Após secagem sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi evaporado até secagem. Purificação com cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com um gradiente de acetato de etila (40-100%) em hexanos proporcionou o composto desejado (**P-0185**, 0,0068 g, 22%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 384,1$.

Exemplo 45: Síntese de 3-2-flúor-6-[(5-flúor-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo **P-0415**

3-2-flúor-6-[(5-flúor-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrila **P-0415** foi sintetizada em 5 etapas a partir de 1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo **632**, conforme mostrado no Esquema 201.

Esquema 201



Etapa 1 -Síntese de 3-dimetilaminometil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (633):

A 1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**632**, 3,00 g, 0,0210 mol) em álcool isopropílico (120 mL) foram adicionados hidrocloreto de dimetilamina (1,91 g, 0,0235 mol) e formaldeído (0,708 g, 0,0236 mol). A reação foi aquecida até refluxo durante a noite, então, concentrada, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com metanol a 5% a 30% em diclorometano contendo trietilamina a 0,3% para proporcionar o composto desejado (**633**, 2,0 g, 48%).

Etapa 2 -Síntese de terc-butil éster de ácido 5-ciano-3-dimetilaminometil-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (634):

A 3-dimetilaminometil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (**633**, 2,0 g, 0,010 mol) em tetra-hidrofurano (60,0 mL) foram adicionados dicarbonato de di-terc-butila (2,62 g, 0,0120 mol), 4-dimetilaminopiridina (0,12 g, 0,0010 mol) e trietilamina (4,0 mL, 0,029 mol). A reação foi agitada a 45 °C durante o fim de semana, então, concentrada, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com metanol a 2% a 30% em diclorometano em hexano para proporcionar o composto desejado (**634**, 2,50 g, 83%).

Etapa 3 -Síntese de terc-butil éster de ácido 3-clorometil-5-ciano-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (635):

A terc-butil éster de ácido 5-ciano-3-dimetilaminometil-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (634, 2,60 g, 8,66 mmols) em tolueno (60,0 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionado cloroformiato de etila (0,828 mL, 8,66 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, então, entornada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila a 20% a 100% em hexano para proporcionar um sólido branco (635, 400 mg, 16%).

10 Etapa 4 -Síntese de terc-butil éster de ácido [5-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-flúor-piridin-2-il]-(5-flúor-piridin-3-ilmetil)-carbâmico (636):

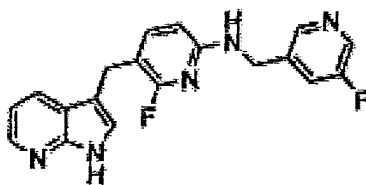
A terc-butil éster de ácido (5-bromo-6-flúor-piridin-2-il)-(5-flúor-piridin-3-ilmetil)-carbâmico (631, 0,600 g, 1,50 mmol, preparado conforme descrito no Exemplo 21) em tetra-hidrofurano (10,0 mL) a -25 °C sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada uma solução de cloreto de isopropil magnésio (tetra-hidrofurano a 2,0 M, 0,730 mL). A reação foi deixada aquecer até 5 °C durante 1 hora. A reação foi esfriada para -35 °C, seguido pela adição de uma solução de CuCN.2LiCl (tetra-hidrofurano a 0,65 M, 2,4 mL). Após 5 minutos, terc-butil éster de ácido 3-clorometil-5-ciano-pirrol[2,3-b]piridina-1-carboxílico (635, 0,086 g, 0,29 mmol) em tetra-hidrofurano (4,0 mL) foi adicionado à reação. A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante 1 hora, então, entornada em uma solução de amônia diluída e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila a 20% a 100% em hexano para proporcionar o composto desejado (636, 0,13 g, 92%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 477,4$.

25 Etapa 5 -Síntese de 3-2-flúor-6-[(5-flúor-piridin-3-ilmetil)-amino]-piridin-3-ilmetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (P-0415):

30 A terc-butil éster de ácido [5-(5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-6-flúor-piridin-2-il]-(5-flúor-piridin-3-ilmetil)-carbâmico (636, 0,130 g, 0,27 mmol) em diclorometano (10,0 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético

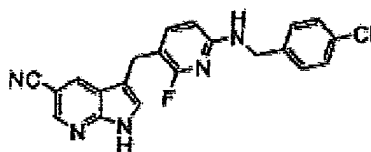
(1,00 mL, 0,0130 moles). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi concentrada, entornada em carbonato de potássio aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com acetato de etila a 25% a 100% em hexano para proporcionar um sólido branco (P-0415, 85,6 mg, 83,4%). MS (ESI) $[M+H]^+ = 377,0$.

(5-flúor-piridin-3-ilmetil)-[6-flúor-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-piridin-2-il]-amina P-0414



foi preparada seguindo o protocolo do Esquema 201, substituindo 1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo **632** por 1H-pirrol[2,3-b]piridina na Etapa 1. MS (ESI) $[M+H]^+ = 352,5$.

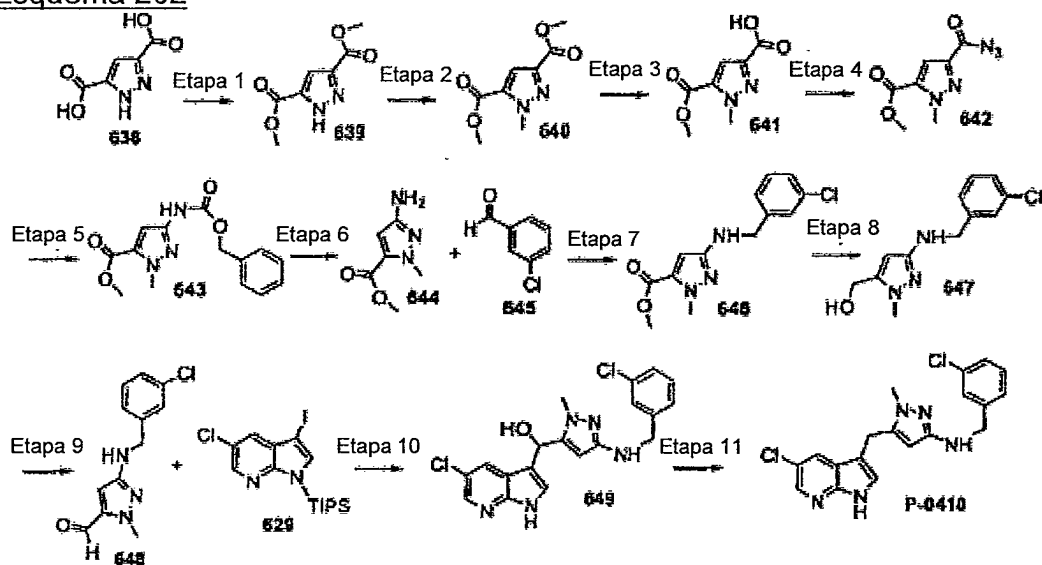
3-[6-(4-cloro-benzilamino)-2-flúor-piridin-3-ilmetil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo P-0432



foi preparado seguindo o protocolo do Esquema 201, substituindo terc-butil éster de ácido (5-bromo-6-flúor-piridin-2-il)-(5-flúor-piridin-3-ilmetil)-carbâmico **631** por terc-butil éster de ácido (5-bromo-6-flúor-piridin-2-il)-(4-cloro-benzil)-carbâmico **637** (preparado conforme descrito no Exemplo 21) na Etapa 4. MS (ESI) $[M+H]^+ = 391,9$.

Exemplo 46: Síntese de (3-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-amina P-0410

(3-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-amina **P-0410** foi sintetizada em 11 etapas a partir de mono-hidrato de ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico **638**, conforme mostrado no Esquema 202.

Esquema 202Etapa 1 -Preparo de dimetil éster de ácido 1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (639):

Mono-hidrato de ácido 1H-Pirazol-3,5-dicarboxílico (638, 21,1 g, 121,0 mmols) foi combinado com metanol (350 mL) e cloreto de hidrogênio (10 mL). A reação foi agitada em refluxo durante a noite e, então, concentra-

5 da. O sólido resultante foi lavado com acetato de etila e hexanos e seco sob pressão reduzida. O composto **639** obtido foi usado sem outra purificação. MS (ESI) $[M+H]^+ = 185,0$.

10 Etapa 2 -Preparo de dimetil éster de ácido 1-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (640):

Dimetil éster de ácido 1H-Pirazol-3,5-dicarboxílico (**639**, 9,1 g, 49,0 mmols) foi combinado com acetona (400 mL) e carbonato de potássio (10,2 g, 74,1 mmols). A mistura foi agitada durante 40 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. À suspensão em agitação, iodeto de metila (3,4 mL, 54,0 mmols) foi adicionado gota a gota. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e, então, o solvente foi evaporado sob pressão re-

15 duzida. O sólido resultante foi lavado com água e filtrado. Após tolueno ser adicionado, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto **640** resultante foi usado sem outra purificação.

20 Etapa 3 -Preparo de 5-metil-éster de ácido 1-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (641):

Dimetil éster de ácido 1-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**640**,

3,7 g, 19,0 mmols) foi combinado com 1,4-dioxano (20 mL) e água (60 mL). Ácido sulfúrico concentrado (1,0 mL) em 2 mL de água foi adicionado à solução. Após a reação ser agitada durante a noite em refluxo, ela foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada até a precipitação começar. A
5 mistura obtida foi deixada descansar durante a noite. O sólido resultante foi filtrado e seco sob pressão reduzida. As frações aquosas coletadas foram extraídas com acetato de etila. A porção orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. Um sólido adicional foi cristalizado a partir de acetato de etila para proporcionar o composto desejado (**641**, 2,33 g, 68%).

10 MS (ESI) $[M+H]^+ = 185,0$, ponto de fusão de 175 °C.

Etapa 4 -Preparo de metil éster de ácido 5-azidocarbonil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (642):

5-metil éster de ácido 1-metil-1H-pirazol-3,5-dicarboxílico (**641**, 3,2 g, 17,0 mmols) foi combinado com cloreto de tionila (5 mL). A reação foi
15 aquecida até refluxo durante 40 minutos e, então, concentrada duas vezes a partir de tolueno. O sólido resultante foi seco sob pressão reduzida durante a noite. O produto foi dissolvido em acetona (20 mL) e azida de sódio (3,5 g, 54,0 mmols) foi adicionada em água (10 mL) rapidamente de uma vez. A solução obtida foi agitada durante um minuto e, então, entornada em água
20 gelada (50 mL). O precipitado foi filtrado e seco sob pressão reduzida. o composto final foi usado sem outra purificação (**642**, 2,8 g, 77%).

Etapa 5 -Preparo de metil éster de ácido 5-benziloxycarbonilamino-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (643):

Metil éster de ácido 5-Azidocarbonil-2-metil-2H-pirazol-3-
25 carboxílico (**642**, 2,8 g, 13,0 mmols) foi combinado com tolueno (35 mL) e álcool benzílico (2,1 mL, 20,0 mmols). A reação foi aquecida até refluxo durante 45 minutos e, então, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto (**643**, 2,4 g, 62%) foi lavado com metanol e seco sob vácuo. MS (ESI) $[M+H]^+ = 290,3$.

30 Etapa 6 - Preparo de metil éster de ácido 5-amino-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (644):

Metil éster de ácido 5-Benziloxycarbonilamino-2-metil-2H-pirazol-

3-carboxílico (**643**, 2,2 g, 7,6 mmols) foi combinado com metanol (50 mL) e paládio sobre carbono a 10% (500 mg). A mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante três horas. A mistura foi filtrada através de Celite e o solvente foi removido sob pressão reduzida para proporcionar o composto desejado (**644**, 1,2 g, 98%). (ESI) $[M+H]^+ = 156,1$.

Etapa 7 -Preparo de metil éster de ácido 5-(3-cloro-benzilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**646**):

Metil éster de ácido 5-Amino-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (**644**, 1,3 g, 8,0 mmols) foi combinado com 3-clorobenzaldeído (**645**, 0,95 mL, 8,4 mmols) e acetonitrilo (40 mL). Ácido trifluoroacético (3,2 mL, 42,0 mmols) foi adicionado, seguido por trietil-silano (6,7 mL, 42,0 mmols). A reação foi aquecida até refluxo durante a noite e, então, concentrada. Acetato de etila foi adicionado e a solução foi lavada com carbonato de potássio a 1N. A porção orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O composto (**646**, 0,944 g, 42%) foi cristalizado a partir de uma mistura de acetato de etila:hexano.

Etapa 8 -Preparo de [5-(3-cloro-benzilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol (**647**):

Metil éster de ácido 5-(3-cloro-benzilamino)-2-metil-2 H-pirazola-3-carboxílico (**646**, 0,944 g, 3,37 mmols) foi combinado com tetra-hidrofurano (20 mL) e a solução foi esfriada para -40 °C. Tetra-hidroaluminato de lítio a 1,0 M em tetra-hidrofurano (3,7 mL) foi adicionado e a reação foi agitada durante 45 min a -20 °C. Tetra-hidroaluminato de lítio a 1,0 M em tetra-hidrofurano (3,7 mL) foi adicionado a -40 °C e a reação foi agitada a 10°C. Deca-hidrato de sulfato de sódio foi adicionado em pequenas porções e a mistura foi agitada durante duas horas em temperatura ambiente, então, filtrada através de Celite e concentrada. O composto resultante (**647**, 0,821 g, 97%) foi lavado com uma mistura de acetato de etila:hexanos e seco sob pressão reduzida.

Etapa 9 -Preparo de 5-(3-cloro-benzilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-carbaldeído (**648**):

[5-(3-cloro-benzilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol (**647**,

0,821 g, 3,26 mmols) foi combinado com diclorometano (70 mL) e óxido de manganês (IV) (4 g). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi filtrada através de Celite e concentrada. Purificação através de cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com um gradiente de acetato de etila (10-100%) em hexano proporcionou o aldeído desejado (**648**, 0,482 g, 60%).

Etapa 10 - Preparo de [5-(3-cloro-benzilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-(5-cloro-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**649**):

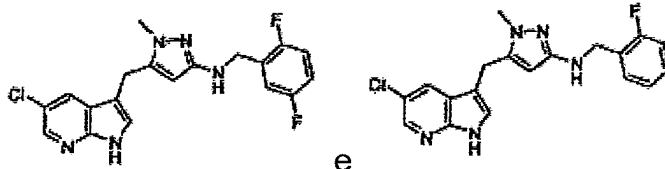
5-cloro-3-iodo-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (**629**, 0,19 g, 0,44 mmol) foi dissolvida em tetra-hidrofurano (0,9 mL). A solução foi esfriada para -20 °C. Cloreto de isopropil magnésio a 2M em tetra-hidrofurano (200 µL) foi adicionado gota a gota à mistura, então, agitada a -5 °C. Após a reação ter esfriado para -20 °C, 5-(3-cloro-benzilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-carbaldeído (**648**, 0,050 g, 0,20 mmol) em 2 mL de tetra-hidrofurano foi adicionado de uma vez à mistura. A reação foi agitada a 0 °C e, então, concentrada. Acetato de etila foi adicionado e a mistura foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. A porção orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. Purificação com cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com um gradiente de acetato de etila (5-80%) em hexano proporcionou o composto desejado (**649**, 0,033 g, 30%). (ESI) $[M+H]^+ = 558,3, 560,9$.

Etapa 11 -Preparo de (3-cloro-benzil)-[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1 H-pirazol-3-il]-amina (**P-0410**):

[5-(3-cloro-benzilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-(5-cloro-1-tri-isopropil-silanil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-metanol (**649**, 0,033 g, 0,059 mmol) foi combinado com diclorometano (5 mL, 0,08 mol) e trietil-silano (200 µL, 1,0 mmol) foi adicionado, seguido por ácido trifluoroacético (100 µL, 1,0 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e, então, concentrada. Acetato de etila foi adicionado e a porção orgânica foi lavada com carbonato de potássio a 1M, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada. Purificação com cromatografia rápida em sílica-gel eluindo com um gradiente de metanol (2-20%) e diclorometano, seguido por lavagens

com uma mistura de acetato de etila:hexano proporcionou o composto desejado (P-0410, 0,0039 g, 17%). (ESI) $[M+H]^+ = 387,30$.

[5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-(2,5-difluorobenzil)-amina P-0411 e [5-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-(2-flúor-benzil)-amina P-0413,



respectivamente, foram preparadas seguindo o protocolo do Esquema 202, substituindo 3-clorobenzaldeído 645 por 2,5-difluorobenzaldeído e 2-fluorobenzaldeído, respectivamente, na Etapa 7. (ESI) $[M+H]^+ = 389,95$ (P-0411) e 370,20 (P-0413).

10 Exemplo 47: Ensaios de atividade enzimática

Ensaios para a atividade de c-Kit e c-Fms são conhecidos na técnica, por exemplo, conforme descrito na descrição na Publicação de Pedido de Patente US número 2007/0032519, cuja descrição é aqui incorporada por referência em sua totalidade. Ensaios similares podem ser usados para avaliar a atividade de TrkA, TrkB e HGK.

Ensaios baseados em célula adicionais podem ser correlacionados à atividade de Fms dos compostos da invenção. Por exemplo, a capacidade de células precursoras de osteoclasto (comercialmente disponíveis da Lonza) de diferenciar em osteoclastos maduros, em virtude de estimulação por M-CSF e RANKL, na presença de compostos pode ser medida usando um método análogo àquele previamente reportado (Hudson et al., Journal of Urology, 1947, 58: 89-92), onde a quantidade de fosfatase ácida no sobrenadante (isto é, TRAP5b excretado por osteoclastos maduros) é proporcional ao número de osteoclastos maduros presentes. Em outro exemplo, a capacidade de células de macrófago de murino M-CSF-dependentes (BAC1.2F5) de proliferar na presença de compostos pode ser medida através de cultura das células conforme previamente descrito (Morgan et al., Journal of Cellular Physiology, 1987, 130: 420-427) e determinando a viabilidade celular através de análise dos níveis de ATP na cultura de célula

(Crouch et al., Journal of Immunological Methods, 1993, 160: 81-8).

Compostos P-0092, P-0093, P-0094, P-0095, P-0096, P-0097, P-0098, P-0099, P-0100, P-0101, P-0102, P-0103, P-0104, P-0105, P-0107, P-0108, P-0109, P-0111, P-0112, P-0113, P-0114, P-0115, P-0116, P-0118, P-0120, P-0121, P-0122, P-0123, P-0125, P-0126, P-0127, P-0128, P-0129, P-0131, P-0132, P-0138, P-0143, P-0144, P-0145, P-0148, P-0154, P-0156, P-0157, P-0159, P-0161, P-0163, P-0170, P-0171, P-0173, P-0174, P-0176, P-0177, P-0179, P-0180, P-0181, P-0182, P-0186, P-0187, P-0188, P-0190, P-0192, P-0193, P-0194, P-0195, P-0197, P-0199, P-0201, P-0203, P-0205, P-0206, P-0208, P-0211, P-0212, P-0213, P-0214, P-0215, P-0216, P-0217, P-0218, P-0219, P-0221, P-0222, P-0224, P-0225, P-0226, P-0228, P-0234, P-0237, P-0239, P-0240, P-0242, P-0243, P-0244, P-0245, P-0246, P-0252, P-0253, P-0255, P-0257, P-0258, P-0259, P-0260, P-0262, P-0263, P-0264, P-0265, P-0266, P-0267, P-0268, P-0269, P-0270, P-0271, P-0272, P-0273, P-0274, P-0275, P-0276, P-0277, P-0278, P-0279, P-0280, P-0281, P-0282, P-0283, P-0284, P-0285, P-0286, P-0287, P-0288, P-0289, P-0290, P-0291, P-0294, P-0297, P-0298, P-0301, P-0302, P-0303, P-0305, P-0306, P-0307, P-0308, P-0309, P-0311, P-0312, P-0313, P-0314, P-0316, P-0319, P-0320, P-0321, P-0322, P-0323, P-0324, P-0325, P-0326, P-0327, P-0328, P-0329, P-0330, P-0331, P-0332, P-0334, P-0336, P-0337, P-0338, P-0339, P-0340, P-0341, P-0342, P-0343, P-0344, P-0345, P-0346, P-0347, P-0348, P-0350, P-0351, P-0352, P-0354, P-0355, P-0356, P-0357, P-0358, P-0359, P-0361, P-0362, P-0363, P-0365, P-0366, P-0367, P-0368, P-0369, P-0370, P-0371, P-0372, P-0373, P-0375, P-0376, P-0377, P-0378, P-0379, P-0382, P-0383, P-0385, P-0387, P-0390, P-0392, P-0393, P-0394, P-0395, P-0396, P-0402, P-0404, P-0406, P-0407, P-0408, P-0409 e P-0412 demonstraram uma IC₅₀ de menos de 1 μ M em pelo menos um dos ensaios de c-kit descritos na Publicação de Pedido de Patente US número 2007/0032519.

Compostos P-0092, P-0093, P-0094, P-0095, P-0096, P-0097, P-0098, P-0099, P-0100, P-0101, P-0102, P-0103, P-0104, P-0105, P-0106, P-0107, P-0108, P-0109, P-0110, P-0111, P-0112, P-0113, P-0114, P-0115, P-0116, P-0117, P-0118, P-0119, P-0120, P-0121, P-0122, P-0123, P-0125,

P-0126, P-0127, P-0128, P-0129, P-0130, P-0131, P-0132, P-0134, P-0135,
 P-0136, P-0137, P-0140, P-0141, P-0142, P-0143, P-0144, P-0145, P-0146,
 P-0147, P-0148, P-0149, P-0150, P-0151, P-0152, P-0153, P-0154, P-0156,
 P-0157, P-0158, P-0159, P-0160, P-0161, P-0163, P-0164, P-0165, P-0167,
 5 P-0168, P-0169, P-0170, P-0171, P-0172, P-0173, P-0174, P-0175, P-0176,
 P-0179, P-0180, P-0181, P-0182, P-0183, P-0185, P-0186, P-0187, P-0188,
 P-0189, P-0190, P-0191, P-0192, P-0193, P-0194, P-0195, P-0196, P-0197,
 P-0198, P-0199, P-0200, P-0201, P-0202, P-0203, P-0204, P-0205, P-0206,
 P-0207, P-0208, P-0209, P-0210, P-0211, P-0212, P-0213, P-0214, P-0215,
 10 P-0216, P-0217, P-0218, P-0219, P-0220, P-0221, P-0222, P-0223, P-0224,
 P-0225, P-0226, P-0227, P-0228, P-0229, P-0230, P-0231, P-0232, P-0233,
 P-0234, P-0235, P-0236, P-0237, P-0238, P-0239, P-0240, P-0241, P-0242,
 P-0243, P-0244, P-0245, P-0246, P-0247, P-0248, P-0249, P-0250, P-0251,
 P-0252, P-0253, P-0254, P-0255, P-0256, P-0257, P-0258, P-0259, P-0260,
 15 P-0261, P-0262, P-0263, P-0264, P-0265, P-0266, P-0267, P-0268, P-0269,
 P-0270, P-0271, P-0272, P-0273, P-0274, P-0275, P-0276, P-0277, P-0278,
 P-0279, P-0280, P-0281, P-0282, P-0283, P-0284, P-0285, P-0286, P-0287,
 P-0288, P-0289, P-0290, P-0291, P-0292, P-0293, P-0294, P-0295, P-0296,
 P-0297, P-0298, P-0299, P-0300, P-0301, P-0302, P-0303, P-0304, P-0305,
 20 P-0306, P-0307, P-0308, P-0309, P-0310, P-0311, P-0312, P-0313, P-0314,
 P-0315, P-0316, P-0317, P-0318, P-0319, P-0320, P-0321, P-0322, P-0323,
 P-0324, P-0325, P-0326, P-0327, P-0328, P-0329, P-0330, P-0331, P-0332,
 P-0333, P-0334, P-0335, P-0336, P-0337, P-0338, P-0339, P-0340, P-0341,
 P-0342, P-0343, P-0344, P-0345, P-0346, P-0347, P-0348, P-0349, P-0350,
 25 P-0351, P-0352, P-0353, P-0354, P-0355, P-0356, P-0357, P-0358, P-0359,
 P-0360, P-0361, P-0362, P-0363, P-0364, P-0365, P-0366, P-0367, P-0368,
 P-0369, P-0370, P-0371, P-0372, P-0373, P-0374, P-0375, P-0376, P-0377,
 P-0378, P-0379, P-0380, P-0381, P-0382, P-0383, P-0384, P-0385, P-0386,
 P-0387, P-0390, P-0391, P-0392, P-0393, P-0394, P-0395, P-0396, P-0402,
 30 P-0403, P-0404, P-0405, P-0406, P-0407, P-0408, P-0409 e P-0412 tinham
 uma IC₅₀ de menos de 1 µM em pelo menos um dos ensaios de Fms descri-
 tos na Publicação de Pedido de Patente US número US 2007/0032519.

Compostos foram similarmente ensaiados para determinar os valores de IC_{50} com relação à inibição de atividade de quinase TrkA, para o qual os compostos P-0157, P-0171, P-0179, P-0180, P-0303 e P-0412 tinham uma IC_{50} de menos de 1 μ M nesse ensaio de TrkA. Os compostos foram similarmente ensaiados para determinar os valores de IC_{50} com relação à inibição de atividade de HGK, para o qual os compostos P-0156, P-0177, P-0179, P-0195, P-0201, P-0203, P-0206, P-0207, P-0231, P-0240, P-0241, P-0255, P-0324, P-0341 e P-0403 tinham uma IC_{50} de menos de 1 μ M.

Todas as patentes e outras referências citadas no relatório descritivo são indicativas do nível de habilidade daqueles versados na técnica à qual a invenção pertence e são incorporadas por referência em suas totalidades, incluindo quaisquer tabelas e figuras, até o mesmo ponto como se cada referência tivesse sido incorporada por referência em sua totalidade individualmente.

Aqueles versados na técnica apreciarão prontamente que a presente invenção é bem-adaptada para obter as finalidades e vantagens mencionadas, bem como aquelas inerentes à mesma. Os métodos, variações e composições descritos aqui como presentemente representativos de modalidades preferidas são exemplificativos e não significam limitações do escopo da invenção. Alterações nos mesmos e outros usos ocorrerão para aqueles versados na técnica, aos quais são abrangidas dentro do espírito da invenção, conforme definido pelo escopo das reivindicações.

Será prontamente evidente para aqueles versados na técnica que várias substituições e modificações podem ser feitas na invenção descrita aqui sem se desviar do escopo e espírito da invenção. Por exemplo, variações podem ser feitas para proporcionar compostos adicionais de fórmula I e/ou vários métodos de administração podem ser usados. Assim, tais modalidades adicionais estão dentro do escopo da presente invenção e das reivindicações a seguir.

A invenção ilustrativamente descrita aqui pode, adequadamente, ser praticada na presença de qualquer elemento ou elementos, limitação ou limitações as quais não são especificamente divulgadas aqui. Os termos e

expressões os quais foram empregados são usados como termos de descrição e não de limitação e não há intenção quanto ao uso de tais termos e expressões de excluir quaisquer equivalentes das características mostradas e descritas ou partes das mesmas, mas é reconhecido que várias modificações são possíveis dentro do escopo da invenção reivindicada. Assim, deve ser entendido que embora a presente invenção tenha sido especificamente descrita através de modalidades preferidas e características opcionais, modificação e variação dos conceitos aqui descritos podem ser escolhidas por aqueles versados na técnica e que tais modificações e variações são consideradas como estando dentro do escopo da presente invenção, conforme definido pelas reivindicações em anexo.

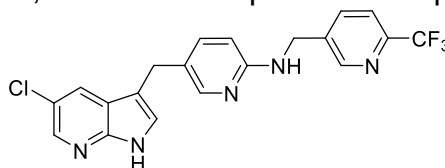
Além disso, onde características ou aspectos da invenção são descritos em termos de grupos de Markush ou outro grupamento de alternativas, aqueles versados na técnica reconhecerão que a invenção também é, desse modo, descrita em termos de qualquer membro ou subgrupo individual de membros do grupo de Markush ou outro grupo.

Também, a menos que indicado ao contrário, onde diversos valores numéricos são fornecidos para as modalidades, modalidades adicionais são descritas tomando-se quaisquer 2 valores diferentes como pontos finais de uma faixa. Tais faixas também estão dentro do escopo da invenção descrita.

Assim, modalidades adicionais estão dentro do escopo da invenção e dentro das reivindicações a seguir.

REIVINDICAÇÃO

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Uso do composto como definido na reivindicação 1,
5 caracterizado pelo fato de que é na preparação de uma composição para o tratamento de um indivíduo que sofre de ou está em risco de uma doença ou condição mediada por c-kit e/ou c-fms, em que a condição ou doença é selecionada do grupo que consiste em tumores de mastócitos, câncer de pulmão de pequenas células, câncer de testículo, tumores estromais
10 gastrointestinais, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas do trato genital feminino, sarcomas de origem neuroectodérmica, carcinoma colorretal, carcinoma in situ, neoplasia de células de Schwann associada a neurofibromatose aguda leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielóide crônica, mieloma múltiplo, mastocitose, melanoma, câncer de mama,
15 câncer de ovário, câncer de próstata, tumores de mastócitos caninos, câncer metastático, metástase de câncer nos ossos ou outros tecidos, doenças mieloproliferativas crônicas, mielofibrose, rim hipertrofia, asma, artrite reumatóide, rinite alérgica, esclerose múltipla, osteoartrite, síndrome inflamatória do intestino, rejeição de transplantes, lúpus eritematoso
20 sistêmico, colite ulcerosa, doença de Crohn, doença pulmonar obstrutiva crônica, enfisema, doença de Kawasaki, diabetes miellorragia II diabetes, ins resistência ulin, hiperglicemia, obesidade, lipólise, hipereosinofilia, osteoporose, risco aumentado de fratura, doença de Paget, hipercalcemia, osteomielite, osteólise periprosetética ou mediada por detritos de desgaste,
25 endometriose, glomerulonefrite, nefrite intersticial, nefrite por lúpus, nefrite tubular acidente vascular cerebral, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, dor inflamatória, dor crônica e dor óssea.