

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

(21) **PI0707538-3 A2**

(22) Data de Depósito: 29/01/2007
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 471/04
A61K 31/437
A61P 31/18

(54) Título: **DERIVADOS DE AMIDA HETEROBICÍCLICA**

(30) Prioridade Unionista: 07/02/2006 EP 06 101363.7

(73) Titular(es): F. Hoffmann-La Roche AG

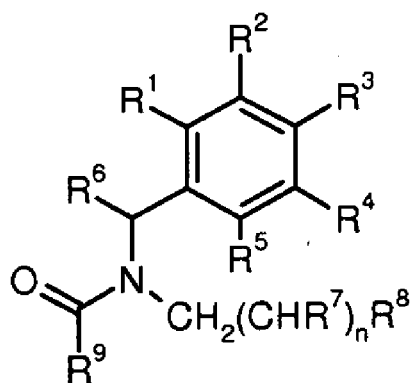
(72) Inventor(es): Cyrille Maugeais, Holger Kuehne, Michelangelo Scalone, Patrizio Mattei, Philippe Pflieger, Thomas Luebbbers

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

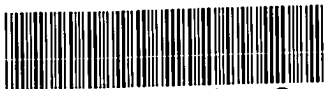
(86) Pedido Internacional: PCT EP2007050814 de 29/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/090751 de 16/08/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE AMIDA HETEROBICÍCLICA. A presente invenção refere-se a compostos de fórmula I processos para sua preparação, seu uso como farmacêuticos e às composições farmacêuticas que os compreendem.



(I)

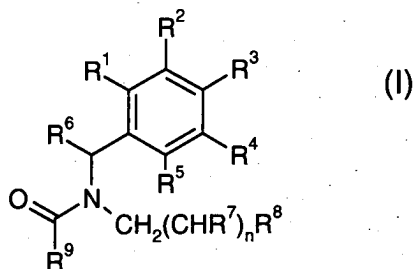


PI0707538-3

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE AMIDA HETEROBICÍCLICA".

A presente invenção refere-se a novos derivados de amida heterobíclica, processos para sua preparação, seu uso como farmacêuticos e a composições farmacêuticas que os compreendem.

Mais particularmente, a presente invenção fornece em um primeiro aspecto um composto de fórmula I



em que

R^1 , R^2 , R^4 e R^5 são independentemente um do outro, hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi ou halogênio;

R^3 é C_1 - C_6 alquila, halogeno- C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi, halogeno- C_1 - C_6 alcóxi, arilóxi, C_3 C_7 cicloalquila, halogeno- C_3 - C_7 cicloalquila ou pentafluorossulfuranila; ou

R^2 e R^3 empregados juntos com os átomos de carbono, eles são ligados para formar um anel carbocíclico de 5 ou 6 membros ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados a partir de N, O ou S;

R^6 é hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila;

R^7 é hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, hidróxi ou halogênio;

R^8 é C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquenila, halogeno- C_1 - C_6 alquila, heterociclila, heteroarila, fenila, OR^{10} , em que R^{10} é C_1 - C_6 alquila ou fenila, $-NR^{11}R^{12}$, em que R^{11} e R^{12} independentemente um do outro, são selecionados a partir de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, e fenila, ou $-C(O)-OR^{13}$, em que R^{13} é hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila;

R^9 é 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ila ou 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ila;

n é 1, 2 ou 3;

e todos os sais farmacologicamente aceitáveis destes.

Os compostos de fórmula I podem suportar substituintes dentro de sua estrutura, por exemplo podem suportar substituintes de 1H-pirrólo[2,3-c]piridin-7-ila ou 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ila ou fenila apropriados, por exemplo, 1H-pirrólo[2,3-c]piridin-7-ila pode ser substituído por um ou dois substituintes selecionados a partir de halogênio, C₁-C₆ alquila, halogeno-C₁-C₆ alquila e C(O)OCH₃; fenila pode ser substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de halogênio, C₁-C₆ alquila, halogeno-C₁-C₆ alquila e halogeno-C₁-C₆ alcóxi.

Desse modo, em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula I em que

R¹, R², R⁴ e R⁵ são independentemente um do outro hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi ou halogênio;

R³ é C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, arilóxi, cicloalquila ou pentafluorossulfuranila; ou

R² e R³ empregados junto com os átomos de carbono, eles são ligados para formar um anel carbocíclico de 5 ou 6 membros ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados a partir de N, O ou S;

R⁶ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;

R⁷ é hidrogênio, C₁-C₆ alquila, hidróxi ou halogênio;

R⁸ é C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, halogeno-C₁-C₆ alquila, heterociclila, heteroarila, fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de halogênio, C₁-C₆ alquila, halogeno-C₁-C₆ alquila e halogeno-C₁-C₆ alcóxi, OR¹⁰, em que R¹⁰ é C₁-C₆ alquila ou fenila, -NR¹¹R¹², em que R¹¹ e R¹² independentemente um do outro são selecionados a partir de hidrogênio, C₁-C₆ alquila, e fenila, ou -C(O)-OR¹³, em que R¹³ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquila;

R⁹ é 1H-pirrólo[2,3-c]piridin-7-ila ou 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ila, que é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes selecionados a partir de halogênio, C₁-C₆ alquila, halogeno-C₁-C₆ alquila e C(O)OCH₃;

n é 1, 2 ou 3;

e todos os sais farmacologicamente aceitáveis destes.

O termo "C₁-C₆ alquila", só ou em combinação com outros grupos, refere-se um radical de hidrocarboneto alifático saturado monovalente de cadeia linear ou ramificada de um a seis átomos de carbono. Os Exemplos de grupos C₁-C₆ alquila de cadeia linear e ramificada são metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, terc-butila, as pentilas isoméricas e as hexilas isoméricas.

O termo "C₂-C₆ alquênica", só ou em combinação, significa um radical de hidrocarboneto de cadeia linear e ramificada que compreende uma ligação olefínica e até 6 átomos de carbono. Os Exemplos de grupos alquênica são etenila, 1-propênica, 2-propênica, isopropênica, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-metilpropen-1-ila e 2-metilalila.

O termo "C₃-C₇ cicloalquila" denota um grupo carbocíclico saturado, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila ou cicloheptila.

O termo "C₁-C₆ alcóxi" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' é C₁-C₆ alquila e o termo "C₁-C₆ alquila" tem a significação previamente determinada. Os Exemplos de C₁-C₆ alcóxi são, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi e terc-butóxi.

O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "halogeno-C₁-C₆ alquila" refere-se a C₁-C₆ alquila como definido acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo C₁-C₆ alquila é substituído por um átomo de halogênio. Os Exemplos incluem trifluorometila, pentafluoroetila, difluorometila, fluorometila e clorodifluorometila.

O termo "halogeno-C₁-C₆ alcóxi" refere-se a C₁-C₆ alcóxi como definido acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do C₁-C₆ alcóxi é substituído por um átomo de halogênio. Os Exemplos incluem trifluorometóxi, difluorometóxi, fluorometóxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetóxi e clorodifluorometóxi.

O termo "heteroarila" refere-se a um anel aromático de 5 ou 6 membros que pode compreender um, dois ou três átomos selecionados a

partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. Os Exemplos de grupos heteroari-
la são por exemplo furila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tienila,
isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, imidazolila, pirrolila, pirazolila ou
triazolila.

5 O termo "heterociclila" refere-se a um anel de 5 ou 6 membros
saturado ou parcialmente insaturado, que compreende um, dois ou três áto-
mos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os Exemplos de
heterociclila incluem piperidinila, piperazinila, azepanila, pirrolidinila, imidazo-
linila, morfolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, diidrofurila, tetraidrofurila, dii-
10 dropiranila, tetrahidropiranila, tetraidrotiopiranila e tiomorfolinila.

O termo "forma um anel carbocíclico de 5 ou 6 membros ou um
anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo um ou dois heteroátomos
selecionados a partir do grupo que consiste em N, O ou S, o referido anel
carbocíclico ou heterocíclico que é não substituído ou substituído por um,
15 dois, três ou quatro grupos independentemente selecionados a partir de C₁-
C₆ alquila, C₃-C₇ cicloalquila, C₁-C₆ alcóxi, halogênio e halogeno-C₁-C₆ alqui-
la" refere-se a um anel carbocíclico saturado de 5 ou 6 membros (ciclopenti-
la ou cicloexila) ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros que contém um
ou dois átomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, tal como pirrolidinila, tia-
20 zolidinila, isotiazolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila ou
piranila. Tal anel pode ser não substituído ou substituído por um, dois, três
ou quatro grupos independentemente selecionados a partir de C₁-C₆ alquila,
C₃-C₇ cicloalquila, C₁-C₆ alcóxi, halogênio, e halogeno-C₁-C₆ alquila.

O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" refere-se a esses
25 sais que retêm a eficácia biológica e propriedades das bases livres ou ácidos
livres, que não são biologicamente ou de outra maneira indesejáveis. Os
sais são formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido
bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares, por e-
xemplo, ácido clorídrico e ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido
30 propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido
malônico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico,
ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido meta-

nossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, e similares. Além disso, estes sais podem ser preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou uma base orgânica ao ácido livre. Sais derivados de uma base inorgânica incluem, porém não são limitados a, sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, e similares. Sais derivados de bases orgânicas incluem, porém não são limitados a, sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas que incluem aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas e resinas de troca iônica básicas, tais como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliamina, e similares. O composto de fórmula I podem estar da mesma forma presente na forma de zwitteríons. Em uma modalidade a presente invenção fornece um sal de cloridrato de um composto de fórmula I.

Os compostos de fórmula I podem ser da mesma forma solvatados, por exemplo, hidratados. A solvatação pode ser efetuada no curso do processo de fabricação ou podem ocorrer por exemplo, como uma consequência de propriedades higroscópicas de um composto inicialmente anidro de fórmula I (hidratação). O termo sais farmacologicamente aceitáveis também incluem solvatos fisiologicamente aceitáveis.

Os compostos de fórmula I podem ter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem existir na forma de enantiômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros tais como, por exemplo, racematos, diastereoisômeros opticamente puros, misturas de diastereoisômeros, racematos diastereoisoméricos ou misturas de racematos diastereoisoméricos. As formas opticamente ativas podem ser obtidas, por exemplo, por resolução dos racematos, por síntese assimétrica ou cromatografia assimétrica (cromatografia com um adsorvente ou eluante). A invenção abrange todas estas formas.

Será apreciado, que os compostos de fórmula geral I, nesta invenção, podem ser derivados em grupos funcionais para fornecer derivados, os quais são capazes de conversão novamente para o composto de origem *in vivo*. Derivados fisiologicamente aceitáveis e metabolicamente lábeis, que

são capazes de produzir os compostos de origem de fórmula geral I *in vivo*, estão da mesma forma dentro do escopo desta invenção.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece compostos de fórmula I, que têm as seguintes significações independentemente, coletivamente ou em qualquer combinação ou subcombinação:

R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são hidrogênio;

R³ é C₁-C₆ alquila;

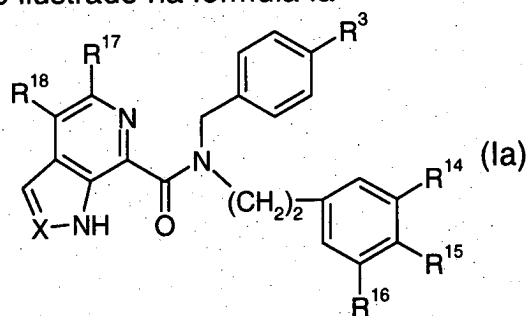
R⁸ é fenila que é não substituída ou substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de halogênio, C₁-C₆ alquila, halogeno-C₁-C₆ alquila e halogeno-C₁-C₆ alcóxi;

R⁹ é 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ila ou 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ila, que é não substituído ou substituído por um ou dois substituintes selecionados a partir de halogênio, C₁-C₆ alquila, halogeno-C₁-C₆ alquila e C(O)OCH₃;

n é 1;

e todos os sais farmacologicamente aceitáveis destes.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula I como ilustrado na fórmula Ia



em que

R³ é C₁-C₆ alquila;

R¹⁴, R¹⁵ e R¹⁶ são independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, halogeno-C₁-C₆ alquila ou halogeno-C₁-C₆ alcóxi;

R¹⁷ e R¹⁸ são independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, halogeno-C₁-C₆ alquila ou C(O)OCH₃; e

X é =CH- ou =N-.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece um composto

de fórmula Ia em que

R^3 é C₁-C₆ alquila;

R^{14} é hidrogênio, halogênio, halogeno-C₁-C₆ alquila ou halogeno-C₁-C₆ alcóxi;

5 R^{15} é hidrogênio, halogênio ou C₁-C₆ alquila;

R^{16} é hidrogênio ou halogênio;

R^{17} e R^{18} são independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, halogeno-C₁-C₆ alquila ou C(O)OCH₃; e

X é =CH- ou =N-.

10 Em ainda outra modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula Ia em que

R^3 é C₁-C₆ alquila;

R^{14} , R^{15} e R^{16} são independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, halogeno-C₁-C₆ alquila ou halogeno-C₁-C₆ alcóxi;

15 R^{17} é hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, halogeno-C₁-C₆ alquila ou C(O)OCH₃;

R^{18} é hidrogênio, halogênio ou C₁-C₆ alquila; e

X é =CH- ou =N-.

20 Em ainda outra modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula Ia em que

R^3 é C₁-C₆ alquila;

R^{14} é hidrogênio, halogênio, halogeno-C₁-C₆ alquila ou halogeno-C₁-C₆ alcóxi;

25 R^{15} é hidrogênio, halogênio ou C₁-C₆ alquila;

R^{16} é hidrogênio ou halogênio;

R^{17} é hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, halogeno-C₁-C₆ alquila ou C(O)OCH₃;

R^{18} é hidrogênio, halogênio ou C₁-C₆ alquila; e

30 X é =CH- ou =N-.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula Ia

em que

R^3 é $C(CH_3)_3$;

R^{14} é hidrogênio, Cl, CF_3 , OCF_3 ou $OCHF_2$;

R^{15} é hidrogênio, F, Cl ou CH_3 ;

5 R^{16} é hidrogênio ou F;

R^{17} é hidrogênio, halogênio, CH_3 , CF_3 , Cl ou $C(O)OCH_3$;

R^{18} é hidrogênio, F ou CH_3 ; e

X é =CH- ou =N-.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção fornece um

10 composto de fórmula Ia

em que

R^3 é $C(CH_3)_3$;

R^{14} é hidrogênio, Cl, CF_3 , OCF_3 ou $OCHF_2$;

R^{15} é hidrogênio, F, Cl ou CH_3 ;

15 R^{16} é hidrogênio ou F;

R^{17} é hidrogênio, halogênio, CH_3 , CF_3 , Cl ou $C(O)OCH_3$;

R^{18} é hidrogênio, F ou CH_3 ; e

X é =CH-.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção fornece um

20 composto de fórmula Ia

em que

R^3 é $C(CH_3)_3$;

R^{14} é Cl ou CF_3 ;

R^{15} é hidrogênio ou Cl;

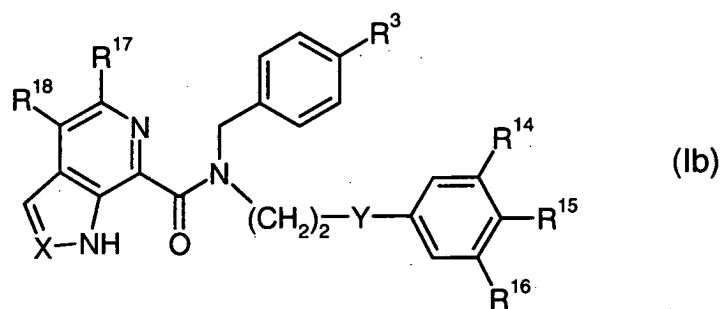
25 R^{16} é hidrogênio ou F;

R^{17} e R^{18} são hidrogênio; e

X é =N-.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um compos-

to de fórmula I como ilustrado na fórmula Ib



em que

R^3 é C_1 - C_6 alquila;

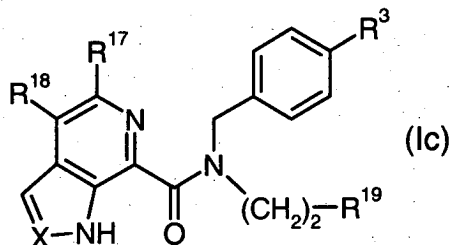
R^{14} , R^{15} e R^{16} são independentemente hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquila, halogeno- C_1 - C_6 alquila ou halogeno- C_1 - C_6 alcóxi;

5 R^{17} e R^{18} são independentemente hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquila, halogeno- C_1 - C_6 alquila ou $C(O)OCH_3$;

X é =CH- ou =N-; e

Y é O, N-H, ou $N(C_1$ - C_6 alquila).

10 Em outra modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula I como ilustrado na fórmula Ic



em que

R^3 é C_1 - C_6 alquila;

R^{17} e R^{18} são independentemente hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquila, halogeno- C_1 - C_6 alquila ou $C(O)OCH_3$;

15 R^{19} é C_1 - C_6 alquila, O- C_1 - C_6 alquila, N(H)- C_1 - C_6 alquila ou $N(C_1$ - C_6 alquil)- C_1 - C_6 alquila; e

X é =CH- ou =N-.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece um composto de fórmula I selecionado a partir de

20 (4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,

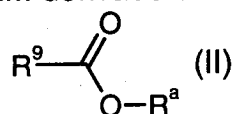
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido

- 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-
pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-
5 pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-(2-p-tolil-etil)-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-
c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido
1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
10 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido
1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de
ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-flúor-5-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de
15 ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-fenetil-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-
c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 5-metil-
1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
20 (4-terc-butil-benzil)-(2-p-tolil-etil)-amida de ácido 5-metil-1H-
pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido
5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de
25 ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-difluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido
1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido
5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
30 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3-flúor-5-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de
ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-fenetil-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-

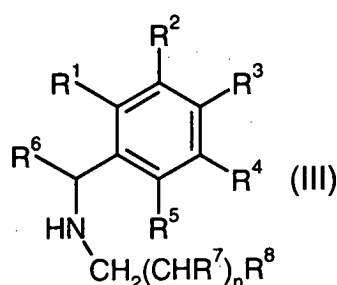
- c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3-difluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido
 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de
 5 ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido
 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de
 ácido 4-flúor-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 10 (4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de
 ácido 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de
 ácido 4-flúor-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido
 15 4-flúor-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 4-
 flúor-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido
 4-flúor-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 20 (4-terc-butil-benzil)-(2-p-tolil-etil)-amida de ácido 4-flúor-1H-
 pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de
 ácido 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido
 25 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 5-
 trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido
 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 30 (4-terc-butil-benzil)-(2-p-tolil-etil)-amida de ácido 5-trifluorometil-
 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 4-

- metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 5-
 metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 4-flúor-
 5 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-
 pirazolo[3,4-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de
 ácido 1H-pirazolo[3,4-c]piridina-7-carboxílico,
 10 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido
 1H-pirazolo[3,4-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 5-
 cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-
 15 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido
 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido
 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
 20 metil éster de ácido 7-((4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-
 etil]-carbamoil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico,
 (4-terc-butil-benzil)-[2-((4-cloro-fenil)-metil-amino)-etil]-amida de
 ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico, e
 butil-(4-terc-butil-benzil)-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-
 25 c]piridina-7-carboxílico.

Além dos antecedentes, a presente invenção da mesma forma
 fornece um processo para a produção de um composto de fórmula I, cujo
 processo compreende reagir um derivado de ácido carboxílico de fórmula II



- em que, R^a é hidrogênio ou C₁-C₆ alquila, e R⁹ tem os significados acima,
 30 com uma amina secundária de fórmula III



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e n têm os significados acima.

No caso onde ácidos ($R^a = H$) de fórmula II são utilizados neste processo, reagentes de acoplamento de peptídeo padrão podem ser aplicados para ativar o ácido antes da reação de acoplamento. Tipicamente, o derivado de ácido II ($R^a = H$) é misturado com um reagente de acoplamento tal como 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)-carbodiimida ou seu cloridrato, N,N'-dicicloexil-carbodiimida ou hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)urônio em um solvente inerte tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida ou diclorometano junto com o derivado de amina secundária apropriada III, opcionalmente na presença de uma base (por exemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, 4-metilmorfolina) e/ou 1-hidroxibenzotriazol. A mistura reacional é agitada durante 1 a 72 horas em uma temperatura entre -30°C e 70°C (por exemplo temperatura ambiente).

Aos ácidos ($R^a = H$) de fórmula II podem ser produzidos a partir de ésteres de fórmula II ($R^a = C_1-C_6$ alquila) por hidrólise alcalina utilizando-se uma base tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio em um solvente adequado, por exemplo, água, tetraidrofurano, metanol, etanol, ou misturas destes, a $0 - 100^\circ\text{C}$ e acidificação subsequente dos carboxilatos de sódio ou potássio, utilizando-se um ácido mineral tal como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico.

Alternativamente, ésteres de fórmula II ($R^a = C_1-C_6$ alquila) é submetido a hidrólise alcalina como descrito acima, para produzir os carboxilatos de sódio ou potássio, respectivamente, que são reagidos diretamente com aminas secundárias apropriadas III, utilizando-se um dos métodos de acoplamento de peptídeo descritos acima.

Alternativamente, os ésteres de fórmula II ($R^a = C_1-C_6$ alquila)

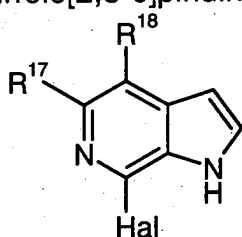
pode ser diretamente utilizado no processo de acoplamento. Nesse caso, o derivado de amina III é tratado com trimetilalumínio em um solvente inerte tal como diclorometano ou tolueno em temperatura ambiente antes da adição do derivado de éster II.

- 5 Ésteres de fórmula II ($R^a = C_1-C_6$ alquila) é preparado a partir de haletos de fórmula IV

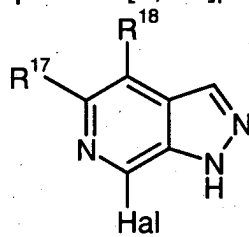


- em que Hal é halogênio, por exemplo Cl ou Br, e R^9 tem os significados acima, utilizando-se métodos bem-conhecidos na técnica, por exemplo, carbonilação catalisada por paládio. A reação é tipicamente realizada em um solvente alcoólico tal como metanol ou etanol, ou em uma mistura de um solvente alcoólico com um solvente aprótico, tipo tolueno ou acetato de etila, em temperaturas entre 25°C e 150°C sob uma atmosfera de monóxido de carbono em pressões entre 0,1 mPa e 10 mPa (1 bar e 100 bar), e na presença de uma base, por exemplo, trietilamina ou 4-metilmorfolina. Catalisadores de paládio tipicamente utilizados são dicloreto de paládio, tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) ou dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio.

- 20 Haletos de fórmula IV podem ser representados por IVa (7-halo-1H-pirrolo[2,3-c]piridinas) ou IVb (7-halo-1H-pirazolo[3,4-c]piridinas):



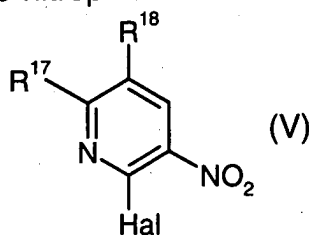
(IVa)



(IVb)

em que Hal é halogênio, por exemplo Cl ou Br, e R^{17} e R^{18} têm os significados acima.

7-halo-1H-pirrolo[2,3-c]piridinas de fórmula IVa pode ser sintetizado por reação de 2-halo-3-nitropiridinas de fórmula V

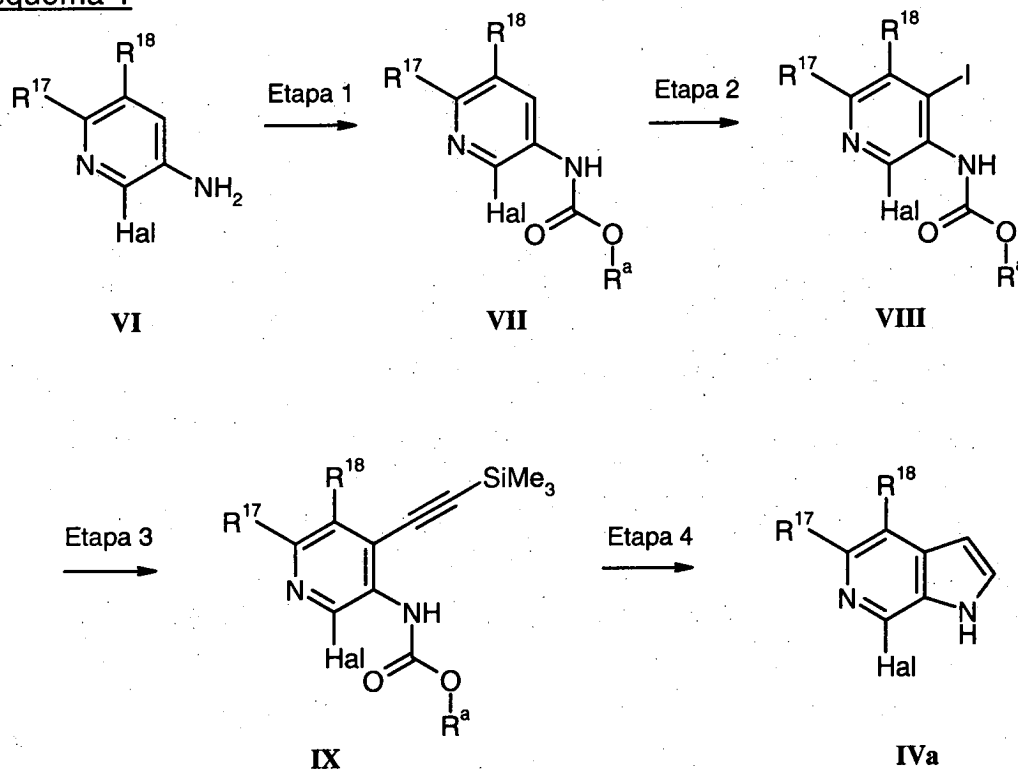


(V)

em que Hal é halogênio, por exemplo Cl ou Br, e R¹⁷ e R¹⁸ têm os significados acima, com três equivalentes de brometo de vinilmagnésio em um solvente tal como tetraidrofurano, em uma temperatura entre -78°C e 0°C. 2-halo-3-nitropiridinas ou são comercialmente disponibilizadas ou podem ser sintetizadas utilizando-se métodos conhecidos na técnica, por exemplo, halogenação de 3 nitropiridina-2-onas com um reagente tal como oxiclreto de fósforo, pentaclreto de fósforo ou oxibrometo de fósforo.

Alternativamente, compostos de fórmula IVa podem ser sintetizados a partir de 3-aminopiridinas de fórmula VI como esboçado no esquema 1.

Esquema 1



Na etapa 1, esquema 1, 3-aminopiridina VI é convertida em alquilcarbamato VII (R^a = metila ou etila) por reação com um reagente apropriado, por exemplo, cloroformiato de metila ou cloroformiato de etila. A reação é realizada em um solvente inerte tal como diclorometano ou tetraidrofurano, na presença de uma base, por exemplo, piridina, trietilamina ou hidreto de sódio, em uma temperatura entre -20°C e o ponto de ebulição do solvente.

Na etapa 2, esquema 1, alquilcarbamato VII é iodado na posição

orto livre para produzir 4-iodopiridina VIII. Esta conversão é realizada por tratamento de VII com dois equivalentes de uma base adequada, por exemplo, sec-butillítio, opcionalmente na presença de N,N,N',N'-tetrametiletileno-

5 filica, por exemplo, iodo elementar. Solventes adequados são por exemplo, tetraidrofurano ou dietil éter. A temperatura de reação pode por exemplo, ser abaixo de 0°C.

Na etapa 3, esquema 1, 4-iodopiridina VIII é acoplado com trimetilsililacetileno utilizando-se métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, reação de Sonogashira, conduzindo a 4-alquínipiridina IX. A reação é realizada na presença de um sistema de catalisador adequado tais como dicloreto de bis-(tri fenilfosfina)paládio(II) e iodeto de cobre(I), em uma amina líquida como solvente, por exemplo, trietilamina ou diisopropiletilamina, opcionalmente na presença de um co-solvente tal como tetraidrofurano ou 1,4-

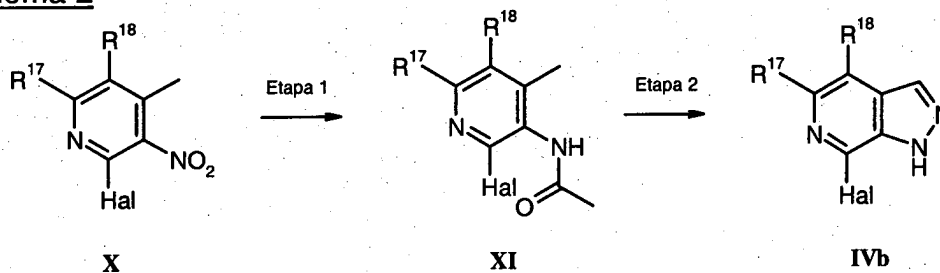
15 dioxano, em uma temperatura entre 0°C e 80°C.

Na etapa 4, esquema 1, 4-alquínipiridina IX é convertida para 1H-pirrolo[2,3-c]piridina IVa utilizando-se métodos conhecidos na técnica. Esta reação ocorre na presença de um reagente adequado, por exemplo, fluoreto de tetrabutylamônio, em um solvente tal como tetraidrofurano, em

20 uma temperatura entre 0°C e 60°C.

7-halo-1H-pirazolo[3,4-c]piridinas de fórmula geral IVb pode ser sintetizado a partir de 2-halo-3-nitro-4-metilpiridinas X como esboçado no esquema 2:

Esquema 2



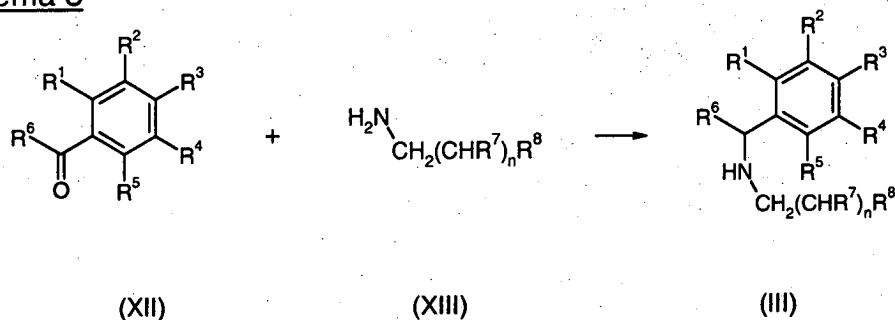
25 Na etapa 1, esquema 2, 3-nitropiridina X é convertido para análogo de 3-acetamidopiridina XI empregando-se métodos conhecidos na técnica, isto é, nitrorredução e acetilação subsequente. A redução do grupo ni-

tro utilizando-se metais de reduzindo tal como ferro, estanho ou cloreto de estanho (II), em um solvente tais como éter de dietila, ácido acético, água, metanol, ou misturas destes, opcionalmente na presença de um ácido tal como ácido clorídrico ou cloreto de amônio, em uma temperatura entre 20°C e o ponto de ebulição do solvente. A acetilação do intermediário de 3-aminopiridina é realizada utilizando-se um reagente de acetilação adequado, por exemplo anidrido acético, opcionalmente na presença de um co-solvente tal como, tolueno ou diclorometano, em uma temperatura entre 0°C e 50°C.

Na etapa 2, esquema 2, 3-acetamidopiridina XI é elaborada para o 1H-pirazolo[3,4-c]piridina IVb utilizando-se uma seqüência de reação conhecida na técnica, por exemplo, ciclização nitrosativa e desacetilação subsequente. A ciclização de nitrosativa é realizada utilizando-se um agente de nitrosação adequado, por exemplo, nitrito de isoamila ou nitrito de sódio, na presença de anidrido acético e uma base tal como acetato de potássio, em um solvente tal como benzeno, para proporcionar uma mistura de 1H-pirazolo[3,4-c]piridinas acetilada. Esta mistura é hidrolisada com hidróxido de sódio ou potássio aquoso, em uma temperatura entre 20°C e 100°C, para proporcionar 1H-pirazolo [3,4-c]piridina **IVb**.

Aminas secundárias da fórmula geral **III** podem ser sintetizadas como esboçado no esquema 3.

Esquema 3



Compostos **III** são sintetizados utilizando-se métodos bem-conhecidos pelo versado na técnica, por exemplo, por aminação redutiva de benzaldeído ($R^6 = H$) alquil-fenil-cetona derivados de ($R^6 = C_1-C_6$ alquila) **XII** com aminas **XIII** ou seus sais de cloridrato. A reação é realizada em um solvente tal como metanol, ácido acético, ácido trifluoroacético, tetraidrofurano,

diclorometano, ou misturas, na presença de um agente de redução adequado tal como boroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio, ou triacetoxiboroidreto de sódio, opcionalmente na presença de um ácido de Lewis tal como cloreto de titânio(IV), em uma temperatura entre 0°C e o ponto de ebulição do solvente. No caso onde os sais de cloridrato XIII são utilizados, uma base adequada tal como carbonato de sódio ou carbonato de potássio é adicionada à mistura reacional. Os reagentes XII e XIII são comercialmente disponibilizados ou são sintetizados utilizando-se métodos-padrão, por exemplo, como descrito na seção experimental.

10 Em geral, a nomenclatura utilizada neste Pedido está baseada em AUTONOM[®] v.4.0, um sistema computadorizado de Beilstein Institute para a geração de nomenclatura sistemática de IUPAC.

As seguintes abreviações são utilizadas: TA: temperatura ambiente; HBTU: hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(benzotriazol-1-il)urônio; THF: tetraidrofurano; DMF: N,N-dimetilformamida.

Preparação dos compostos de partida

Exemplo H1: Preparação de cloridrato de 2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etilamina

20 Uma solução de (4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-acetonitrila (4,00 g, 19,3 mmols) em THF foi adicionada gota a gota a 0-5°C a uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (1,61 g, 42,4 mmols) em dietil éter (20 mL). O banho de gelo foi removido e a mistura reacional foi permitida alcançar a TA, em seguida aquecido durante a noite em refluxo. Depois de resfriar a 0°C, solução de sulfato de sódio aq. saturado foi adicionada cuidadosamente.

25 Depois que a reação exotérmica inicial baixou, o frasco foi permitido aquecer em temperatura ambiente e sulfato de magnésio sólido (seco) foi adicionado para secar a suspensão, que foi filtrada subseqüentemente e lavada com dietil éter. Depois da remoção do solvente, o resíduo foi dissolvido em dietil éter (50 mL), tratado com solução de cloreto de hidrogênio (em dietil éter a

30 2,6 M, 8 mL), e evaporado até a secura, conduzindo a uma espuma laranja sólida. Este resíduo foi dissolvido em diclorometano (200 mL), e tratado com água (100 mL), seguido por de solução de ácido clorídrico aq. a 1 M (50 mL),

e agitado durante 15 minutos, em seguida a camada orgânica foi separada e extraída uma segunda vez com de solução de ácido clorídrico aq. a 1 M (50 mL). As fases aquosas combinadas foram em seguida lavadas com diclorometano (50 mL), tratadas com solução de hidróxido de sódio aq. para ajustar o pH em 12, e extraídas duas vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e secas em sulfato de magnésio. Depois de filtração e evaporação do solvente, o resíduo foi dissolvido em dietil éter (5 mL), tratado com solução de cloreto de hidrogênio (em dietil éter a 2,6 M, 2 mL), e agitado durante 10 minutos. O precipitado foi coletado por filtração e seco para proporcionar o composto do título (632 mg, 13%). Sólido branco, EM (ISP) 208,2 (M - Cl)⁺.

Exemplo H2: Preparação de cloridrato de 2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-etilamina (H2.1)

Solução de complexo de borano-tetraidrofurano (em THF a 1 M, 132 mL, 132 mmols) foi adicionada gota a gota durante 30 minutos a 0-5°C, a uma solução de 3-cloro-4-flúor-fenilacetonitrila (4,37 g, 25,8 mmols) em THF (40 mL), em seguida a mistura reacional foi agitada em TA durante 20 minutos e refluxada durante 21 horas. A mistura reacional foi em seguida resfriada a 0°C, e metanol (30 mL) foi adicionado a 2-5°C durante 45 minutos. Depois de refluxar durante 1 hora, a mistura reacional foi concentrada, o resíduo dissolvido em diclorometano duas vezes e a amina extraída duas vezes com solução de ácido clorídrico aq. a 1 M. As fases aquosas combinadas foram em seguida tratadas com solução de hidróxido de sódio aq. concentrada para ajustar o pH em 12, em seguida extraída duas vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas, conduzindo a um óleo incolor (4,3 g). Este foi dissolvido em dietil éter (125 mL), tratado com solução de cloreto de hidrogênio (em dietil éter a 2,6 M), e agitado em TA durante 1 hora. O precipitado foi em seguida coletado por filtração para proporcionar o composto do título (3,93 g, 73%) Sólido branco, EM (ISP) 174,1 (M-Cl)⁺.

Em analogia ao procedimento anterior, os seguintes compostos

foram preparados:

Nº	composto de fórmula XIII	material de partida	EM (ISP) (M-CI) ⁺
H2.2	cloridrato de 2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etilamina	(3-trifluorometóxi-fenil)-acetonitrila	206,2
H2.3	cloridrato de 2-(3-flúor-5-trifluorometil-fenil)-etilamina	(3-flúor-5-trifluorometil-fenil)-acetonitrila	207,1
H2.4	cloridrato de 2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etilamina	(3-difluorometóxi-fenil)-acetonitrila	188,3

Exemplo H3: Preparação de cloridrato de 2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina

5 Uma mistura de 4-bromometil-1-cloro-2-trifluorometil-benzeno (3,94 g, 14,4 mmols) e cianeto de sódio (1,06 g, 21,6 mmols) em dimetilsulfoxido (12 mL) foi aquecida a 50°C durante uma hora. A mistura reacional foi em seguida derramada em água gelada e extraída quatro vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas, conduzindo a (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetonitrila (3,19 g, 14,4 mmols) como um óleo vermelho escuro. Este material bruto foi transformado no composto do título de acordo com o método geral do exemplo H2. Sólido branco, EM (ISP) 224,1 (M-CI)⁺.

Exemplo A1: Preparação de (4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina (A1.1)

15 Uma mistura de 4-terc-butilbenzaldeído (0,62 mL, 3,69 mmols), cloridrato de 2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etilamina (600 mg, 2,46 mmols), e carbonato de potássio (340 mg, 2,46 mmols) em metanol (7 mL), foi agitada durante 30 minutos em TA e subsequente refluxada durante 2 horas. Depois de resfriar em TA, boroidreto de sódio (140 mg, 3,69 mmols) foi adicionado e mistura reacional foi refluxada durante 3 horas. Depois de resfriar, a mistura reacional foi tratada com solução de ácido clorídrico aq. a 1 M (0,5 M) em TA e concentrada. O resíduo foi dividido entre água e acetato de etila. Depois da separação da fase orgânica, a fase aquosa foi extraída com ace-

tato de etila e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 ; acetato de etila/heptano 1:4 em seguida 1:2) para proporcionar o composto do título (784 mg, 90%). Óleo amarelo-claro, EM (ISP) 354,3 (M+H)⁺.

5

Em analogia ao procedimento anterior, os seguintes compostos foram preparados

Nº	composto de fórmula III	composto de fórmula XIII (material de partida)	EM (ISP) (M+H) ⁺
A1.2	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amina	cloridrato de 2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etilamina	352,3
A1.3	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-etil]-amina	cloridrato de 2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-etilamina	320,3
A1.4	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	cloridrato de 2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamina	370,2
A1.5	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-flúor-5-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	cloridrato de 2-(3-flúor-5-trifluorometil-fenil)-etilamina	354,3
A1.6	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-difluorometóxi-fenil)-etil]-amina	cloridrato de 2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etilamina	334,3

Exemplo A2: Preparação de (4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina (A2.1)

10

Uma solução de 4-terc-butilbenzaldeído (0,38 mL, 2,25 mmols) e 2-(3-trifluorometil-fenil)-etilamina (0,24 mL, 1,50 mmol) em metanol (4,5 mL), foi agitada durante 30 minutos em TA e subseqüentemente refluxada durante 4 horas. Depois de resfriar, boroidreto de sódio (85 mg, 2,25 mmols) foi adicionado em TA, em seguida depois de agitar durante 5 minutos, a mistura reacional foi refluxada durante 4 horas. Depois de arrefecer em TA, a mistura reacional foi tratada com solução de ácido clorídrico aq. a 1 M (4 gotas) e concentrada. O resíduo foi dissolvido em água/acetato de etila. Depois da separação da fase orgânica, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila,

15

as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de magnésio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 ; acetato de etila/heptano 1:2) para proporcionar o composto do título (450 mg, 89%). Óleo viscoso incolor, EM (ISP) 336,3 (M+H)⁺.

5

Em analogia com o procedimento anterior, os seguintes compostos foram preparados

Nº	composto de fórmula III	composto de fórmula XIII (material de partida)	EM (ISP) (M+H) ⁺
A2.2	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-amina	2-(4-flúor-fenil)-etilamina	286,2
A2.3	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina	2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamina	336,2
A2.4	(4-terc-butil-benzil)-(2-p-tolil-etil)-amina	2-p-tolil-etilamina	282,2
A2.5	(4-terc-butil-benzil)-fenetilamina	fenetilamina	268,3
A2.6	N'-(4-terc-butil-benzil)-N-(4-cloro-fenil)-N-metil-etano-1,2-diamina	N-(4-cloro-fenil)-N-metil-etano-1,2-diamina	331,2
A2.7	butil-(4-terc-butil-benzil)-amina	butilamina	220,4

Exemplo P1: Preparação de 7-cloro-5-metil-1H-pirrolol[2,3-c]piridina (P1.1)

Solução de brometo de vinilmagnésio (em THF a 1 M, 111 mL, 111 mmols) foi adicionada gota a gota a -78°C a uma solução de 2-cloro-3-nitro-6-picolina (6,19 g, 35,2 mmols) em THF (200 mL). O banho de resfriamento com gelo seco foi substituído por um banho de resfriamento com gelo/NaCl, e a mistura reacional foi permitida alcançar a TA durante 18 horas, em seguida a mistura reacional foi tratada cuidadosamente com solução de cloreto de amônio aq. a 20% (210 mL). A mistura reacional foi extraída com acetato de etila, a camada orgânica foi seca (MgSO_4) e evaporada. Cromatografia do resíduo (SiO_2 , gradiente de heptano/acetato de etila) proporcionou o composto do título (2,58 g, 44%). Sólido laranja, EM (EI) 166,1 (100, M⁺).

10

15

Em analogia com o procedimento anterior, os seguintes compostos foram preparados:

Nº	composto de fórmula IVa	composto de fórmula V (material de partida)	
P1.2	7-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina	2-cloro-5-metil-3-nitropiridina	EM (EI) 166,1 (100, M ⁺)
P1.3	7-bromo-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina	2-bromo-6-cloro-3-nitropiridina	EM (ISP) 231,0/233, 0 (M+H) ⁺

Exemplo P2: Preparação de 7-cloro-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina

a) Metil éster de ácido (2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-carbâmico: Piridina (3,98 g, 50,4 mmols) e cloroformiato de metila (2,62 g, 27,7 mmols) foram adicionados a 0°C a uma solução de 3-amino-2-cloro-6-trifluorometilpiridina (4,95 g, 25,2 mmols) em diclorometano (100 ml). A mistura reacional foi agitada durante 18 horas em TA, em seguida, foi resfriada a 0°C e tratada com piridina (3,98 g, 50,4 mmols) e cloroformiato de metila (0,95 g, 10 mmols). A mistura de reação foi agitada durante 24 horas em TA e 2,5 horas em refluxo, em seguida dividido entre acetato de etila e de solução de hidrogenocarbonato de sódio aq. a 10%. A camada orgânica foi lavada com solução de ácido cítrico aq. a 10% e salmoura, seca (MgSO₄), e evaporada. Cromatografia do resíduo (SiO₂, heptano/acetato de etila 4:1) proporcionou o composto do título (4,47 g, 70%). Sólido branco, EM (EI) 219,1 (100), 254,1 (28, M⁺).

b) Metil éster de ácido (2-cloro-4-iodo-6-trifluorometil-piridin-3-il)-carbâmico: Solução de sec-butillítio (em cicloexano a 1,3 M, 7,55 mL, 5,81 mmol) foi adicionada a -78°C a uma solução de metil éster de ácido (2-cloro-6-trifluorometil-piridin-3-il)-carbâmico (1,00 g, 3,93 mmols) e N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina (1,14 g, 9,82 mmols) em THF (50 mL). A solução foi agitada durante 1 hora a -10°C, em seguida resfriada novamente a -78°C e tratada com uma solução de iodo (1,66 g, 6,52 mmols) em THF (20 mL). Depois de agitar durante 1 hora a -10°C, a mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e solução de sulfito de sódio aq. a 30%. A camada orgânica

foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4), e evaporada. Cromatografia do resíduo (SiO_2 , diclorometano) proporcionou o composto do título (810 mg, 54%). Sólido branco, EM (EI) 345,0 (100), 379,9 (2, M^+).

5 c) 7-Cloro-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina: Uma solução de dicloreto de bis-(trifenilfosfina)paládio(II) (52 mg, 74 μmols) e iodeto de cobre(I) (14 mg, 74 μmols) em trietilamina (42 mL) foi purgada com argônio durante 10 min e aquecida em refluxo durante 20 min. Depois de resfriar a 0°C, metil éster de ácido (2-cloro-4-iodo-6-trifluorometil-piridin-3-il)-carbâmico (2,83 g, 7,44 mmols) e trimetilsililacetileno (877 mg, 8,93 mmols)
10 foi adicionado. A mistura reacional foi permitida alcançar TA durante 1 hora e aquecida a 40°C durante 1 h, em seguida dividida entre acetato de etila e solução de cloreto de amônio aq. semi-saturada. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4), e evaporada. O resíduo foi dissolvido em THF (50 mL) e tratado com solução de fluoreto de tetrabutilamônio (em
15 THF a 1 M, 14,9 mL, 14,9 mmols) a 0°C. A mistura reacional foi permitida alcançar TA durante 1 hora e aquecida a 40°C durante 30 min, em seguida dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4), e evaporada. Cromatografia do resíduo (SiO_2 , heptano/ acetato de etila 4:1) proporcionou o composto do título (1,13 g, 65%).
20 Sólido amarelo-claro, EM (EI) 220,1 (100, M^+).

Exemplo P3: Preparação de 2-bromo-6-cloro-3-nitro-piridina

Nitrito de terc-butila (990 mg, 9,60 mmols) foi adicionado porção à porção a 65°C sob uma atmosfera de nitrogênio a uma suspensão agitada de 2-amino-6-cloro-3-nitropiridina (1,00 g, 5,76 mmols) e brometo de cobre(II) (1,56 g, 6,91 mmols) em acetonitrila (25 mL), e a agitação foi continuada durante 30 min. Depois de resfriar, a mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e de solução de ácido clorídrico aq. a 2 M. A camada orgânica foi seca (MgSO_4), e evaporada. Cromatografia do resíduo (SiO_2 , gradiente de heptano-diclorometano) proporcionou o composto do título (1,11 g,
25 81%). Sólido amarelo, EM (EI) 235,9/237,9 (78/100, M^+).

30 Exemplo E1: Preparação de metil éster de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico (E1.1)

Uma solução de 7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (*J. Org. Chem.* 2002, 67, 2345; 200 mg, 1,31 mmol), trietilamina (549 mg, 5,43 mmols), e complexo de dicloreto de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio(II) (54 mg, 66 μ mols) em metanol (3 mL) e tolueno (3 mL) foi agitada durante 17 horas a 110°C sob uma atmosfera de monóxido de carbono (5 mPa (50 bars)). Depois do resfriamento e evaporação do material volátil, o resíduo foi cromatografado (SiO₂, gradiente de heptano/ acetato de etila), para proporcionar o composto do título (194 mg, 84%). Sólido esbranquiçado, EM (EI) 118,1 (100), 146,1 (26), 176,2 (35, M⁺).

10 Em analogia com o procedimento acima, os seguintes compostos foram preparados:

Nº	composto de fórmula II	reagente de álcool	material de partida de fórmula IV	
E1.2	etil éster de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etanol	7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina	EM (EI) 118,1 (100), 146,1 (26), 190,1 (15, M ⁺)
E1.3	propil éster de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	1-propanol	7-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina	EM (EI) 118,1 (100), 146,1 (28), 204,1 (9, M ⁺)
E1.4	etil éster de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etanol	7-cloro-5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina	EM (EI) 132,2 (100), 160,1 (18), 204,2 (19)
E1.5	etil éster de ácido 4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etanol	7-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina	EM (ISP) 205,1 (M+H) ⁺
E1.6	etil éster de ácido 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etanol	7-cloro-5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina	EM (EI) 186,1 (100), 214,1 (15), 258,1 (10, M ⁺)

Nº	composto de fórmula II	reagente de álcool	material de partida de fórmula IV	
E1.7	etil éster de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etanol	7-bromo-5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina	EM (EI) 152,0 (100), 180,0 (13), 224,1 (30, M ⁺)
E1.8	etil éster de ácido 4-flúor-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etanol	7-cloro-4-flúor-1H-pirrolo[2,3-c]piridina *	EM (EI) 136,1 (100), 164,1 (20), 208,2 (20, M ⁺)
E1.9	etil éster de ácido 1H-pirazolo[3,4-c]piridina-7-carboxílico	etanol	7-cloro-1H-pirazolo[3,4-c]piridina **	EM (ISP) 192,3 (M+H) ⁺

* US 6.476.034; ** *Heterocycles* 2002, 57, 2335,

Exemplo C1: Preparação de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico

Metil éster de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico (exemplo E1, 50 mg, 0,28 mmol) foi dissolvido em THF (0,57 mL) e tratado com solução de hidróxido de potássio aq. a 2 M (0,57 mL, 1,1 mmol), em seguida depois de 1 hora acidificada com solução de ácido clorídrico aq. a 2M e extraída com diclorometano. A camada aquosa foi evaporada e o resíduo foi apreendido em metanol e o resíduo foi apreendido em metanol e filtrado. O filtrado foi evaporado para proporcionar o composto do título (71 mg), que continha uma quantidade não especificada de cloreto de potássio. EM (EI) 118,1 (100), 162,1 (53, M⁺); 1H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 8,30-8,25 (m, 2 H), 8,24 (d, J = 3,0, 1 H), 7,07 (d, J = 3,0, 1 H).

Preparação de compostos de fórmula I

Exemplo B1: (4-terc-Butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico (B1.1)

Solução de trimetilalumínio (em heptano a 2 M, 0,14 mL, 0,28 mmol) foi adicionada em TA a uma solução de (4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina (100 mg, 0,28 mmol) em diclorometano (0,7 mL), em seguida, depois de 15 min. uma solução de metil éster de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico (50 mg, 0,14 mmol) em diclorometano foi

adicionada. Depois de 2 horas, a mistura reacional foi dividida entre acetato de etila e solução de ácido clorídrico aq. a 2 M. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄), evaporada e cromatografada (SiO₂, gradiente de heptano/ acetato de etila), para proporcionar o composto do título (70 mg, 50%). Espuma branca, EM (ISP) 498,3 (M+H)⁺.

Em analogia com o procedimento anterior, os seguintes compostos foram preparados:

Nº	composto de fórmula I	material de partida de fórmula II	material de partida de fórmula III	
B1.2	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	metil éster de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	EM (ISP) 480,5 (M+H) ⁺
B1.3	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo-[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina	EM (EI) 334,2 (100, M ⁺)
B1.4	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo-[2,3-c]piridina-7-carboxílico	metil éster de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-amina	EM (EI) 284,3 (100), 429,3 (4, M ⁺)
B1.5	(4-terc-butil-benzil)-(2-p-tolil-etil)-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-(2-p-tolil-etil)-amina	EM (EI) 280,2 (100), 425,3 (6, M ⁺)

Nº	composto de fórmula I	material de partida de fórmula II	material de partida de fórmula III	
B1.6	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluórometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amina	EM (EI) 350,2 (100), 495,3 (5, M ⁺)
B1.7	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 1H-pirrolo [2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-etil]-amina	EM (EI) 318,2 (100), 463,3 (7, M ⁺)
B1.8	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	propil éster de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-etil]-amina	EM (EI) 368,2 (100), 513,4 (5, M ⁺)
B1.9	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-flúor-5-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	propil éster de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-flúor-5-trifluorometilfenil)-etil]-amina	EM (EI) 352,2 (100), 497,4 (6, M ⁺)
B1.10	(4-terc-butil-benzil)-fenetil-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	propil éster de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-fenetil- amina	EM (EI) 266,3 (100), 411,3 (5, M ⁺)

Nº	composto de fórmula I	material de partida de fórmula II	material de partida de fórmula III	
B1.11	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-amina	EM (ISP) 444,4 (M+H) ⁺
B1.12	(4-terc-butil-benzil)-(2-p-tolil-etil)-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo-[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-(2-p-tolil-etil)-amina	EM (ISP) 440,5 (M+H) ⁺
B1.13	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-triflúor-metóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo-[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amina	EM (ISP) 510,6 (M+H) ⁺
B1.14	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	EM (ISP) 528,4 (M+H) ⁺
B1.15	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo-[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-etil]-amina	EM (ISP) 478,4 (M+H) ⁺

Nº	composto de fórmula I	material de partida de fórmula II	material de partida de fórmula III	
B1.16	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-flúor-5-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-flúor-5-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	EM (ISP) 512,5 (M+H) ⁺
B1.17	(4-terc-butil-benzil)-fenetil-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-fenetil-amina	EM (ISP) 426,4 (M+H) ⁺
B1.18	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-difluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-difluorometóxi-fenil)-etil]-amina	EM (ISP) 492,5 (M+H) ⁺
B1.19	5-metil-(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	EM (ISP) 512,5 (M+H) ⁺
B1.20	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	EM (ISP) 494,5 (M+H) ⁺

Exemplo B2: (4-terc-Butil-benzil)-[2-(3-difluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrólo[2,3-c]piridina-7-carboxílico (B2.1)

(4-terc-Butil-benzil)-[2-(3-difluorometóxi-fenil)-etil]-amina (90 mg, 0,27 mmol), N-metilmorfolina (74 mg, 0,73 mmol), e HBTU (139 mg, 0,37 mmol) foram adicionados em TA a uma solução de ácido 1H-pirrólo[2,3-c]piridina-7-carboxílico (66 mg) em DMF (3 mL), em seguida depois de 64 horas a mistura reacional foi dividida entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄), e evaporada. Cromatografia do resíduo (SiO₂, gradiente de heptano-diclorometano) proporcionou o composto do título (108 mg, 86% durante 2 etapas). Óleo amarelo claro, EM (ISP) 478,4 (M+H)⁺.

Exemplo B3: (4-terc-Butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-flúor-1H-pirrólo[2,3-c]piridina-7-carboxílico (B3.1)

Uma solução de etil éster de ácido 4-flúor-1H-pirrólo[2,3-c]piridina-7-carboxílico (50 mg, 0,24 mmol) em THF (0,7 mL) foi tratada com solução de hidróxido de potássio aq. a 2 M (0,24 mL, 0,48 mmol) e agitada durante 90 min em TA. A mistura reacional foi, em seguida, evaporada, o resíduo dissolvido em DMF (3,2 mL) e tratado com (4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina (98 mg, 0,26 mmol), N-metilmorfolina (73 mg, 0,72 mmol), e HBTU (137 mg, 0,36 mmol). Depois de 16 h, a mistura reacional foi dividida entre água e acetato de etila, a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄), e evaporada. Cromatografia do resíduo (SiO₂, heptano/ acetato de etila 97:3) proporcionou o composto do título (95 mg, 74%). Espuma branca, EM (ISP) 532,3 (M+H)⁺.

Em analogia com o procedimento anterior, os seguintes compostos foram preparados:

	composto de fórmula I	material de partida de fórmula II	material de partida de fórmula III	EM (ISP) (M+H) ⁺
B3.2	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	582,3
B3.3	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-flúor-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 4-flúor-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	516,3
B3.4	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-flúor-1H-pirrolo-[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 4-flúor-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	498,5
B3.5	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 4-flúor-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 4-flúor-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina	498,1
B3.6	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 4-flúor-1H-pirrolo-[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 4-flúor-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometoxi-fenil)-etil]-amina	514,3

	composto de fórmula I	material de partida de fórmula II	material de partida de fórmula III	EM (ISP) (M+H) ⁺
B3.7	(4-terc-butil-benzil)-(2-p-tolil-etil)-amida de ácido 4-flúor-1H-pirrolo-[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 4-flúor-1H-pirrolo [2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-(2-p-tolil-etil)-amina	444,5
B3.8	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 5-triflúor-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	566,3
B3.9	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-triflúor-metil-fenil)-etil]-amida de ácido 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	548,5
B3.10	(4-terc-butil-benzil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 5-triflúor-metil-1H-pirrolo-[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina	548,3
B3.11	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-triflúor-metóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amina	564,5

	composto de fórmula I	material de partida de fórmula II	material de partida de fórmula III	EM (ISP) (M+H) ⁺
B3.12	(4-terc-butil-benzil)-(2-p-tolil-etil)-amida de ácido 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-(2-p-tolil-etil)-amina	494,4
B3.13	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 4-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina	494,5
B3.14	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina	494,5
B3.15	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 4-flúor-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	448,4
B3.16	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirazolo[3,4-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 1H-pirazolo[3,4-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina	481,0

	composto de fórmula I	material de partida de fórmula II	material de partida de fórmula III	EM (ISP) (M+H) ⁺
B3.17	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirazolo-[3,4-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 1H-pirazolo[3,4-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	515,0
B3.18	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirazolo[3,4-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 1H-pirazolo[3,4-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	481,1
B3.19	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amina	514,2
B3.20	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amina	464,2
B3.21	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-1H-pirrolo-[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amina	530,2

	composto de fórmula I	material de partida de fórmula II	material de partida de fórmula III	EM (ISP) (M+H) ⁺
B3.22	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-1H-pirrolo-[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amina	514,3
B3.23	(4-terc-butil-benzil)-{2-[(4-cloro-fenil)-metil-amino]-etil}-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	N'-(4-terc-butil-benzil)-N-(4-cloro-fenil)-N-metil-etano-1,2-diamina	489,2
B3.24	butil-(4-terc-butil-benzil)-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	etil éster de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico	butil-(4-terc-butil-benzil)-amina	378,4

Exemplo B4: Metil éster de ácido 7-[(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-carbamoil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico (B4.1)

5 Uma solução de (4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico (112 mg, 0,218 mmol), trietilamina (55 mg, 0,54 mmol), e complexo de dicloreto diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) (28 mg, 34 μ mols) em metanol (1,5 mL) e tolueno (1,5 mL) foi agitada durante 24 horas a 130°C sob uma atmosfera de monóxido de carbono (50 bars). Depois do resfriamento e evaporação do material volátil, o resíduo foi cromatografado (SiO₂, gradiente de heptano-diclorometano), para proporcionar o composto do título (11 mg, 9%). Óleo amarelo claro, EM (ISP) 538,3 (M+H)⁺.

10

Os compostos de fórmula I são inibidores de proteína de transferência de éster de colesterila (CETP).

Aterosclerose e sua cardiopatia coronária associada é a causa

principal de morte no mundo industrializado. O risco de desenvolvimento de cardiopatia coronária mostrou estar fortemente correlacionado com certos níveis de lipídio de plasma. Lipídios são transportados no sangue por lipoproteínas. A estrutura geral de lipoproteínas é um núcleo de lipídios neutros (triglicerídeo e éster de colesterol) e um envelope de lipídios polares (fosfolípidos e colesterol não esterificado). Há três classes diferentes de lipoproteínas de plasma com teor de lipídio de núcleo diferente: a lipoproteína de baixa densidade (LDL) que é rica em éster de colesterol (CE); lipoproteína de alta densidade (HDL) que é da mesma forma rica em éster de colesterol (CE); e a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) que é rica em triglicerídeo (TG). As lipoproteínas diferentes podem ser separadas com base em seu tamanho ou densidade de flutuação diferente.

Níveis de triglicerídeo e colesterol LDL alto (LDL-C) são correlacionados positivamente, enquanto níveis altos de colesterol HDL (HDL-C) são correlacionados negativamente com o risco de desenvolver doenças cardiovasculares.

Metabolismo de lipoproteína de plasma pode ser descrito como um fluxo de colesterol entre o fígado e os outros tecidos. O caminho de LDL corresponde à secreção de VLDL do fígado para liberar colesterol por LDL aos tecidos. Qualquer alteração no catabolismo de LDL poderia levar à captação de colesterol em excesso na parede do vaso que forma células de espuma e aterosclerose. O caminho oposto é a mobilização de colesterol livre dos tecidos periféricos por HDL para liberar colesterol ao fígado a ser excretado eventualmente com bile. Em seres humanos, uma parte significativa de éster de colesterol (CE) é transferida de HDL ao caminho de VLDL, LDL. Esta transferência é mediada por uma glicoproteína de plasma de 70.000 daltons, a proteína de transferência de éster de colesterol (CETP).

Mutações no gene de CETP associadas com a deficiência de CETP são caracterizadas por níveis de colesterol HDL altos (>60 mg/dL) e risco cardiovascular reduzido. Tais resultados são consistentes com estudos de inibição farmacologicamente mediada de CETP no coelho, que discute fortemente a favor da inibição de CETP como um método terapêutico válido

[Le Goff e outros, *Pharmacology & Therapeutics* 101:17-38 (2004); Okamoto e outros, *Nature* 406:203-207 2000)].

Nenhuma terapia de elevação de HDL completamente satisfatória existe. Niacina pode aumentar o HDL significativamente, porém tem sérias conseqüências de tolerância que reduzem a complacência. Fibratos e os inibidores de HMG CoA reductase elevam apenas modestamente o colesterol HDL (-10-12%). Como um resultado, há uma necessidade médica não atendida significativa por um agente bem-tolerado que pode elevar significativamente os níveis de HDL de plasma. O resultado líquido da atividade de CETP é uma redução de HDL-C e um aumento em LDL-C. Acredita-se que este efeito sobre o perfil de lipoproteína seja pró-aterogênico, especialmente em indivíduos cujo perfil de lipídio constitui um risco aumentado para cardiopatia coronária. Portanto, inibindo-se a atividade de CETP há o potencial de inverter esta relação para um risco mais baixo e finalmente para proteger contra cardiopatias coronárias e mortalidade associada.

Desse modo, inibidores de CETP são úteis como medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, hipoalfa-lipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, dano de reperfusão, reestenose angioplástica, hipertensão e complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxemia.

Além disso, inibidores de CETP podem ser utilizados em combinação com outro composto, o referido composto sendo um inibidor de HMG-CoA reductase, uma proteína de transferência de triglicerídeo microssômica (MTP)/secreção de ApoB, um ativador de PPAR, um inibidor de recaptção de ácido biliar, um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de síntese de colesterol, um fibrato, niacina, uma resina de troca iônica, um antioxidante, um inibidor de ACAT ou um sequestrante de ácido biliar.

Como descrito acima, os compostos de fórmula I da presente invenção podem ser utilizado como medicamentos para o tratamento e/ou

profilaxia de doenças que são mediadas por CETP. Os Exemplos de tais doenças são aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, hipoalfa-lipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, reestenose angioplástica, hipertensão, e complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxemia. O uso como medicamento para o tratamento e/ou prevenção de dislipidemia é preferido.

A invenção, portanto, da mesma forma refere-se às composições farmacêuticas que compreendem um composto como definido acima e um veículo farmacêuticamente aceitável e/ou adjuvante.

Além disso, a invenção refere-se a compostos como definidos acima para uso como substâncias terapeuticamente ativas, particularmente como substâncias ativas terapêuticas para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que são mediadas por CETP. Os Exemplos de tais doenças são aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, hipoalfa-lipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, colesterolemia hiperativa familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, reestenose angioplástica, hipertensão e complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxemia.

Em outra modalidade, a invenção refere-se a um método para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que são mediadas por CETP. Os Exemplos de tais doenças são aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, hipoalfa-lipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, reestenose angioplástica, hipertensão, e complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxemia. Um método para o tratamento e/ou profilaxia de dislipidemia é preferido.

A invenção também se refere ao uso de compostos de fórmula I como definido acima para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que são

mediadas por CETP. Os Exemplos de tais doenças são aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, hipoalfa-lipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, reestenose angioplástica, hipertensão e complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxemia. O uso de compostos de fórmula I como definido acima para o tratamento e/ou profilaxia de dislipidemia é preferido.

Além disso, a invenção refere-se ao uso de compostos de fórmula I como definido acima para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que são mediadas por CETP. Os Exemplos de tais doenças são aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, hipoalfa-lipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, cardiopatias cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, reestenose angioplástica, hipertensão, e complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxemia. O uso de compostos de fórmula I como definido acima para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de dislipidemia é preferido.

Além disso, inibidores de CETP são úteis em combinação com outro combinação, o referido composto sendo um inibidor de HMG-CoA reductase, um inibidor de proteína de transferência de triglicérido microssômico (MTP)/secreção de ApoB, um ativador de PPAR, um inibidor de recaptção de ácido biliar, um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de síntese de colesterol, um fibrato, niacina, uma resina de troca iônica, um antioxidante, um inibidor de ACAT ou um sequestrante de ácido biliar.

A invenção, portanto, da mesma forma refere-se às composições farmacêuticas que compreendem um composto de fórmula I como definido acima em combinação com um inibidor de HMG-CoA reductase, um inibidor de proteína de transferência de triglicérido microssômico(MTP)/secreção de ApoB, um ativador de PPAR, um inibidor de recaptção de ácido biliar, um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de sín-

tese de colesterol, um fibrato, niacina, uma resina de troca iônica, um antioxidante, um inibidor de ACAT ou um sequestrante de ácido biliar, bem como um veículo farmacologicamente aceitável e/ou adjuvante.

A invenção também se refere ao uso de compostos de fórmula I
5 como definido acima em combinação com um Inibidor de HMG-CoA redutase, um inibidor de proteína de transferência de triglicerídeo microssômico(MTP)/secreção de ApoB, um ativador de PPAR, um inibidor de recaptção de ácido biliar, um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de síntese de colesterol, um fibrato, niacina, uma resina de troca iônica, um antio-
10 xidante, um inibidor de ACAT ou um sequestrante de ácido biliar para o tratamento e/ou profilaxia de doenças tal como aterosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbeta-lipoproteinemia, hipoalfa-lipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, distúrbios cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, acidente vascular
15 lar cerebral, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, reestenose angioplástica, hipertensão e complicações vasculares de diabetes, obesidade ou endotoxemia, bem como ao uso de uma tal combinação para a preparação de medicamentos correspondentes.

Os compostos de fórmula I e seus sais farmacologicamente acei-
20 táveis possuem propriedades farmacológicas valiosas. Especificamente, foi constatado que os compostos da presente invenção são inibidores da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP).

Os testes seguintes foram realizados para determinar a atividade dos compostos de fórmula I.

25 Atividade de inibidores de CETP foi determinada utilizando-se um sistema de ensaio de tampão. CETP parcialmente purificada transferiu éster de colesterol radiorrotulada de partículas doadoras de HDL para partículas aceitantes de LDL rotuladas por biotina. A reação foi interrompida por adição de contas de ensaio de proximidade de cintilação acopladas por estreptavidina (SPA). Estas contas capturaram as partículas aceitantes biotini-
30 ladas e a radioatividade transferida foi medida. O sistema de ensaio foi comprado e realizado de acordo com as recomendações do fabricante (Amer-

sham Biosciences). Atividade inibidora dos compostos foi determinada como porcentagem de atividade de controle positiva contendo CETP juntamente com as partículas aceitantes e doadoras. A diluição em série de compostos foi realizada para determinar os valores de IC₅₀.

5 A atividade dos compostos foi subsequentemente medida na presença de plasma utilizando-se o mesmo ensaio como descrito acima exceto que a fonte de CETP foi soro privado de lipoproteína humana (LPDS). Atividade inibidora dos compostos foi determinada como porcentagem de atividade de controle positivo que contém todos os componentes de ensaio
10 exceto composto. A diluição em série dos compostos foi realizada para determinar os valores de IC₅₀.

Sob as condições de ensaio posteriores, os compostos da presente invenção exibem valores de IC₅₀ dentro da faixa de cerca de 1 nM a cerca de 10 µM, por exemplo, de cerca de 1 nM a cerca de 1 µM, por exemplo, de cerca de 1 nM a cerca de 200 nM. A tabela seguinte mostra valores
15 medidos por alguns compostos selecionados da presente invenção.

	IC ₅₀ (nM)
Composto 3.14	141
Composto 3.15	437
Composto 3.22	175

Atividade *in vivo* dos compostos de fórmula I foi determinada em *hamster* utilizando-se o seguinte protocolo:

20 *Hamsters* Sírios dourados machos (6 semanas de idade, 100-130 g) sob dieta com ração-padrão receberam compostos pela manhã por gavagem oral utilizando-se veículo apropriado, sangue foi retirado 2 horas mais tarde por hemorragia retroorbital sob anestesia de isoflurano e 7 horas mais tarde em animais sacrificados. Plasma foi separado do sangue utilizando-se centrifugação em baixa velocidade e atividade de CETP foi medida em
25 plasma utilizando-se o ensaio de atividade de CETP radioativo como descrito acima exceto que o plasma diluído substituiu LPDS. Inibição de CETP *in vivo* foi expressa como atividade de CETP que permanece no plasma de animais tratados quando comparada à atividade de CETP de plasma de a-

animais tratados com placebo.

Eficácia de compostos na modulação dos níveis de lipídio de plasma é determinada em *hamsters* depois de 7 dias de administração diária de compostos. *Hamsters* machos são aclimados durante 3-4 dias para receberem alimento como uma pasta feita de 10 g de ração e 10 g de água por dia. Os compostos são, em seguida, misturados dentro desta pasta e uma porção contendo a própria quantidade de compostos é determinada todas as manhãs durante 7 dias. Alternativamente, compostos podem ser dados por gavagem oral utilizando-se o próprio veículo. Sangue é retirado antes de tratamento com composto por hemorragia retroorbital e ao término do tratamento em animais sacrificados. Plasma é separado do sangue por centrifugação em velocidade inferior e os órgãos selecionados são retirados (por exemplo, fígado, gordura, cérebro, etc.). Efeitos de compostos em níveis de lipídio de plasma são determinados medindo o colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicerídeo utilizando-se ensaios enzimáticos colorimétricos (Roche Diagnostic GmbH Diagnóstico, Mannheim, Germany). HDL-C, LDL-C e VLDL-C são, por exemplo, quantificados utilizando-se cromatografia de exclusão de tamanho em coluna superpose-6 utilizando sistema SMART[®] (Pharmacia). Distribuição de lipoproteína é calculada adotando uma distribuição de Gaussian para cada pico, utilizando um procedimento de ajustamento de curva de mínimos quadrados, não lineares, para calcular a área sob a curva. Amostras de plasma são da mesma forma utilizadas para quantificar a atividade de CETP como descrito acima. Concentração do composto é da mesma forma determinada no plasma e os tecidos selecionados como fígado, gordura, coração, músculo e cérebro.

A eficácia dos compostos na modulação dos níveis de lipídio de plasma é da mesma forma determinada em *hamsters* alimentados com colesterol/gordura. O protocolo é idêntico como descrito acima exceto que os animais são alimentados com dieta com ração enriquecida com 10% (p/p) de gordura saturado e 0,05% (p/p) de colesterol. Animais recebem esta dieta hiperlipídica 2 semanas antes de começar a administração do composto e continuam esta dieta ao longo do estudo. O pré-tratamento de 2 semanas

induz um aumento no colesterol de plasma e níveis de triglicérido permitindo uma avaliação melhor da redução de triglicérido e LDL-C.

5 A eficácia de compostos em sua capacidade de elevar acentuadamente HDL-C pode ser avaliada em macacos cinomólogos. Animais são alimentados com dieta de manutenção de primata padrão. Compostos são formulados com veículo apropriado e administrados aos animais por gavage oral. Sangue é retirado antes e em vários pontos de tempo depois da administração do composto (normalmente 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 7 h e 24 h). Plasma é separado do sangue por centrifugação de baixa velocidade e atividade de CETP e lipídios de plasma são quantificados. Eficácia e potência do composto podem ser avaliadas medindo-se o aumento de HDL-C depois desta administração em dose única. Em tal modelo farmacodinâmico, a extensão juntamente com a cinética do efeito farmacológico pode ser avaliada.

15 Os compostos de fórmula I e seus sais farmacologicamente aceitáveis e ésteres podem ser utilizados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas para administração enteral, parenteral ou tópica. Eles podem ser administrados, por exemplo, peroralmente, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina duras e macias, soluções, emulsões ou suspensões, retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções de injeção ou soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de unguentos, cremes ou óleos.

25 A produção das preparações farmacêuticas pode ser realizada de uma maneira que será familiar por qualquer pessoa versada na técnica trazendo-se os compostos descritos de fórmula I e seus farmacologicamente aceitáveis, em uma forma de administração galênica juntamente com materiais de veículo líquido ou sólido terapêuticamente compatível, inertes, não tóxicos, adequados e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

30 Materiais de veículo adequados não são apenas materiais de veículo inorgânicos, porém da mesma forma materiais de veículo orgânicos. Desse modo, por exemplo, lactose, amido de milho ou derivados destes,

talco, ácido esteárico ou seus sais podem ser utilizados como materiais de veículo para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina duras. Materiais de veículo adequados para cápsulas de gelatina macias são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos (dependendo da natureza do ingrediente ativo nenhum veículo é, entretanto, requerido no caso de cápsulas de gelatina macias).
5
Materiais de veículo adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido e similares. Materiais de veículo adequados para soluções de injeção são, por exemplo, água, álcoois, poliols, glicerol e óleos vegetais. Materiais de veículo adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semilíquidos ou líquidos. Materiais de veículo adequados para preparações tópicas são glicerídeos, glicerídeos semi-sintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, óleos de parafina, álcoois graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.
10
15

Estabilizadores usuais, conservantes, agentes umectantes e emulsificantes, agentes de melhoria da consistência, agentes de melhoria do sabor, sais para variar a pressão osmótica, substâncias de tampão, solubilizadores, corantes e agentes de mascaramento e antioxidantes entram em
20
consideração como adjuvantes farmacêuticos.

A dosagem dos compostos de fórmula I pode variar dentro de limites amplos que dependem da doença a ser controlada, da idade e da condição individual do paciente e do modo de administração, e claro, será adaptada às necessidades individuais em cada caso particular. Para pacien-
25
tes de adulto, uma dosagem diária de cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg, especialmente cerca de 1 mg a cerca de 100 mg, entra em consideração. Dependendo da dosagem, é conveniente administrar a dosagem diária em várias unidades de dosagem.

As preparações farmacêuticas contêm convenientemente cerca
30
de 0,1-500 mg, por exemplo, 0,5-100 mg, de um composto de fórmula I.

Os exemplos seguintes servem para ilustrar a presente invenção em mais detalhes. Eles não são, entretanto, pretendidos limitar seu escopo

de qualquer maneira.

Exemplo A: Comprimidos revestidos por película

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
<u>Núcleo:</u>		
Composto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose Microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido de sódio	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso de Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
<u>Revestimento de Película:</u>		
Hidroxipropil metil celulose	3,5 mg	7,0 mg
Polietileno glicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

- 5 O ingrediente ativo é peneirado e misturado com celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com glicolato de amido de sódio e estearato de magnésio e prensado para produzir os núcleos de 120 ou 350 mg respectivamente. Os núcleos são laqueados com uma solução aquosa / suspensão do revestimento de película supracitado.

Exemplo B: Cápsulas

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Composto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Amido de milho	20,0 mg
Talco	5,0 mg

- 10 Os componentes são peneirados e misturados e preenchidos em cápsulas de tamanho 2.

Exemplo C: Soluções de injeção

Composto de fórmula (I)	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Carbonato de sódio	para obter um pH final de 7
Água para soluções de injeção	ad. 1,0 ml

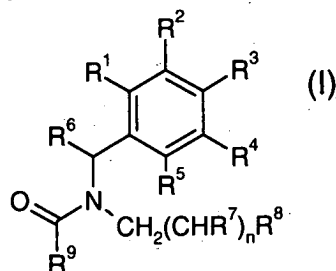
Exemplo D: Cápsulas de gelatina macias

<u>Conteúdos da cápsula</u>	
Composto de fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarela	8,0 mg
Óleo de soja hidrogenado	8,0 mg
Óleos de planta parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Óleo de soja	110,0 mg
Peso dos conteúdos de cápsula	165,0 mg
<u>Cápsula de gelatina</u>	
Gelatina	75,0 mg
Glicerol 85%	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (matéria seca)
Dióxido de titânio	0,4 mg
Amarelo de óxido de ferro	1,1 mg

- O ingrediente ativo é dissolvido em uma fusão quente dos outros ingredientes e a mistura é preenchida em cápsulas de gelatina macias de tamanho apropriado. As cápsulas de gelatina macias preenchidas são tratadas de acordo com os procedimentos usuais.
- 5

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I



em que

5 R^1 , R^2 , R^4 e R^5 são independentemente um do outro hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi ou halogênio;

R^3 é C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi, arilóxi, C_3 - C_7 cicloalquila ou pentafluorossulfuranila; ou

10 R^2 e R^3 empregados juntos com os átomos de carbono ao qual eles são ligados para formar um anel carbocíclico de 5 ou 6 membros ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados a partir de N, O ou S;

R^6 é hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila;

R^7 é hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, hidróxi ou halogênio;

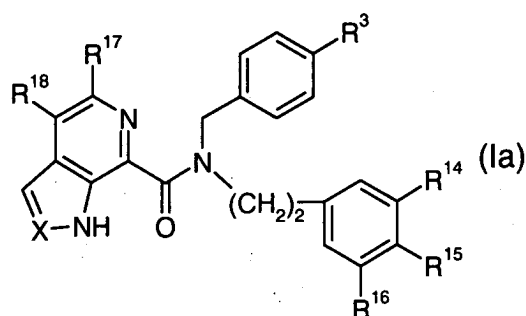
15 R^8 é C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquenila, halogeno- C_1 - C_6 alquila, heterociclila, heteroarila, fenila, OR^{10} , em que R^{10} é C_1 - C_6 alquila ou fenila, $-NR^{11}R^{12}$, em que R^{11} e R^{12} independentemente um do outro são selecionados dentre hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, e fenila, ou $-C(O)-OR^{13}$, em que R^{13} é hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila;

20 R^9 é 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ila ou 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-ila;

n é 1, 2 ou 3;

e todos os sais farmacologicamente aceitáveis destes.

2. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, como ilustrado na fórmula Ia



em que

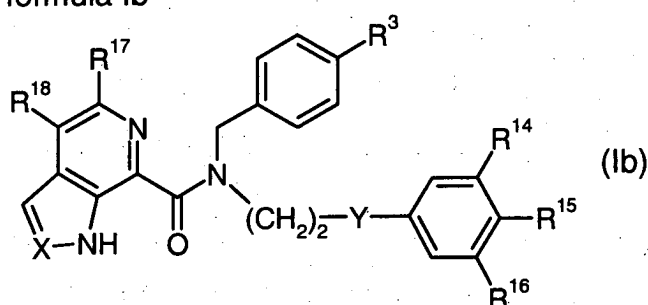
R^3 é C_1 - C_6 alquila;

R^{14} , R^{15} e R^{16} são independentemente hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquila, halogeno- C_1 - C_6 alquila ou halogeno- C_1 - C_6 alcóxi;

5 R^{17} e R^{18} são independentemente hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquila, halogeno- C_1 - C_6 alquila ou $C(O)OCH_3$; e

X é =CH- ou =N-.

3. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, como ilustrado na fórmula Ib



10 em que

R^3 é C_1 - C_6 alquila;

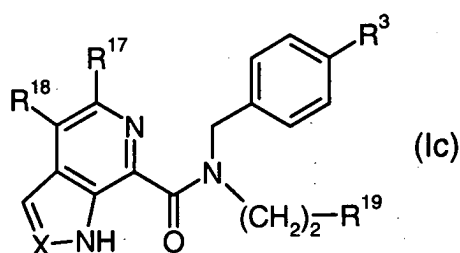
R^{14} , R^{15} e R^{16} são independentemente hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquila, halogeno- C_1 - C_6 alquila ou halogeno- C_1 - C_6 alcóxi;

15 R^{17} e R^{18} são independentemente hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquila, halogeno- C_1 - C_6 alquila ou $C(O)OCH_3$;

X é =CH- ou =N-;

Y é O, N-H, ou $N(C_1$ - C_6 alquila).

4. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, como ilustrado na fórmula Ic



em que

R^3 é C_1 - C_6 alquila;

R^{17} e R^{18} são independentemente hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquila, halogeno- C_1 - C_6 alquila ou $C(O)OCH_3$;

5 R^{19} é C_1 - C_6 alquila, O- C_1 - C_6 alquila, N(H)- C_1 - C_6 alquila N(C_1 - C_6 alquila), C_1 - C_6 alquila; e

X é =CH- ou =N-.

5. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, selecionado de

10 (4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,

(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,

15 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,

(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,

(4-terc-butil-benzil)-(2-p-tolil-etil)-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,

20 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,

(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,

25 (4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,

(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-flúor-5-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,

(4-terc-butil-benzil)-fenetil-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-

- c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-(2-p-tolil-etil)-amida de ácido 5-metil-1H-
5 pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
10 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3-difluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-cloro-4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-flúor-5-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de
15 ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-fenetil-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-difluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
20 (4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de
25 ácido 4-flúor-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-flúor-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
30 (4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 4-flúor-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 4-

- flúor-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido
- 4-flúor-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-(2-p-tolil-etil)-amida de ácido 4-flúor-1H-
- 5 pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de
ácido 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido
- 10 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 5-
trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido
- 15 5-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-(2-p-tolil-etil)-amida de ácido 5-trifluorometil-
1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 4-
- metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 5-
- 20 metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 4-flúor-
1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 1H-
- 25 pirazolo[3,4-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de
ácido 1H-pirazolo[3,4-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido
- 1H-pirazolo[3,4-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 5-
- 30 cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-
1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,
(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido

5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,

(4-terc-butil-benzil)-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido

5-cloro-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico,

metil éster de ácido 7-[(4-terc-butil-benzil)-[2-(3,4-dicloro-fenil)-

5 etil]-carbamoil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-5-carboxílico,

(4-terc-butil-benzil)-[2-[(4-cloro-fenil)-metil-amino]-etil]-amida de

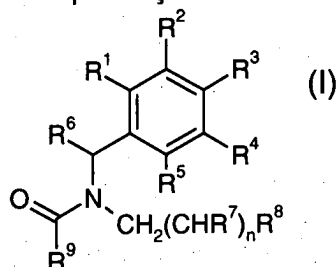
ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-7-carboxílico, e

butil-(4-terc-butil-benzil)-amida de ácido 5-metil-1H-pirrolo[2,3-

c]piridina-7-carboxílico.

10

6. Processo para a produção de um composto de fórmula I



em que

R^1 , R^2 , R^4 e R^5 são independentemente um do outro hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi ou halogênio;

R^3 é C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi, arilóxi, C_3 - C_7 cicloalquila ou pentafluorossulfuranila; ou

15

R^2 e R^3 empregados juntos com os átomos de carbono ao qual eles são ligados para formar um anel carbocíclico de 5 ou 6 membros ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados a partir de N, O ou S;

20

R^6 é hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila;

R^7 é hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, hidróxi ou halogênio;

R^8 é C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquenila, halogeno- C_1 - C_6 alquila, heterociclila, heteroarila, fenila, OR^{10} , em que R^{10} é C_1 - C_6 alquila ou fenila, $-NR^{11}R^{12}$, em que R^{11} e R^{12} independentemente um do outro são selecionados de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, e fenila, ou $-C(O)-OR^{13}$, em que R^{13} é hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila;

25

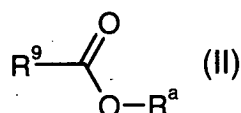
R^9 é 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-ila ou 1H-pirazolo[3,4-c]piridin-7-

ila;

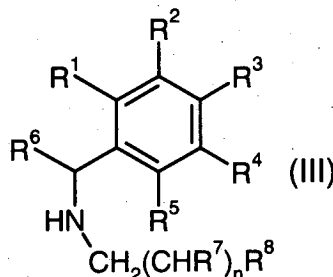
n é 1, 2 ou 3;

e todos os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos;

cujo processo compreende reagir um derivado de ácido carboxílico de fórmula II



em que R^a é hidrogênio ou C₁-C₆ alquila, e R⁹ tem os significados anteriores, com um amina secundário de fórmula III



em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ e n têm os significados anteriores;

e opcionalmente converter o composto resultante em um sal farmacologicamente aceitável.

10

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

15

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

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

20

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

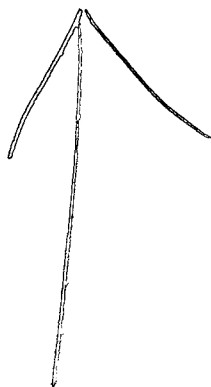
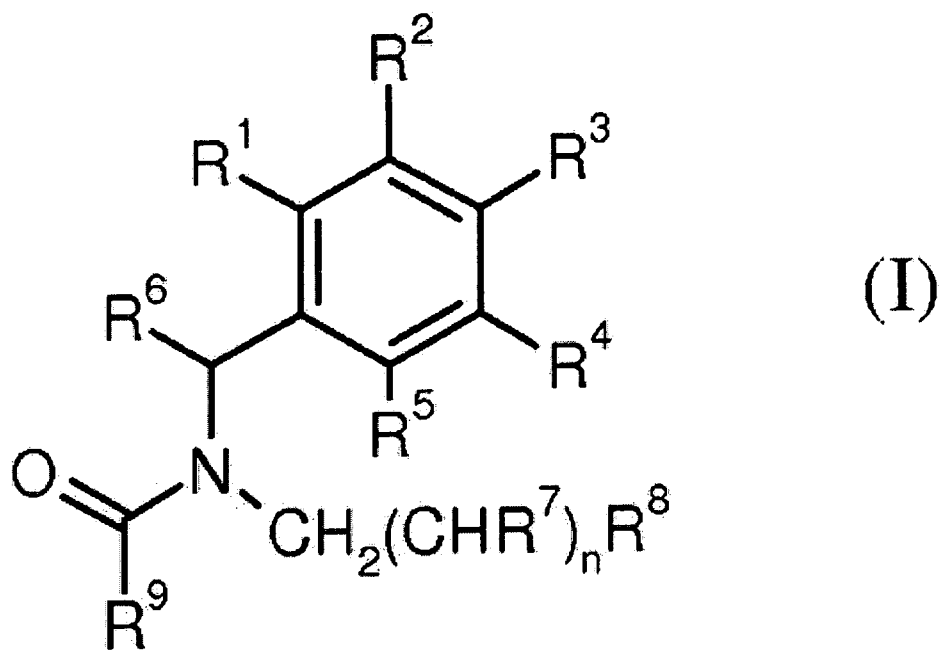
11. Método para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que são mediadas por CETP, cujo método compreende administrar um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 a um ser humano ou animal.

25

12. Uso de compostos, como definidos em qualquer uma das

reivindicações 1 a 5, para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que são mediadas por CETP.

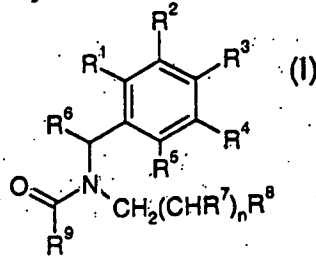
13. Compostos, processos e métodos bem como o uso de tais compostos substancialmente como descrito aqui previamente.



RESUMO

"DERIVADOS DE AMIDA HETEROBICÍCLICA".

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula I



- 5 processos para sua preparação, seu uso como farmacêuticos e às composições farmacêuticas que os compreendem.