

(11) Número de Publicação: **PT 2307409 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 471/04 (2015.01) **A61K 31/437** (2015.01)
A61P 35/00 (2015.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2009.05.13	(73) Titular(es): ARRAY BIOPHARMA, INC. 3200 WALNUT STREET BOULDER, CO 80301US
(30) Prioridade(s): 2008.05.13 US 52926 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2011.04.13	(72) Inventor(es): BIN WANG US JAMES F. BLAKE US ELI M. WALLACE US LE HUEROU, YVAN US INDRANI W. GUNWARDANA US
(45) Data e BPI da concessão: 2015.08.12 216/2015	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

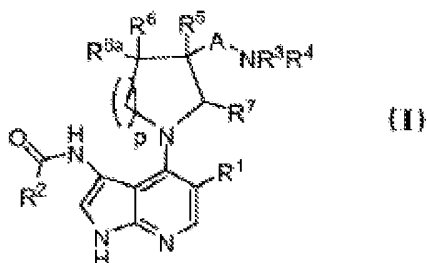
(54) Epígrafe: **PIRROLPIRIDINAS COMO INIBIDORES DE CINASE**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR OBJETO COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) QUE SÃO ÚTEIS PARA A INIBIÇÃO DE CHK1 E/OU CHK2. TEM TAMBÉM POR OBJETO PROCESSOS PARA UTILIZAR OS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) E OS SEUS ESTEREOISÓMEROS E SAIS, ACEITÁVEIS SOB O PONTO DE VISTA FARMACÊUTICO, PARA O DIAGNÓSTICO, A PREVENÇÃO OU O TRATAMENTO IN VITRO, IN SITU E IN VIVO DESSES DISTÚRBIOS, EM CÉLULAS DE MAMÍFEROS OU DE ESTADOS PATOLÓGICOS ASSOCIADOS.

RESUMO

PIRROLPIRIDINAS COMO INIBIDORES DE CINASE



A presente invenção tem por objeto compostos de fórmula (I) que são úteis para a inibição de CHK1 e/ou CHK2. Tem também por objeto processos para utilizar os compostos de fórmula (I) e os seus estereoisômeros e sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, para o diagnóstico, a prevenção ou o tratamento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* desses distúrbios, em células de mamíferos ou de estados patológicos associados.

DESCRIÇÃO

PIRROLPIRIDINAS COMO INIBIDORES DE CINASE

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

DOMÍNIO DA INVENÇÃO

A presente invenção tem por objeto novos compostos, composições farmacêuticas que contêm esses compostos, um processo para a produção desses compostos e a utilização dos compostos em terapêutica. Mais particularmente, tem por objeto algumas pirrol[2,3-b]piridinas substituídas, úteis no tratamento e na prevenção de distúrbios hiperproliferativos.

DESCRIÇÃO DO ESTADO DA TÉCNICA

As proteína-cinases são enzimas de cinase que fosforilam outras proteínas. A fosforilação destas proteínas normalmente produz uma alteração funcional na proteína. A maior parte das cinases atuam na serina e na treonina ou na tirosina e algumas cinases atuam sobre as três. Através destas alterações funcionais, as cinases podem regular muitas vias celulares. Os inibidores de proteína-cinase são compostos que inibem estas proteína-cinases e podem assim ser utilizados para afetar as vias celulares.

A cinase de controlo 1 ("CHK1") é uma cinase de serina/treonina. A CHK1 regula a progressão do ciclo celular e é um dos fatores principais nas respostas das lesões de ADN dentro de uma célula. Os inibidores de CHK1 têm demonstrado que são sensíveis às células tumorais com uma variedade de agentes genotóxicos, tais como quimioterapia e radiação. (Tse, Archie N., et al., "Targeting Checkpoint Kinase 1 in

Cancer Therapeutics." Clin. Cancer Res. 13(7) (2007) 1955-1960). Tem-se observado que muitos tumores são deficientes na via de controle dos danos do ADN de G₁, o que resulta no desenvolvimento de pontos de controle de S e G₂ para reparar os danos do ADN e fazê-lo sobreviver (Janetka, James W., et al., "Inhibitors of checkpoint kinases: From discovery to the clinic." Drug Discovery & Development Vol. 10, Nº. 4 (2007) 473-486). Os pontos de controle de S e G₂ são regulados por CHK1. A inibição de CHK1 tem demonstrado que cancela os pontos de controle de S e G₂, prejudicando assim a reparação do ADN e resultando num aumento da morte das células do tumor. Contudo, as células não cancerosas têm um funcionamento do ponto de controle G que permite a reparação e a sobrevivência do ADN.

A cinase de controle 2 ("CHK2") é também uma cinase de serina/treonina. As funções de CHK2 são centrais para a indução da paragem do ciclo celular e da apoptose por danos no ADN. (Ahn, Jinwoo, et al., "The Chk2 protein kinase." DNA Repair 3 (2004) 1039-1047). A CHK2 é ativada em resposta a agressões genotóxicas e propaga o sinal de controle ao longo das várias vias, o que eventualmente causa uma paragem do ciclo celular nas fases G₁, S e G₂/M, a ativação da reparação do ADN e a morte apoptótica das células. (Bartek, Jiri, et al., "CHK2 Kinase - A Busy Messenger." Nature Reviews Molecular Cell Biology. Vol. 2(12) (2001) 877-886). As células de cancro muitas vezes têm falta de um ou mais controles da integridade do genoma, por isso, a inibição de CHK2 pode tornar as células do tumor seletivamente mais sensíveis a quaisquer terapêuticas anti-cancro, tais como radiação γ ou fármacos que atingem o ADN. As células normais irão ainda ativar e recuperar outros pontos de controle, enquanto as células de cancro desprovidas de pontos de controle muito provavelmente irão morrer. Tem-se demonstrado

que um inibidor de CHK2, à base de péptidos, confirmou o ponto de controlo de G₂ e sensibilizou as células de cancro deficientes em p53 para os agentes que danificam o ADN. (Pommier, Yves, et al., "Targeting Chk2 Kinase: Molecular Interaction Maps and Therapeutic Rationale." Current Pharmaceutical Design. Vol. 11, No. 22 (2005) 2855-2872).

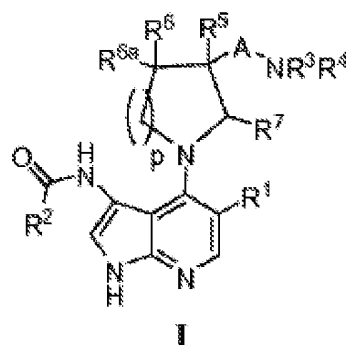
Os inibidores CHK1 e/ou CHK2 são conhecidos. Ver, por exemplo, a publicação internacional WO 2009/004329, a publicação internacional WO 2008/075007, a publicação internacional WO 2007/090493, a publicação internacional WO 2007/090494, a publicação internacional WO 2006/106326, a publicação internacional WO 2006/120573, a publicação internacional WO 2005/103036 e a publicação internacional WO 03/028724.

Os inibidores de cinase são conhecidos. Ver, por exemplo, a publicação internacional WO 2008/106692, a publicação internacional WO 2008/012635, a publicação internacional WO 2006/046023, a publicação internacional WO 2006/127587, a publicação internacional WO 2007/070514, a publicação internacional WO 2007/084667, a publicação internacional WO 2007/125310, a publicação internacional WO 2007/125315 e a publicação internacional WO 2007/125321.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Num aspeto, a presente invenção tem por objeto compostos que são inibidores de CHK1 e/ou de CHK2. De acordo com isto, os compostos da presente invenção são úteis no tratamento de doenças e de estados clínicos que podem ser tratados pela inibição das proteína-cinases CHK1 e/ou CHK2.

Mais especificamente, um aspecto da presente invenção tem por objeto compostos de fórmula I:



e os seus estereoisômeros, tautômeros e sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁶ᵃ, R⁷, A e p têm os significados aqui definidos.

O presente documento também descreve processos de prevenção ou de tratamento de uma doença ou de um distúrbio regulados por CHK1 e/ou CHK2, que compreendem a administração, a um mamífero que tenha necessidade desse tratamento, de uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção ou de um seu estereoisômero ou de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Exemplos dessas doenças e distúrbios incluem, mas não se limitam a distúrbios hiperproliferativos (tal como cancro), doenças de neurodegeneração, hipertrofia cardíaca, dor, enxaqueca e doença neurotraumática.

O presente documento também descreve processos de prevenção ou de tratamento de cancro, que compreende a administração a um mamífero, que necessite desse tratamento, de uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção ou de um seu estereoisômero ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, isoladamente ou em combinação com

um ou mais compostos adicionais, que tenham propriedades anti-cancro.

O presente documento também descreve um processo de tratamento de um distúrbio hiperproliferativo num mamífero, que compreende a administração a um mamífero de uma quantidade eficaz, sob o ponto de vista terapêutico, de um composto da presente invenção.

Outro aspeto da presente invenção consiste em providenciar os compostos da presente invenção para utilização em terapêutica.

Outro aspeto da presente invenção tem por objeto os compostos da presente invenção para serem utilizados no tratamento de doenças hiperproliferativas.

Outro aspeto da presente invenção tem por objeto a utilização de um composto da presente invenção no fabrico de um medicamento para o tratamento de uma doença hiperproliferativa. Noutra modalidade, a doença hiperproliferativa é um cancro.

Outro aspeto da presente invenção providencia a utilização de um composto da presente invenção no fabrico de um medicamento para ser utilizado como inibidor de CHK1 e/ou de CHK2 no tratamento de um doente submetido a uma terapêutica de cancro.

Outro aspeto da presente invenção providencia a utilização de um composto da presente invenção no tratamento de uma doença hiperproliferativa. Noutro aspeto, a doença hiperproliferativa é um cancro.

Outro aspeto da presente invenção providencia uma composição farmacêutica que contém um composto da presente invenção, para ser utilizado no tratamento de uma doença hiperproliferativa.

Outro aspeto da presente invenção providencia uma composição farmacêutica que compreende um composto da presente invenção para ser utilizado no tratamento de cancro.

Outro aspeto da presente invenção providencia uma composição farmacêutica que compreende um composto da presente invenção ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um veículo ou excipiente, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

O presente documento também descreve produtos intermédios para a preparação de compostos de fórmula **I**. Alguns compostos de fórmula **I** podem ser utilizados como produtos intermédios para outros compostos de fórmula **I**.

O presente documento também descreve processos de preparação, processos de separação e processos de purificação dos compostos da presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHA DA PRESENTE INVENÇÃO

Vão agora ser feitas referências, em detalhe, a certas modalidades da presente invenção, cujos exemplos são ilustrados com as estruturas e fórmulas que os acompanham. Embora a presente invenção vá ser descrita em conjunto com as modalidades enumeradas, deve entender-se que estas não pretendem limitar a presente invenção ou as suas modalidades. Pelo contrário, entende-se que a presente invenção cobre todas as alternativas, modificações e equivalentes que podem

estar incluídos dentro do âmbito da presente invenção, tal como definido pelas reivindicações. Um especialista na matéria reconhecerá muitos processos e materiais semelhantes ou equivalentes aos aqui descritos, que podem ser utilizados na prática da presente invenção. A presente invenção não está de forma nenhuma limitada pelos processos e materiais descritos. No caso em que uma ou mais das referências da literatura incorporadas e de materiais semelhantes difiram ou contradigam este pedido de patente, incluindo, mas não se limitando aos termos definidos, à utilização dos termos, às técnicas descritas ou similares, este pedido de patente constitui o controlo desses factos.

DEFINIÇÕES

O termo "alquilo" inclui radicais de átomos de carbono de cadeia linear ou ramificada. Alguns radicais de alquilo podem ser abreviados, por exemplo, metilo ("Me"), etilo ("Et"), propilo ("Pr") e butilo ("Bu") e utilizam-se outras abreviaturas para designar isómeros específicos dos compostos, por exemplo, 1-propilo ou n-propilo ("n-Pr"), 2-propilo ou isopropilo ("i-Pr"), 1-butilo ou n-butilo ("n-Bu"), 2-metil-1-propilo ou isobutilo ("i-Bu"), 1-metilpropilo ou s-butilo ("s-Bu"), 1,1-dimetiletilo ou t-butilo ("t-Bu") e similares. As abreviaturas são algumas vezes utilizadas em conjunto com abreviaturas elementares e estruturas químicas, por exemplo, metanol ("MeOH") ou etanol ("EtOH").

As abreviaturas adicionais que podem ser utilizadas ao longo do presente pedido de patente incluem, por exemplo, benzilo ("Bn"), fenilo ("Fen") e acetato ("Ac").

As expressões "grupo heterocíclico" e "heterocíclico" incluem anéis contendo quatro a sete átomos no núcleo,

contendo um, dois ou três heteroátomos selecionados no grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre. Em certos casos, estas expressões podem ser especificamente limitados, tais como "heterocíclico, com cinco a seis átomos no núcleo", incluindo apenas anéis com cinco e seis átomos no núcleo. Exemplos de grupos heterocíclicos incluem, mas não se limitam a oxiranilo, tiaranilo, aziridinilo, oxetanilo, tiatanilo, azetidínilo, 1,2-ditietanilo, 1,3-ditietanilo, tetra-hidro-furanilo, tetra-hidrotiofenilo, ditiolanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, tetra-hidropiranilo, tetra-hidrotiopiranilo, piperidinilo, 1,4-di-oxanilo, 1,4-oxatianilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, 1,4-azatianilo, tioxanilo, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxa-azepanilo, 1,4-ditiepánilo, 1,4-tieazepanilo e 1,4-di-azepanilo.

Exemplos de grupos heterocíclicos parcialmente insaturados incluem, mas não se limitam a tetra-hidro-piridinilo, di-hidropiridinilo, di-hidropiranilo, di-hidro-furanilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo e pirazolinilo.

O termo "heteroarilo" inclui anéis aromáticos, com cinco a seis átomos no núcleo, contendo um, dois ou três heteroátomos selecionados no grupo que consiste em oxigénio, azoto e enxofre. Em certos casos, estes termos podem ainda ser especificamente limitados, tais como heteroarilo com cinco a seis átomos no núcleo, em que o heteroarilo contém um ou dois heteroátomos de azoto. Exemplos de grupos heteroarilo incluem, mas não se limitam a pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo,

1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, furazanilo e triazinilo.

o termo "alcanoilalquilo C₂-C₆", tal como se utiliza aqui, representa um grupo alcanoílo ligado através de um grupo alquilo (isto é, um composto de (alcanoil)-(alquilo)), em que os grupos alcanoílo e alquilo têm dois a seis átomos de carbono combinados. Exemplos de grupos alcanoilalquilo C₂-C₆ incluem etanoilmetilo, etanoiletilo, etanoilpropilo, etanoilbutilo, propanoilmetilo, propanoiletilo, propanoilpropilo, butanoilmetilo, butanoiletilo e pentanoilmetilo.

Os termos "tratar" ou "tratamento" referem-se a medidas terapêuticas, profiláticas, paliativas ou preventivas. Para os fins da presente invenção, os resultados benéficos ou clínicos desejados incluem, mas não se limitam a alívio dos sintomas, diminuição da extensão da doença, estado da doença estabilizado (isto é, sem pioria), retardamento ou diminuição da progressão da doença, melhoria ou estado paliativo da doença e remissão (parcial ou total), quando detetável ou indetetável. "Tratamento" também pode significar o prolongamento da sobrevivência em comparação com a sobrevivência esperada se não houver receção do tratamento. Aqueles que necessitam de tratamento incluem aqueles em que já existe o estado clínico ou o distúrbio, assim como, aqueles que têm propensão para vir a ter esse estado clínico ou esse distúrbio ou aqueles em que o estado clínico ou o distúrbio tem que ser prevenido.

As expressões "quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico" ou "quantidade eficaz" significa uma quantidade de um composto da presente invenção que, quando administrado

a um mamífero que tem necessidade desse tratamento, é suficiente para (i) tratar ou prevenir a doença, estado clínico ou distúrbio particular, (ii) atenuar, melhorar ou eliminar um ou mais sintomas da doença, estado clínico ou distúrbio particular ou (iii) prevenir ou retardar o início de um ou mais dos sintomas da doença, estado clínico ou distúrbio particular aqui descrito. A quantidade do composto que irá corresponder a essa quantidade vai variar consoante fatores, tais como o composto em particular, o estado clínico da doença e a sua gravidade, a identidade (por exemplo, o peso) do mamífero que necessita desse tratamento, mas pode, de alguma forma, ser determinado por rotina por um especialista nesta técnica.

Os termos "cancro" e "canceroso" referem-se ou descrevem um estado clínico fisiológico em mamíferos, que é normalmente caracterizado pelo crescimento anormal ou desregulado das células. Um "tumor" compreende uma ou mais células cancerosas. Exemplos de cancro incluem, mas não se limitam a carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma e leucemia ou malignidades linfoides. Exemplos mais particulares desses cancros incluem cancro das células escamosas (por exemplo, cancro das células escamosas epiteliais), cancro do pulmão (incluindo cancro do pulmão das células pequenas, cancro do pulmão das células não pequenas ("CPCNP"), adenocarcinoma do pulmão e carcinoma escamoso do pulmão), cancro peritoneu, cancro hepatocelular, cancro gástrico ou do estômago, incluindo cancro gastrointestinal, cancro pancreático, glioblastoma, cancro cervical, cancro do ovário, cancro do fígado, cancro da bexiga, hepatoma, cancro da mama, cancro do cólon, cancro do reto, cancro colo-retal, carcinoma do endométrio ou uterino, carcinoma das glândulas salivares, cancro do rim ou renal, cancro da próstata, cancro da vulva, cancro da tiroide, carcinoma hepático, carcinoma anal,

carcinoma do pênis, cancro da pele, incluindo melanoma, assim como, cancro da cabeça e do pescoço.

A expressão "aceitável sob o ponto de vista farmacêutico" indica que a substância ou composição é compatível sob o ponto de vista químico e/ou toxicológico com os outros ingredientes que estão contidos numa formulação e/ou o mamífero que vai ser tratado com ela.

A expressão "sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico", tal como se utiliza aqui, refere-se a sais orgânicos ou inorgânicos de um composto da presente invenção, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

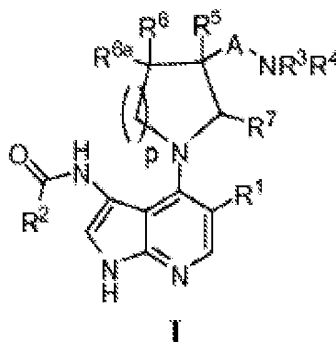
Os compostos da presente invenção também incluem outros sais desses compostos que não são necessariamente sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e que podem ser úteis como produtos intermédios para a preparação e/ou a purificação de compostos da presente invenção e/ou para a separação de enantiómeros dos compostos da presente invenção.

O termo "mamífero" significa um animal de sangue quente, que tem ou está em risco de desenvolver uma doença aqui descrita e inclui, mas não se limita a cobaias, cães, gatos, ratos, murganhos, hámsteres e primatas, incluindo seres humanos.

INIBIDORES DE CHK1/2

A presente invenção tem por objeto certas pirrol[2,3-b]piridinas substituídas e as suas formulações farmacêuticas, que inibem CHK1 e/ou CHK2. Estes compostos são potencialmente úteis no tratamento de doenças, estados clínicos e/ou distúrbios regulados por CHK1 e/ou CHK2.

Uma modalidade da presente invenção providencia compostos de fórmula I:



e os seus estereoisómeros, tautómeros e sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

A seleciona-se entre uma ligação direta ou CR^aR^b;

R¹ seleciona-se entre hidrogénio, halogéneo, CN, alquilo C₁-C₆, alcenilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₆, um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, fenilo e um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, alcenilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo ou heteroarilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF₃, alquilo C₁-C₃, -O-(alquilo C₁-C₃) e NR^cR^d;

R² seleciona-se entre alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -NH-(alquilo C₁-C₆), um cicloalquilo C₃-C₆, saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo e arilo estão eventualmente

substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com fenilo, arilo ou heteroarilo), CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-\text{SO}_2\text{R}^1$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{S}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$ e $\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$;

R^3 e R^4 selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, eventualmente substituído com OH, F, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$ ou cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, ou R^3 e R^4 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^5 seleciona-se entre hidrogénio e CH_3 ou

A representa $\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, R^{a} e R^{b} representam hidrogénio e R^3 e R^5 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^6 seleciona-se entre hidrogénio, F, OH, $-\text{OCH}_3$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ e ciclopropilo, ou

A representa uma ligação direta, $\text{R}^{6\text{a}}$ representa hidrogénio e R^3 e R^6 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

$\text{R}^{6\text{a}}$ seleciona-se entre hidrogénio, F, OH e CH_3 ;

R^7 representa hidrogénio, ou

A representa $\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ e R^3 e R^7 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^{a} representa hidrogénio, ou

R^4 e R^{b} estão ausentes e R^3 e R^{a} , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^{b} representa hidrogénio ou está ausente;

R^c e R^d seleccionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C_1-C_3 , ou R^c e R^d , em conjunto com o átomo ao qual estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^e e R^f seleccionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C_1-C_3 ;

R^g e R^h seleccionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C_1-C_3 ;

R^i representa alquilo C_1-C_3 ; e

p representa 0, 1, 2 ou 3.

Os compostos de fórmula **I** incluem compostos em que:

A selecciona-se entre uma ligação direta ou CR^aR^b ;

R^1 selecciona-se entre halogéneo, CN, alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, cicloalquilo C_3-C_6 , um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, fenilo e um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, alcenilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo ou heteroarilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^cR^d ;

R^2 selecciona-se entre alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NH-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, um cicloalquilo C_3-C_6 , saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre

OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com fenilo, arilo ou heteroarilo), CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-\text{SO}_2\text{R}^1$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{S}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$ e $\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$;

R^3 e R^4 selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, eventualmente substituído com OH, F, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$ ou cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, ou R^3 e R^4 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^5 seleciona-se entre hidrogénio e CH_3 , ou

A representa $\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, R^{a} e R^{b} representam hidrogénio e R^3 e R^5 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^6 seleciona-se entre hidrogénio, F, OH, $-\text{OCH}_3$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ e ciclopropilo, ou

A representa uma ligação direta, $\text{R}^{6\text{a}}$ representa hidrogénio e R^3 e R^6 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

$\text{R}^{6\text{a}}$ seleciona-se entre hidrogénio, F, OH e CH_3 ;

R^7 representa hidrogénio, ou

A representa $\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ e R^3 e R^7 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^{a} representa hidrogénio ou

R^4 e R^{b} estão ausentes e R^3 e R^{a} , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^{b} representa hidrogénio ou está ausente;

R^{c} e R^{d} selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ ou

R^c e R^d , em conjunto com o átomo ao qual estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;
 R^e e R^f selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C_1-C_3 ;
 R^g e R^h selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C_1-C_3 ;
 R^i representa alquilo C_1-C_3 ; e
 p representa 0, 1, 2 ou 3.

Os compostos de fórmula **I** incluem compostos em que:

A seleciona-se entre uma ligação direta ou CR^aR^b ;
 R^1 seleciona-se entre hidrogénio, halogéneo, CN, alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo e um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, alcenilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo ou heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, alquilo C_1-C_3 e $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$;
 R^2 seleciona-se entre alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NH-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, um cicloalquilo C_3-C_6 saturado, fenilo, grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico e heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com fenilo ou heteroarilo), CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilometilo, $-SO_2R^1$, alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$ e fenilo;

R^3 e R^4 selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , eventualmente substituído com OH, F, -O-(alquilo C_1-C_3) ou cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^5 seleciona-se entre hidrogénio e CH_3 , ou

A representa CR^aR^b , R^a e R^b representam hidrogénio e R^3 e R^5 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^6 seleciona-se entre hidrogénio, F, $-OCH_3$, alquilo C_1-C_3 e ciclopropilo ou

A representa uma ligação direta, R^{6a} representa hidrogénio e R^3 e R^6 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^{6a} representa hidrogénio;

R^7 representa hidrogénio, ou

A representa CR^aR^b e R^3 e R^7 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^a representa hidrogénio ou

R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^b representa hidrogénio ou está ausente;

R^i representa alquilo C_1-C_3 ; e

p representa 0, 1, 2 ou 3.

Os compostos de fórmula **I** incluem compostos em que:

A seleciona-se entre uma ligação direta ou CR^aR^b ;

R^1 seleciona-se entre halogéneo, CN, alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_1-C_6 , -O-(alquilo C_1-C_6), -S-(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo e um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, alcenilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo ou heteroarilo está

eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo e alquilo C₁-C₃;

R² seleciona-se entre alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -NH-(alquilo C₁-C₆), um cicloalquilo C₃-C₆ saturado, fenilo, grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico e heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com fenilo ou heteroarilo), CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂R¹, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆) e fenilo;

R³ e R⁴ selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio ou alquilo C₁-C₄, eventualmente substituído com OH, F, -O-(alquilo C₁-C₃) ou cicloalquilo C₃-C₆;

R⁵ seleciona-se entre hidrogénio e CH₃, ou

A representa CR^aR^b, R^a e R^b representam hidrogénio e R³ e R⁵, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R⁶ seleciona-se entre hidrogénio, F, -OCH₃, alquilo C₁-C₃ e ciclopropilo ou

A representa uma ligação direta, R^{6a} representa hidrogénio e R³ e R⁶, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^{6a} representa hidrogénio;

R⁷ representa hidrogénio ou

A representa CR^aR^b e R³ e R⁷, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^a representa hidrogénio ou

R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^b representa hidrogénio ou está ausente;

R^i representa alquilo C_1-C_3 ; e

p representa 0, 1, 2 ou 3.

Os compostos de fórmula **I** incluem compostos em que:

A seleciona-se entre uma ligação direta ou CR^aR^b ;

R^1 seleciona-se entre hidrogénio, halogéneo, alquilo C_1-C_6 , $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, cicloalquilo C_3-C_6 , um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, fenilo e um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo ou heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^cR^d ;

R^2 seleciona-se entre alquilo C_1-C_6 , um cicloalquilo C_3-C_6 , saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, grupo heterocíclico, saturado ou parcialmente insaturado, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com fenilo, arilo ou heteroarilo), CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$ e NR^eR^f ;

R^3 e R^4 selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , eventualmente substituído com OH, F ou cicloalquilo C_3-C_6 , ou

R^3 e R^4 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^5 seleciona-se entre hidrogénio e CH_3 ou

A representa CR^aR^b , R^a e R^b representam hidrogénio e R^3 e R^5 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^6 seleciona-se entre hidrogénio, F, OH, $-\text{OCH}_3$ e alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ ou

A representa uma ligação direta, R^{6a} representa hidrogénio e R^3 e R^6 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^{6a} seleciona-se entre hidrogénio, F, OH e $-\text{OCH}_3$;

R^7 representa hidrogénio, ou

A representa CR^aR^b e R^3 e R^7 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^a representa hidrogénio ou

R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^b representa hidrogénio ou está ausente;

R^c e R^d selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, ou

R^c e R^d , em conjunto com o átomo ao qual estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^e e R^f selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; e

p representa 0, 1, 2 ou 3.

Os compostos de fórmula **I** incluem compostos em que:

A seleciona-se entre uma ligação direta ou CR^aR^b ;

R^1 seleciona-se entre halogéneo, cicloalquilo C_3-C_6 e alquilo C_1-C_6 , em que o grupo alquilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos halogéneo;

R^2 seleciona-se entre alquilo C_1-C_6 , um cicloalquilo C_3-C_6 saturado, fenilo, grupo heterocíclico, saturado ou parcialmente insaturado, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico e heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, oxo (exceto com fenilo ou heteroarilo), CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$ ou cicloalquilo C_1-C_6 ;

R^3 seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , eventualmente substituído com OH ou cicloalquilo C_3-C_6 ;
ou

R^4 seleciona-se entre hidrogénio e alquilo C_1-C_4 ;

R^5 seleciona-se entre hidrogénio e CH_3 , ou

A representa CR^aR^b , R^a e R^b representam hidrogénio e R^3 e R^5 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^6 representa hidrogénio ou

A representa uma ligação direta, R^3 e R^6 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^{6a} representa hidrogénio;

R^7 representa hidrogénio ou

A representa CR^aR^b e R^3 e R^7 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^a e R^b representam hidrogénio ou

R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

p representa 0, 1, 2 ou 3.

Os compostos de fórmula **I** incluem compostos em que:

A seleciona-se entre uma ligação direta ou CR^aR^b ;

R^1 seleciona-se entre halogéneo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ e alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, em que o grupo alquilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos halogéneo;

R^2 seleciona-se entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, um cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ saturado, fenilo, grupo heterocíclico, saturado ou parcialmente insaturado, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico e heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, oxo (exceto com fenilo ou heteroarilo), CF_3 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}-$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) ou cicloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^3 seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, eventualmente substituído com OH ou cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$;
ou

R^4 seleciona-se entre hidrogénio e alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^5 seleciona-se entre hidrogénio e CH_3 ou

A representa CR^aR^b , R^a e R^b representam hidrogénio e R^3 e R^5 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^6 representa hidrogénio ou

A representa uma ligação direta, R^3 e R^6 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^{6a} representa hidrogénio;

R^7 representa hidrogénio ou

A representa CR^aR^b e R^3 e R^7 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^a e R^b representam hidrogénio ou

R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

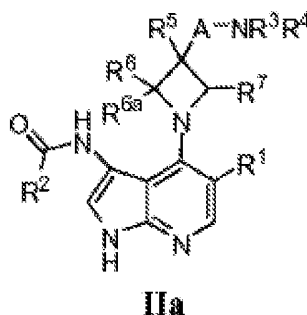
p representa 1 ou 2.

Nalgumas modalidades, p representa 0, 1, 2 ou 3.

Nalgumas modalidades, p representa 0, 1 ou 2.

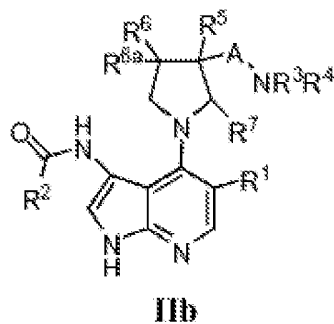
Nalgumas modalidades, p representa 1 ou 2.

Nalgumas modalidades, p representa 0, tal como se mostra na fórmula **IIa**:



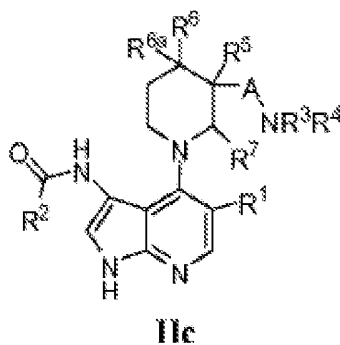
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 têm os significados aqui definidos.

Nalgumas modalidades, p representa 1, tal como se mostra na fórmula **IIb**:



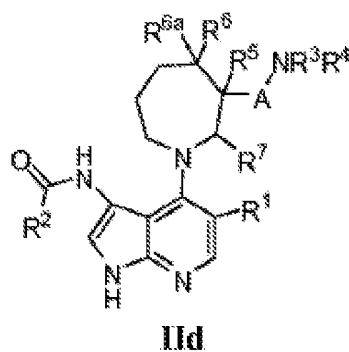
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 têm os significados aqui definidos.

Nalgumas modalidades, p representa 2, tal como se mostra na fórmula **IIc**:



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 têm os significados aqui definidos.

Nalgumas modalidades, p representa 3, tal como se mostra na fórmula **IId**:



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 têm os significados aqui definidos.

Nalgumas modalidades, R^1 seleciona-se entre hidrogénio, halogéneo, CN, alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_1-C_6 , -O-(alquilo C_1-C_6), -S-(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_6 , um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, fenilo e um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, alcenilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo ou heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , -O-(alquilo C_1-C_3) e NR^cR^d .

Nalgumas modalidades, R^1 seleciona-se entre halogéneo, CN, alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_1-C_6 , -O-(alquilo C_1-C_6), -S-(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo, um com 4 a 6 átomos no núcleo grupo heterocíclico, fenilo e um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, alcenilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo ou heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , -O-(alquilo C_1-C_3) e NR^cR^d .

Nalgumas modalidades, R^1 seleciona-se entre hidrogénio, halogéneo, CN, alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_1-C_6 , -O-(alquilo C_1-C_6), -S-(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo e um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, alcenilo, cicloalquilo, fenilo ou heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, alquilo C_1-C_3 e -O-(alquilo C_1-C_3).

Nalgumas modalidades, R^1 seleciona-se entre halogéneo, CN, alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_1-C_6 , -O-(alquilo C_1-C_6), -S-(alquilo C_1-C_6), cicloalquilo, fenilo e um heteroarilo, com 5

ou 6 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, alcenilo, cicloalquilo, fenilo ou heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, alquilo C₁-C₃ e -O-(alquilo C₁-C₃).

Nalgumas modalidades, R¹ seleciona-se entre hidrogénio, halogéneo, alquilo C₁-C₆, -S-(alquilo C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₆, um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, fenilo e um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo ou heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF₃, alquilo C₁-C₃, -O-(alquilo C₁-C₃) e NR^cR^d.

Nalgumas modalidades, R¹ seleciona-se entre halogéneo, cicloalquilo C₃-C₆ e alquilo C₁-C₆, em que o grupo alquilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos halogéneo. Nalgumas modalidades, R¹ seleciona-se entre halogéneo, cicloalquilo C₃-C₆ e alquilo C₁-C₆, em que o grupo alquilo está eventualmente substituído com um mais grupos F.

Nalgumas modalidades, R¹ seleciona-se entre hidrogénio, Br, Cl, F, CN, CF₃, metilo, etilo, isopropilo, prop-1-en-2-ilo, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, ciclopropilo, fenilo e 6-metilpiridin-3-ilo.

Nalgumas modalidades, R¹ seleciona-se entre Br, Cl, F, CN, CF₃, metilo, etilo, isopropilo, prop-1-en-2-ilo, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, ciclopropilo, fenilo e 6-metilpiridin-3-ilo.

Nalgumas modalidades, R¹ seleciona-se entre Br, Cl, F, ciclopropilo e CF₃.

Nalgumas modalidades, R^1 representa hidrogénio.

Nalgumas modalidades, R^1 representa halogéneo. Nalgumas modalidades, R^1 seleciona-se entre Br, Cl e F.

Nalgumas modalidades, R^1 representa CN.

Nalgumas modalidades, R^1 representa alquilo C_1-C_6 , em que o grupo alquilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^cR^d . Nalgumas modalidades, R^1 representa alquilo C_1-C_6 . Nalgumas modalidades, R^1 representa metilo, etilo ou isopropilo.

Nalgumas modalidades, R^1 representa alcenilo C_1-C_6 , em que o grupo alcenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^cR^d . Nalgumas modalidades, R^1 representa alcenilo C_1-C_6 . Nalgumas modalidades, R^1 representa prop-1-en-2-ilo.

Nalgumas modalidades, R^1 representa $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, em que o grupo alquilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^cR^d . Nalgumas modalidades, R^1 representa $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, eventualmente substituído com $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$. Nalgumas modalidades, R^1 representa $-OCH_2CH_3$ e $-OCH_2CH_2OCH_3$.

Nalgumas modalidades, R^1 representa $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, em que o grupo alquilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^cR^d . Nalgumas modalidades, R^1

representa $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$. Nalgumas modalidades, R^1 representa $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$ ou $-SCH(CH_3)_2$.

Nalgumas modalidades, R^1 representa cicloalquilo C_3-C_6 , eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^cR^d . Nalgumas modalidades, R^1 representa cicloalquilo C_3-C_6 . Nalgumas modalidades, R^1 representa ciclopropilo.

Nalgumas modalidades, R^1 representa cicloalquilo C_3-C_6 . Nalgumas modalidades, R^1 representa ciclopropilo.

Nalgumas modalidades, R^1 representa alquilo C_1-C_6 , em que o grupo alquilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^cR^d . Nalgumas modalidades, R^1 representa alquilo C_1-C_6 , em que o grupo alquilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos de halogéneo. Nalgumas modalidades, R^1 representa alquilo C_1-C_6 , em que o grupo alquilo está eventualmente substituído com três grupos F. Nalgumas modalidades, R^1 representa CF_3 .

Nalgumas modalidades, R^1 representa alquilo C_1-C_6 , em que o grupo alquilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos de halogéneo. Nalgumas modalidades, R^1 representa alquilo C_1-C_6 , em que o grupo alquilo está eventualmente substituído com três grupos F. Nalgumas modalidades, R^1 representa CF_3 .

Nalgumas modalidades, R^1 representa fenilo, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^cR^d . Nalgumas modalidades, R^1 representa fenilo.

Nalgumas modalidades, R^1 representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^cR^d . Nalgumas modalidades, R^1 representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com alquilo C_1-C_3 . Nalgumas modalidades, R^1 representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com alquilo C_1-C_3 , em que o heteroarilo contém um ou dois heteroátomos selecionados entre azoto, oxigénio e enxofre. Nalgumas modalidades, R^1 representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com alquilo C_1-C_3 , em que o heteroarilo contém um ou dois heteroátomos de azoto. Nalgumas modalidades, R^1 representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com alquilo C_1-C_3 , em que o heteroarilo representa piridinilo. Nalgumas modalidades, R^1 representa 6-metilpiridin-3-ilo.

Nalgumas modalidades, R^2 seleciona-se entre alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NH-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, um cicloalquilo C_3-C_6 , saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com fenilo, arilo ou heteroarilo), CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados

entre OH, CN, halogéneo, CF₃, alquilo C₁-C₃, -O-(alquilo C₁-C₃) e NR^gR^h.

Nalgumas modalidades, R² seleciona-se entre alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -NH-(alquilo C₁-C₆), um cicloalquilo C₃-C₆, saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com fenilo, arilo ou heteroarilo), CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo.

Nalgumas modalidades, R² seleciona-se entre alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -NH-(alquilo C₁-C₆), um cicloalquilo C₃-C₆ saturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, grupo heterocíclico e heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com fenilo, arilo ou heteroarilo), CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆) e fenilo.

Nalgumas modalidades, R² seleciona-se entre alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -NH-(alquilo C₁-C₆), um cicloalquilo C₃-C₆, saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo

heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que: (1) os grupos alquilo, cicloalquilo e heterocíclico estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, alquilo C₁-C₃, -O-(alquilo C₁-C₃) e NR^gR^h; e (2) os grupos fenilo, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, alquilo C₁-C₃, -O-(alquilo C₁-C₃) e NR^gR^h.

Nalgumas modalidades, R² seleciona-se entre alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -NH-(alquilo C₁-C₆), um cicloalquilo C₃-C₆, saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que: (1) os grupos alquilo, cicloalquilo e heterocíclico estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo; e (2) os grupos fenilo,

heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo.

Nalgumas modalidades, R² seleciona-se entre alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -NH-(alquilo C₁-C₆), um cicloalquilo C₃-C₆ saturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que: (1) os grupos alquilo, cicloalquilo e heterocíclico estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆) e fenilo; e (2) os grupos fenilo e heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆) e fenilo.

Nalgumas modalidades, R² seleciona-se entre alquilo C₁-C₆, um cicloalquilo C₃-C₆, saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com fenilo, arilo ou heteroarilo), CF₃, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆) e NR^eR^f.

Nalgumas modalidades, R^2 seleciona-se entre alquilo C_1-C_6 , um cicloalquilo C_3-C_6 , saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico e heteroarilo estão eventualmente substituídos com halogéneo, oxo (exceto com fenilo ou heteroarilo), CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $-O-$ (alquilo C_1-C_6) ou cicloalquilo C_3-C_6 . Nalgumas modalidades, R^2 seleciona-se entre alquilo C_1-C_6 , um cicloalquilo C_3-C_6 saturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, heterocíclico estão eventualmente substituídos com halogéneo, oxo, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $-O-$ (alquilo C_1-C_6) ou cicloalquilo C_3-C_6 e em que os grupos fenilo e heteroarilo estão eventualmente substituídos com halogéneo, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $-O-$ (alquilo C_1-C_3) ou cicloalquilo C_3-C_6 .

Nalgumas modalidades, R^2 seleciona-se entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-CH(CH_3)$ fenilo, $-CH_2$ (fenilo), $-OCH_2CH_3$, $-NH-(CH_2CH_3)$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, 1-(trifluorometil)ciclopropilo, 1-(metoxi)-ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2-fenilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, fenilo, 3-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-trifluoro-

metilfenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 3-metiloxetan-3-ilo, azetidín-1-ilo, tetra-hidrofuran-2-ilo, tetra-hidrofuran-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ilo, 1-isopropil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ilo, 1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ilo, morfolin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-etilpirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo e quinoxalin-2-ilo.

Nalgumas modalidades, R^2 seleciona-se entre isopropilo, terc-butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{ciclopropil})\text{CF}_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo, 3-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, tetra-hidrofuran-2-ilo, tetra-hidrofuran-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ilo, morfolin-2-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo e quinoxalin-2-ilo.

Na presente invenção, R^2 pode representar alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, eventualmente substituído com oxo. Como o substituinte R^2

está imediatamente adjacente ao grupo carbonilo da amida na posição 3 de 1H-pirrol[2,3-b]piridina de fórmula **I**, quando R² representa alquilo C₁-C₆, eventualmente substituído com oxo, então o primeiro carbono (imediatamente adjacente ao grupo carbonilo da amida), pode não estar substituído com um grupo oxo.

Nalgumas modalidades, R² seleciona-se entre alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -NH-(alquilo C₁-C₆), (alcanoil C₂-C₆)-alquilo, um cicloalquilo C₃-C₆, saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, alcanoílo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com alquilo, fenilo, arilo ou heteroarilo), CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, alquilo C₁-C₃, -O-(alquilo C₁-C₃) e NR^gR^h.

Nalgumas modalidades, R² seleciona-se entre alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -NH-(alquilo C₁-C₆), (alcanoil C₂-C₆)-alquilo, um cicloalquilo C₃-C₆, saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo

bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, alcanoílo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com alquilo, fenilo, arilo ou heteroarilo), CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{i}}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}-$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{S}-$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), $\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ e fenilo.

Nalgumas modalidades, R^2 seleciona-se entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}-$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{NH}-$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), (alcanoil $\text{C}_2\text{-C}_6$)-alquilo, um cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ saturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, alcanoílo, cicloalquilo, fenilo, em que os grupos heterocíclico e heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com alquilo, fenilo, arilo ou heteroarilo), CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{i}}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}-$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) e fenilo.

Nalgumas modalidades, R^2 seleciona-se entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}-$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), $-\text{NH}-$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), (alcanoil $\text{C}_2\text{-C}_6$)-alquilo, um cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que:

(1) os grupos $-\text{O}-$ (alquilo), $-\text{NH}-$ (alquilo), cicloalquilo e heterocíclico estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{i}}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}-$

(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, alquilo C₁-C₃, -O-(alquilo C₁-C₃) e NR^gR^h; e (2) os grupos alquilo, fenilo, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, alquilo C₁-C₃, -O-(alquilo C₁-C₃) e NR^gR^h.

Nalgumas modalidades, R² seleciona-se entre alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -NH-(alquilo C₁-C₆), (alcanoil C₂-C₆)-alquilo, um cicloalquilo C₃-C₆, saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que: (1) os grupos -O-(alquilo), -NH-(alquilo), cicloalquilo e heterocíclico estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo; e (2) os grupos alquilo, fenilo, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo.

Nalgumas modalidades, R² seleciona-se entre alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -NH-(alquilo C₁-C₆), (alcanoil C₂-C₆)-

alquilo, um cicloalquilo C₃-C₆ saturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que: (1) os grupos -O-(alquilo), -NH-(alquilo), cicloalquilo e heterocíclico estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆) e fenilo; e (2) os grupos alquilo, fenilo, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆) e fenilo.

Na presente invenção, R² pode estar eventualmente substituído com alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -NH-(alquilo C₁-C₆), um cicloalquilo C₃-C₆, saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo ou um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo. Estas substituições opcionais incluem um substituinte de oxo. Este substituinte oxo não pode ser um substituinte se R² representar fenilo, arilo ou heteroarilo. Assim, "oxo (exceto com fenilo, arilo ou heteroarilo)" significa que o substituinte oxo não é um substituinte opcional para fenilo, arilo ou heteroarilo.

Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-

(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, alquilo C₁-C₃, -O-(alquilo C₁-C₃) e NR^gR^h. Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo. Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF₃, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆) e NR^eR^f e fenilo. Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, ciclopropilo, -SO₂Rⁱ, -O-(alquilo C₁-C₆) e fenilo. Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆, eventualmente substituído com -O-(alquilo C₁-C₆), em que o -O-(alquilo C₁-C₆) representa metoxi (-OCH₃), etoxi (-OCH₂CH₃) ou isopropoxi (-OCH(CH₃)₂). Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆, eventualmente substituído com ciclopropilo. Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆, eventualmente substituído com -SO₂Rⁱ, em que Rⁱ representa alquilo C₁-C₃. Nalgumas modalidades, R² seleciona-se entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo (-CH₂CH(CH₃)₂), ciclopropilmetilo, -CH₂CF₃, -CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CN, -CH₂CH₂F, -C(CH₃)₂F, -CH(CH₃)CH₃CH₃, -CH₂OCH(CH₃)₂, -CH(CH₃)OCH(CH₃)₂, -CH₂SO₂CH₃, -CH(CH₃)fenilo e -CH₂(fenilo).

Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF₃, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆) e NR^eR^f. Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆, eventualmente substituído com um ou

mais grupos selecionados entre oxo, CF_3 , $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$ ou cicloalquilo C_3-C_6 . Nalgumas modalidades, R^2 representa alquilo C_1-C_6 , eventualmente substituído com oxo. Nalgumas modalidades, R^2 representa alquilo C_1-C_6 , eventualmente substituído com $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$, em que o $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$ representa metoxi ($-\text{OCH}_3$). Nalgumas modalidades, R^2 representa alquilo C_1-C_6 , eventualmente substituído com cicloalquilo C_3-C_6 , em que o cicloalquilo C_3-C_6 representa ciclopropilo. Nalgumas modalidades, R^2 seleciona-se entre isopropilo, terc-butilo, isobutilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), ciclopropilmetilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ e $-\text{C}(\text{ciclopropil})\text{CF}_3$.

Nalgumas modalidades, R^2 representa alquilo C_1-C_6 . Nalgumas modalidades, R^2 seleciona-se entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ e $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Nalgumas modalidades, R^2 representa alquilo C_1-C_6 . Nalgumas modalidades, R^2 seleciona-se entre isopropilo, terc-butilo, isobutilo e $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$.

Nalgumas modalidades, R^2 representa alquilo C_1-C_6 substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{i}}$, alquilo C_1-C_6 , $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{S}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_3)$ e $\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$. Nalgumas modalidades, R^2 representa alquilo C_1-C_6 substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{i}}$, alquilo C_1-C_6 , $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{S}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)$, $\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ e fenilo. Nalgumas modalidades, R^2 representa alquilo C_1-C_6 substituído com um ou

mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, ciclopropilo, -SO₂Rⁱ, -O-(alquilo C₁-C₆) e fenilo. Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆, eventualmente substituído com -O-(alquilo C₁-C₆), em que o -O-(alquilo C₁-C₆) representa metoxi, etoxi ou isopropoxi. Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆ substituído com ciclopropilo. Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆, eventualmente substituído com -SO₂Rⁱ, em que Rⁱ representa alquilo C₁-C₃. Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆, eventualmente substituído com fenilo. Nalgumas modalidades, R² representa ciclopropilmetilo, -CH₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH(CH₃)OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CN, -CH₂CH₂F, -C(CH₃)₂F, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂OCH(CH₃)₂, -CH(CH₃)OCH(CH₃)₂, -CH₂SO₂CH₃, -CH(CH₃)fenilo e -CH₂(fenilo).

Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆ substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF₃, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆) e NR^eR^f. Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆ substituído com um ou mais grupos selecionados entre oxo, CF₃, -O-(alquilo C₁-C₆) ou cicloalquilo C₃-C₆. Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆, eventualmente substituído com oxo. Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆, eventualmente substituído com -O-(alquilo C₁-C₆), em que o -O-(alquilo C₁-C₆) representa metoxi. Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆ substituído com cicloalquilo C₃-C₆, em que o cicloalquilo C₃-C₆ representa ciclopropilo. Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆ substituído com oxo e -O-(alquilo C₁-C₆). Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆ substituído com oxo e -O-(alquilo C₁-C₆), em que o -O-(alquilo C₁-C₆) representa metoxi. Nalgumas modalidades, R² representa alquilo C₁-C₆ substituído com oxo, CF₃ e

cicloalquilo C_3-C_6 . Nalgumas modalidades, R^2 representa alquilo C_1-C_6 substituído com oxo, CF_3 e cicloalquilo C_3-C_6 , em que o cicloalquilo C_3-C_6 representa ciclopropilo. Nalgumas modalidades, R^2 representa ciclopropilmetilo, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ e $-C(\text{ciclopropil})CF_3$.

Nalgumas modalidades, R^2 representa $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, em que o grupo alquilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^gR^h . Nalgumas modalidades, R^2 representa $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$. Nalgumas modalidades, R^2 representa $-OCH_2CH_3$.

Nalgumas modalidades, R^2 representa $-NH-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, em que o grupo alquilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^gR^h . Nalgumas modalidades, R^2 representa $-NH-(\text{alquilo } C_1-C_6)$. Nalgumas modalidades, R^2 representa $-NH-(CH_2CH_3)$.

Nalgumas modalidades, R^2 representa um (alcanoil C_2-C_6)-alquilo, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados

entre OH, CN, halogéneo, CF₃, alquilo C₁-C₃, -O-(alquilo C₁-C₃) e NR^gR^h. Nalgumas modalidades, R² representa um (alcanoil C₂-C₆)-alquilo, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo. Nalgumas modalidades, R² representa um (alcanoil C₂-C₆)-alquilo.

Nalgumas modalidades, R² representa um cicloalquilo C₃-C₆, saturado ou parcialmente insaturado, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, alquilo C₁-C₃, -O-(alquilo C₁-C₃) e NR^gR^h. Nalgumas modalidades, R² representa um cicloalquilo C₃-C₆, saturado ou parcialmente insaturado, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo. Nalgumas modalidades, R² representa um cicloalquilo C₃-C₆, saturado ou parcialmente insaturado, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CF₃, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆) e fenilo. Nalgumas modalidades, R² representa um cicloalquilo C₃-C₆ saturado, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CF₃, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆) e fenilo. Nalgumas modalidades, R² seleciona-se entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-(trifluorometil)ciclopropilo, 1-(metoxi)ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2-fenilciclopropilo e 2,2-dimetilciclopropilo.

Nalgumas modalidades, R^2 representa um cicloalquilo C_3-C_6 , saturado ou parcialmente insaturado, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$ e NR^eR^f . Nalgumas modalidades, R^2 representa um cicloalquilo C_3-C_6 , saturado ou parcialmente insaturado. Nalgumas modalidades, R^2 representa um cicloalquilo C_3-C_6 saturado. Nalgumas modalidades, R^2 seleciona-se entre ciclopropilo, ciclobutilo e ciclopentilo.

Nalgumas modalidades, R^2 representa fenilo, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilometilo, $-SO_2R^i$, alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^gR^h . Nalgumas modalidades, R^2 representa fenilo, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilometilo, $-SO_2R^i$, alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, NR^eR^f e fenilo. Nalgumas modalidades, R^2 representa fenilo, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CF_3 , alquilo C_1-C_6 ou $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$. Nalgumas modalidades, R^2 representa fenilo substituído com halogéneo, em que o halogéneo representa F ou Cl. Nalgumas modalidades, R^2 representa fenilo substituído com $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, em que o $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$ representa metoxi. Nalgumas modalidades, R^2 seleciona-se entre fenilo, 3-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo e 2-fluoro-5-metilfenilo.

Nalgumas modalidades, R^2 representa fenilo, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-S-(alquilo\ C_1-C_6)$ e NR^eR^f . Nalgumas modalidades, R^2 representa fenilo, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CF_3 , alquilo C_1-C_6 ou $-O-(alquilo\ C_1-C_6)$. Nalgumas modalidades, R^2 representa fenilo substituído com halogéneo, em que o halogéneo representa F ou Cl. Nalgumas modalidades, R^2 representa fenilo substituído com CF_3 . Nalgumas modalidades, R^2 representa fenilo substituído com alquilo C_1-C_6 , em que o alquilo C_1-C_6 representa metilo. Nalgumas modalidades, R^2 representa fenilo substituído com $-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, em que o $-O-(alquilo\ C_1-C_6)$ representa metoxi. Nalgumas modalidades, R^2 seleciona-se entre fenilo, 3-metilfenilo, 4-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo e 2-fluoro-5-metilfenilo.

Nalgumas modalidades, R^2 representa fenilo, eventualmente substituído com dois grupos selecionados entre halogéneo, alquilo C_1-C_6 ou $-O-(alquilo\ C_1-C_6)$. Nalgumas modalidades, R^2 representa fenilo substituído com halogéneo, em que o halogéneo representa F ou Cl. Nalgumas modalidades, R^2 representa fenilo substituído com alquilo C_1-C_6 , em que o alquilo C_1-C_6 representa metilo. Nalgumas modalidades, R^2 representa fenilo substituído com $-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, em que o $-O-(alquilo\ C_1-C_6)$ representa metoxi. Nalgumas modalidades, R^2 seleciona-se entre 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo e 2-fluoro-5-metilfenilo.

Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo hétero-cíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF_3 , ciclopropilo,

ciclopropilmetilo, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{i}}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{S}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$ e $\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$. Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{i}}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{S}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ e fenilo. Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, oxo, ciclopropilmetilo e alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado, contendo um ou dois heteroátomos selecionados entre azoto e oxigénio, em que o grupo heterocíclico está eventualmente substituído com oxo. Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado, eventualmente substituído com oxo, em que o grupo heterocíclico seleciona-se entre oxetanilo, tetra-hidrofuranilo, morfolinilo e pirrolidinilo. Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, parcialmente insaturado, eventualmente substituído com oxo ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, parcialmente insaturado, contendo um ou dos heteroátomos de azoto, em que o grupo heterocíclico está eventualmente substituído com oxo ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 6 átomos no núcleo, parcialmente insaturado, eventualmente substituído com halogéneo, oxo ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, em que o grupo heterocíclico seleciona-se entre 1,2-di-hidropiridina e 1,6-di-hidropiridazina. Nalgumas

modalidades, R^2 representa 1,2-di-hidropiridina ou 1,6-di-hidropiridazina, eventualmente substituído com halogéneo, oxo ou alquilo C_1-C_3 . Nalgumas modalidades, R^2 seleciona-se entre 3-metiloxetan-3-ilo, azetidin-1-ilo, tetra-hidrofuran-2-ilo, tetra-hidrofuran-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ilo, 1-isopropil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-ilo, 1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-di-hidropiri-dazin-3-ilo, morfolin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo e 5-oxopirrolidin-2-ilo.

Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo hétero-cíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$ e NR^eR^f . Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, eventualmente substituído com oxo ou alquilo C_1-C_6 . Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, saturado. Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, saturado, contendo um ou dois heteroátomos selecionados entre azoto e oxigénio. Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, saturado, em que o grupo heterocíclico seleciona-se entre tetra-hidrofuranilo e morfolinilo. Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 5 átomos no núcleo, saturado, contendo um heteroátomo de oxigénio. Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 5 átomos no núcleo, saturado, em que o grupo heterocíclico representa tetra-hidrofurano. Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 6 átomos no núcleo, saturado, contendo um ou dois heteroátomos selecionados entre oxigénio e azoto. Nalgumas modalidades, R^2

representa um grupo heterocíclico, com 6 átomos no núcleo, saturado, em que o grupo heterocíclico representa morfolinilo. Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, parcialmente insaturado, eventualmente substituído com oxo ou alquilo C_1-C_6 . Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, parcialmente insaturado, contendo um ou dois heteroátomos de azoto, em que o grupo heterocíclico está eventualmente substituído com oxo ou alquilo C_1-C_6 . Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 6 átomos no núcleo, parcialmente insaturado, contendo um ou dois heteroátomos de azoto, em que o grupo heterocíclico está eventualmente substituído com oxo ou alquilo C_1-C_6 . Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 6 átomos no núcleo, parcialmente insaturado, eventualmente substituído com halogéneo, oxo ou alquilo C_1-C_6 , em que o grupo heterocíclico seleciona-se entre 1,2-di-hidropiridina e 1,6-di-hidropiridazina. Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 6 átomos no núcleo, parcialmente insaturado, eventualmente substituído com oxo e alquilo C_1-C_6 , em que o grupo heterocíclico seleciona-se entre 1,2-di-hidropiridina e 1,6-di-hidropiridazina. Nalgumas modalidades, R^2 representa 1,2-di-hidropiridina ou 1,6-di-hidropiridazina, eventualmente substituídas com halogéneo, oxo ou alquilo C_1-C_3 . Nalgumas modalidades, R^2 representa 1,2-di-hidropiridina ou 1,6-di-hidropiridazina substituídas com oxo e alquilo C_1-C_3 . Nalgumas modalidades, R^2 seleciona-se entre tetra-hidrofuran-2-ilo, tetra-hidrofuran-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-ilo e morfolin-2-ilo.

Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, saturado, eventualmente

substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF₃, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆) e NR^eR^f. Nalgumas modalidades, R² representa um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, saturado, eventualmente substituído com oxo ou alquilo C₁-C₆. Nalgumas modalidades, R² representa um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, saturado. Nalgumas modalidades, R² representa um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, saturado, contendo um ou dois heteroátomos selecionados entre azoto e oxigénio. Nalgumas modalidades, R² representa um grupo heterocíclico, com 5 átomos no núcleo, saturado. Nalgumas modalidades, R² representa um grupo heterocíclico, com 5 átomos no núcleo, saturado, contendo um heteroátomo de oxigénio. Nalgumas modalidades, R² representa um grupo heterocíclico, com 5 átomos no núcleo, saturado, em que o grupo heterocíclico representa tetra-hidrofurano. Nalgumas modalidades, R² representa um grupo heterocíclico, com 6 átomos no núcleo, saturado. Nalgumas modalidades, R² representa um grupo heterocíclico, com 6 átomos no núcleo, saturado, contendo um ou dois heteroátomos selecionados entre azoto e oxigénio. Nalgumas modalidades, R² representa um grupo heterocíclico, com 6 átomos no núcleo, saturado, contendo dois heteroátomos selecionados entre azoto e oxigénio. Nalgumas modalidades, R² representa um grupo heterocíclico, com 6 átomos no núcleo, saturado, em que o grupo heterocíclico representa morfolinilo. Nalgumas modalidades, R² representa tetra-hidrofuran-2-ilo, tetra-hidrofuran-3-ilo ou morfolin-2-ilo.

Nalgumas modalidades, R² representa um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, parcialmente insaturado, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo, CF₃, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆) e NR^eR^f. Nalgumas

modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, parcialmente insaturado, eventualmente substituído com oxo ou alquilo C_1-C_6 . Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, parcialmente insaturado, contendo um ou dois heteroátomos de azoto, em que o grupo heterocíclico está eventualmente substituído com oxo ou alquilo C_1-C_6 . Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 6 átomos no núcleo, parcialmente insaturado, contendo um ou dois heteroátomos de azoto, em que o grupo heterocíclico está eventualmente substituído com oxo ou alquilo C_1-C_6 . Nalgumas modalidades, R^2 representa um grupo heterocíclico, com 6 átomos no núcleo, parcialmente insaturado, eventualmente substituído com oxo ou alquilo C_1-C_6 , em que o grupo heterocíclico seleciona-se entre 1,2-di-hidropiridina e 1,6-di-hidropiridazina. Nalgumas modalidades, R^2 representa 1,2-di-hidropiridina ou 1,6-di-hidropiridazina, eventualmente substituídas com halogéneo, oxo ou alquilo C_1-C_3 . Nalgumas modalidades, R^2 representa 1,2-di-hidropiridina ou 1,6-di-hidropiridazina substituídas com oxo e alquilo C_1-C_3 . Nalgumas modalidades, R^2 seleciona-se entre 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ilo e 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ilo.

Nalgumas modalidades, R^2 representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^1$, alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^gR^h . Nalgumas modalidades, R^2 representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados

entre OH, CN, halogéneo, CF₃, ciclopropilo, ciclopropilometilo, -SO₂R¹, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo. Nalgumas modalidades, R² representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com halogéneo, CF₃, alquilo C₁-C₆ ou -O-(alquilo C₁-C₆). Nalgumas modalidades, R² representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com halogéneo, CF₃, alquilo C₁-C₆ ou -O-(alquilo C₁-C₆), em que o heteroarilo contém 1 ou 2 heteroátomos selecionados entre azoto, oxigénio e enxofre. Nalgumas modalidades, R² representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com halogéneo, CF₃, alquilo C₁-C₆ ou -O-(alquilo C₁-C₆), em que o heteroarilo seleciona-se entre pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridina, pirimidina e pirazina. Nalgumas modalidades, R² representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com halogéneo, em que o halogéneo representa Cl ou F. Nalgumas modalidades, R² representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com alquilo C₁-C₆, em que o alquilo C₁-C₆ representa metilo ou etilo. Nalgumas modalidades, R² representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com -O-(alquilo C₁-C₆), em que o alquilo C₁-C₆ representa metoxi. Nalgumas modalidades, R² seleciona-se entre pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-etilpirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo e 5-metilpirazin-2-ilo.

Nalgumas modalidades, R² representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com um ou

mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆) e NR^eR^f. Nalgumas modalidades, R² representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com halogéneo, alquilo C₁-C₆ ou -O-(alquilo C₁-C₆). Nalgumas modalidades, R² representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com halogéneo, alquilo C₁-C₆ ou -O-(alquilo C₁-C₆), em que o heteroarilo contém 1 ou 2 heteroátomos selecionados entre azoto, oxigénio e enxofre. Nalgumas modalidades, R² representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com halogéneo, alquilo C₁-C₆ ou -O-(alquilo C₁-C₆), em que o heteroarilo seleciona-se entre pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridina, pirimidina e pirazina. Nalgumas modalidades, R² representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com halogéneo, em que o halogéneo representa Cl ou F. Nalgumas modalidades, R² representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com halogéneo, em que o halogéneo representa Cl. Nalgumas modalidades, R² representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com alquilo C₁-C₆, em que o alquilo C₁-C₆ representa metilo. Nalgumas modalidades, R² representa um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, eventualmente substituído com -O-(alquilo C₁-C₆), em que o alquilo C₁-C₆ representa metoxi. Nalgumas modalidades, R² seleciona-se entre pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo e 5-metilpirazin-2-ilo.

Nalgumas modalidades, R^2 representa um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo C_1-C_6 , $-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-S-(alquilo\ C_1-C_6)$, NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(alquilo\ C_1-C_3)$ e NR^gR^h . Nalgumas modalidades, R^2 representa um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo C_1-C_6 , $-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-S(alquilo\ C_1-C_6)$, NR^eR^f e fenilo. Nalgumas modalidades, R^2 representa um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo. Nalgumas modalidades, R^2 representa um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, contendo um ou dois heteroátomos de azoto. Nalgumas modalidades, R^2 representa um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que o heteroarilo representa quinoxalina. Nalgumas modalidades, R^2 representa quinoxalin-2-ilo.

Nalgumas modalidades, R^2 representa um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $-O-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-S-(alquilo\ C_1-C_6)$ e NR^eR^f . Nalgumas modalidades, R^2 representa um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo. Nalgumas modalidades, R^2 representa um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, contendo dois heteroátomos de azoto. Nalgumas modalidades, R^2 representa um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que o heteroarilo representa quinoxalina. Nalgumas modalidades, R^2 representa quinoxalin-2-ilo.

Nalgumas modalidades, R^3 e R^4 selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , eventualmente substituído com OH, F, -O-(alquilo C_1-C_3) ou cicloalquilo C_3-C_6 .

Nalgumas modalidades, R^3 e R^4 selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2F e ciclopropilmetilo.

Nalgumas modalidades, R^3 seleciona-se entre hidrogénio, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2F e ciclopropilmetilo e R^4 seleciona-se entre hidrogénio e metilo.

Nalgumas modalidades, R^3 seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , eventualmente substituído com OH, F, -O-(alquilo C_1-C_3) ou cicloalquilo C_3-C_6 . Nalgumas modalidades, R^3 seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , eventualmente substituído com OH, F, -O-(alquilo C_1-C_3) ou cicloalquilo C_3-C_6 , em que o cicloalquilo representa ciclopropilo. Nalgumas modalidades, R^3 seleciona-se entre hidrogénio, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2F e ciclopropilmetilo.

Nalgumas modalidades, R^3 seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , eventualmente substituído com OH, F ou cicloalquilo C_3-C_6 . Nalgumas modalidades, R^3 seleciona-se entre hidrogénio, metilo, isopropilo, isobutilo, CH_2CH_2OH e ciclopropilmetilo.

Nalgumas modalidades, R^3 seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , eventualmente substituído com OH ou cicloalquilo C_3-C_6 . Nalgumas modalidades, R^3 seleciona-se

entre hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , eventualmente substituído com OH ou cicloalquilo C_3-C_6 , em que o cicloalquilo representa ciclopropilo. Nalgumas modalidades, R^3 seleciona-se entre hidrogénio, metilo, isopropilo, isobutilo, CH_2CH_2OH e ciclopropilmetilo ($-CH_2$ -ciclopropilo).

Nalgumas modalidades, R^4 seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , eventualmente substituído com OH, F ou cicloalquilo C_3-C_6 . Nalgumas modalidades, R^4 seleciona-se entre hidrogénio e metilo.

Nalgumas modalidades, R^4 seleciona-se entre hidrogénio e alquilo C_1-C_4 , eventualmente substituído com OH ou cicloalquilo C_3-C_6 . Nalgumas modalidades, R^4 seleciona-se entre hidrogénio e alquilo C_1-C_4 . Nalgumas modalidades, R^4 seleciona-se entre hidrogénio e metilo.

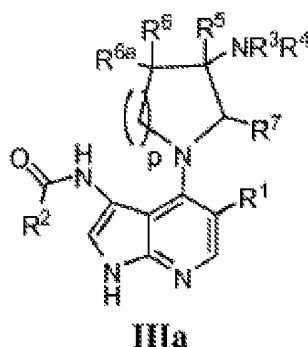
Nalgumas modalidades, R^3 e R^4 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um 5 ou 6 átomos no núcleo anel, como se mostra na estrutura:



em que a linha ondulada representa o sítio onde se liga o azoto a A e w representa 1 ou 2. Como tanto R^3 e R^4 estão ambos ligados a um azoto, este anel com 5 ou 6 átomos no núcleo é um anel heterocíclico.

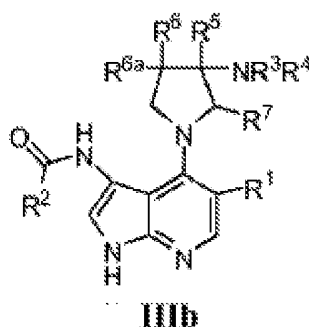
Nalgumas modalidades, A seleciona-se entre uma ligação direta ou CR^aR^b . Nalgumas modalidades, R^a representa hidrogénio. Nalgumas modalidades, R^b representa hidrogénio ou está ausente.

Nalgumas modalidades, A representa uma ligação direta, tal como se mostra na fórmula **IIIa**:



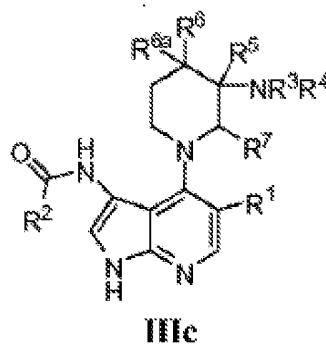
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 e p têm os significados aqui definidos.

Nalgumas modalidades, A representa uma ligação direta e p representa 1, tal como se mostra na fórmula **IIIb**:



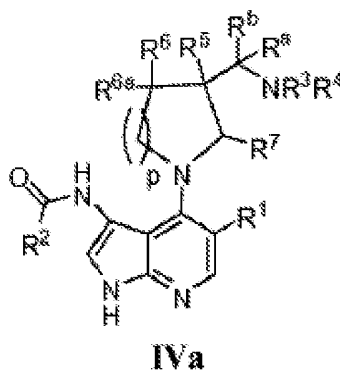
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} e R^7 têm os significados aqui definidos.

Nalgumas modalidades, A representa uma ligação direta e p representa 2, tal como se mostra na fórmula **IIIc**:



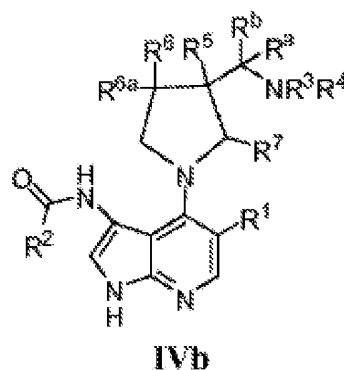
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} e R^7 têm os significados aqui definidos.

Nalgumas modalidades, A representa CR^aR^b , tal como se mostra na fórmula **IVa**:



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^a , R^b e p têm os significados aqui definidos.

Nalgumas modalidades, A representa CR^aR^b e p representa 1, tal como se mostra na fórmula **IVb**:

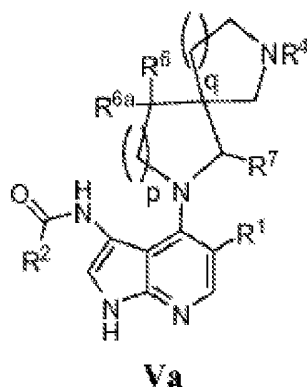


em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^a e R^b têm os significados aqui definidos.

Nalgumas modalidades, R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo. Como R^3 está ligado a um átomo de azoto, este anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo representa heteroarilo. Nalgumas modalidades, R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo, em que o anel aromático representa heteroarilo e contém 1 azoto. Nalgumas modalidades, R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo, em que o anel aromático seleciona-se entre pirrolilo e piridinilo. Nalgumas modalidades, R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 6 átomos no núcleo, em que o anel aromático, com 6 átomos no núcleo, representa piridinilo. Nalgumas modalidades, R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel de piridinilo. Nalgumas modalidades, R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a , em conjunto, formam piridin-2-ilo.

Nalgumas modalidades, R^5 seleciona-se entre hidrogénio e CH_3 . Nalgumas modalidades, R^5 representa hidrogénio. Nalgumas modalidades, R^5 representa CH_3 .

Nalgumas modalidades, A representa CR^aR^b , R^a e R^b representam hidrogénio e R^3 e R^5 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo, tal como se mostra na fórmula **Va**:



em que R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^{6a} , R^7 e p têm os significados aqui definidos e q representa 1 ou 2. Como R^3 está ligado a um átomo de azoto, este anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo, é heterocíclico. Como R^3 e R^5 formam um anel num átomo simples de outro anel, os compostos de fórmula **I** e **Va** contêm um espirocíclico.

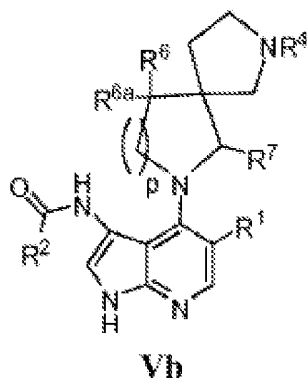
Nalgumas modalidades da fórmula **Va**, p representa 1.

Nalgumas modalidades da fórmula **Va**, q representa 1.

Nalgumas modalidades da fórmula **Va**, R^4 , R^6 , R^{6a} e R^7 representam hidrogénio.

Nalgumas modalidades, A representa CR^aR^b , R^a e R^b representam hidrogénio e R^3 e R^5 , em conjunto com os átomos

aos quais estão ligados, formam um anel com 5 átomos no núcleo, tal como se mostra na fórmula **Vb**:



em que R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^{6a} , R^7 e p têm os significados aqui definidos.

Nalgumas modalidades da fórmula **Vb**, p representa 1.

Nalgumas modalidades da fórmula **Vb**, R^4 , R^6 , R^{6a} e R^7 representam hidrogénio.

Nalgumas modalidades, R^6 seleciona-se entre hidrogénio, F, OH, $-OCH_3$, alquilo C_1-C_3 e ciclopropilo.

Nalgumas modalidades, R^6 seleciona-se entre hidrogénio, F, OH, $-OCH_3$ e alquilo C_1-C_3 . Nalgumas modalidades, R^6 representa hidrogénio.

Nalgumas modalidades, R^6 seleciona-se entre hidrogénio, F, $-OCH_3$, metilo e ciclopropilo.

Nalgumas modalidades, R^6 representa hidrogénio.

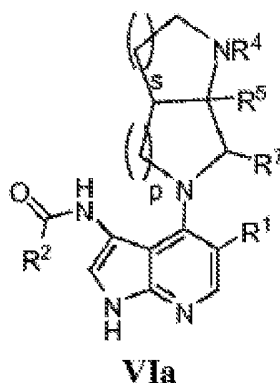
Nalgumas modalidades, R^6 representa halogéneo. Nalgumas modalidades, R^6 representa F.

Nalgumas modalidades, R^6 representa $-OCH_3$.

Nalgumas modalidades, R^6 representa alquilo C_1-C_3 .
Nalgumas modalidades, R^6 representa metilo.

Nalgumas modalidades, R^6 representa ciclopropilo.

Nalgumas modalidades, A representa uma ligação direta, R^{6a} representa hidrogénio e R^3 e R^6 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo, tal como se mostra na fórmula **VIa**:



em que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 e p têm os significados aqui definidos e s representa 1 ou 2. Como R^3 está ligado a um átomo de azoto, este anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo é heterocíclico. Como R^3 e R^6 formam um anel em dois átomos mutuamente ligados de outro anel, os compostos de fórmula **I** e **VIa** contém um anel bicíclico.

Nalgumas modalidades da fórmula **VIa**, p representa 1 ou 2.

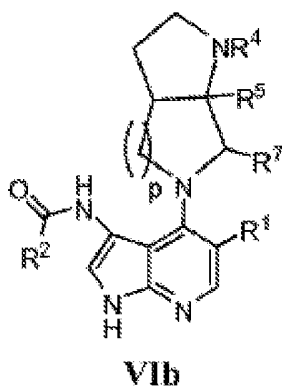
Nalgumas modalidades da fórmula **VIa**, p representa 1.

Nalgumas modalidades da fórmula **VIa**, p representa 2.

Nalgumas modalidades da fórmula **VIa**, s representa 1.

Nalgumas modalidades da fórmula **VIa**, R^4 , R^5 e R^7 representam hidrogénio.

Nalgumas modalidades, A representa uma ligação direta, R^{6a} representa hidrogénio e R^3 e R^6 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel com 5 átomos no núcleo, tal como se mostra na fórmula **VIb**:



em que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 e p têm os significados aqui definidos.

Nalgumas modalidades da fórmula **VIb**, p representa 1 ou 2.

Nalgumas modalidades da fórmula **VIb**, p representa 1.

Nalgumas modalidades da fórmula **VIb**, p representa 2.

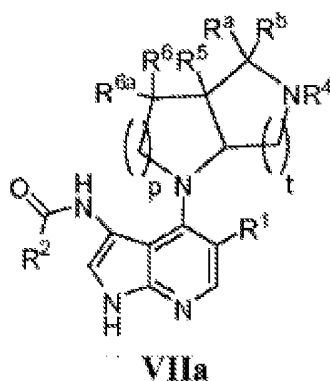
Nalgumas modalidades da fórmula **VIb**, R^4 , R^5 e R^7 representam hidrogénio.

Nalgumas modalidades, R^{6a} seleciona-se entre hidrogénio, F, OH e CH_3 . Nalgumas modalidades, R^{6a} representa hidrogénio.

Nalgumas modalidades, R^{6a} representa hidrogénio.

Nalgumas modalidades, R^7 representa hidrogénio.

Nalgumas modalidades, A representa CR^aR^b e R^3 e R^7 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel com 5 ou 6 átomos no núcleo, tal como se mostra na fórmula **VIIa**:



em que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^a , R^b e p têm os significados aqui definidos e t representa 1 ou 2. Como R^3 está ligado a um átomo de azoto, este anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo é heterocíclico. Como R^3 e R^7 formam um anel em dois átomos mutuamente ligados noutro anel, os compostos de fórmula **I** e **VIIa** contêm um anel bicíclico.

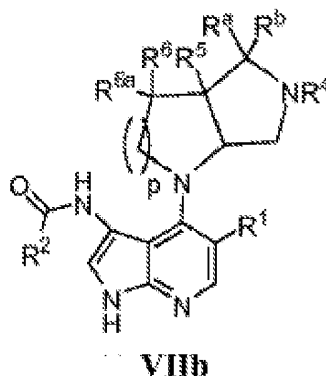
Nalgumas modalidades da fórmula **VIIa**, p representa 1.

Nalgumas modalidades da fórmula **VIIa**, t representa 1.

Nalgumas modalidades da fórmula **VIIa**, R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^a e R^b representam hidrogénio.

Nalgumas modalidades, A representa CR^aR^b e R^3 e R^7 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um

anel, com 5 átomos no núcleo, tal como se mostra na fórmula **VIIb**:



em que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^a , R^b e p têm os significados aqui definidos.

Nalgumas modalidades da fórmula **VIIb**, p representa 1.

Nalgumas modalidades da fórmula **VIIb**, R^4 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^a e R^b representam hidrogénio.

Nalgumas modalidades, R^c e R^d selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C_1-C_3 .

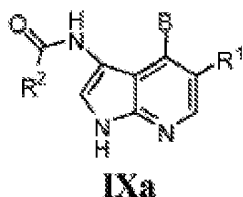
Nalgumas modalidades, R^c e R^d , em conjunto com o átomo ao qual estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo. Como R^c e R^d estão ligados a um átomo de azoto, este anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo, é heterocíclico.

Nalgumas modalidades, R^e e R^f selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C_1-C_3 .

Nalgumas modalidades, R^g e R^h selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C_1-C_3 .

Nalgumas modalidades, R^1 representa alquilo C_1-C_3 .
Nalgumas modalidades, R^1 representa metilo.

Outra modalidade da presente invenção providencia compostos de fórmula **IXa**:

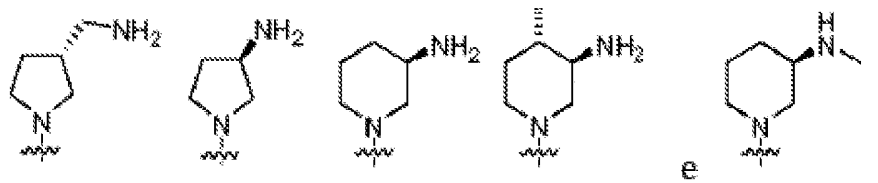


e os seus estereoisômeros, tautômeros e sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

R¹ seleciona-se entre Br, Cl, F, CF₃, etilo, isopropilo, -OCH₂CH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, ciclopropilo, fenilo e 6-metilpiridin-3-ilo;

R² seleciona-se entre etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(ciclopropil)-OCH₃, -C(CH₃)₂F, -CH₂OCH(CH₃)₂, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetra-hidrofuran-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ilo, 1-isopropil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ilo, 1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ilo, morfolin-2-ilo, pirimidin-2-ilo e 5-etilpirimidin-2-ilo; e

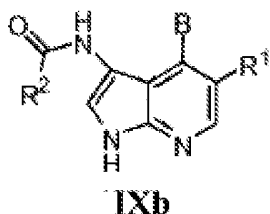
B seleciona-se entre as estruturas:



em que a linha ondulada representa o ponto de ligação de B à pirrolpiridina da fórmula **IXa**.

Nalgumas modalidades da fórmula **IXa**, R¹ seleciona-se entre Br, Cl, F, etilo, isopropilo e -SCH₃.

Outra modalidade da presente invenção providencia compostos de **IXb**:

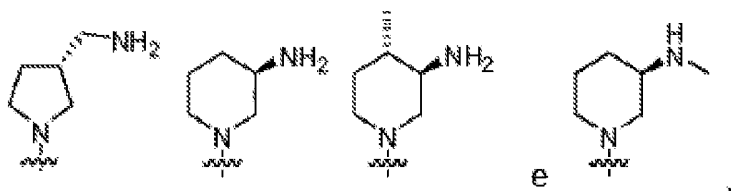


e os seus estereoisômeros, tautômeros e sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

R¹ seleciona-se entre Br, Cl, F, CF₃, etilo, isopropilo, -OCH₂CH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, ciclopropilo, fenilo e 6-metilpiridin-3-ilo;

R² seleciona-se entre etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, -CH₂OH, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -C(CH₃)₂OH, -C(ciclopropil)OCH₃, -C(CH₃)₂F, -CH₂OCH(CH₃)₂, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetra-hidrofuran-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ilo, 1-isopropil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ilo e 1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ilo; e

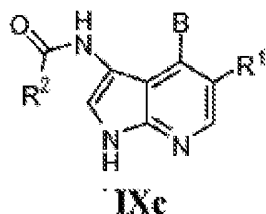
B seleciona-se entre as estruturas:



em que a linha ondulada representa o ponto de ligação de B à pirrolpiridina da fórmula **IXb**.

Nalgumas modalidades da fórmula **IXb**, R^1 seleciona-se entre Br, Cl, F, etilo, isopropilo e $-SCH_3$.

Outra modalidade da presente invenção providencia compostos de **IXc**:

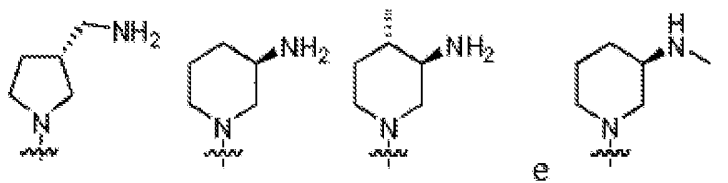


e os seus estereoisômeros, tautômeros e sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

R^1 seleciona-se entre Br, Cl, F, CF_3 , etilo, isopropilo, $-OCH_2CH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, fenilo e 6-metilpiridin-3-ilo;

R^2 seleciona-se entre etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(ciclopropil)OCH_3$, $-C(CH_3)_2F$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, tetra-hidrofuran-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ilo; e

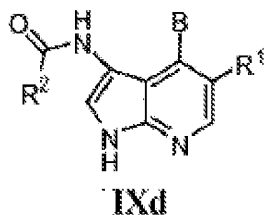
B seleciona-se entre as estruturas:



em que a linha ondulada representa o ponto de ligação de B à pirrolopiridina da fórmula **IXc**.

Nalgumas modalidades da fórmula **IXc**, R^1 seleciona-se entre Br, Cl, F, etilo, isopropilo e $-SCH_3$.

Outra modalidade da presente invenção providencia compostos de **IXd**:

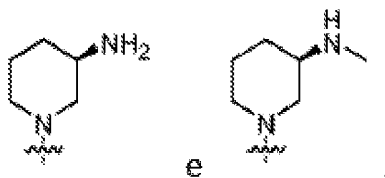


e os seus estereoisômeros, tautômeros e sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

R¹ seleciona-se entre Br, Cl, F, CF₃, etilo, isopropilo, -OCH₂CH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SCH(CH₃)₂, ciclopropilo, fenilo e 6-metilpiridin-3-ilo;

R² seleciona-se entre etilo, isopropilo e ciclopropilo;
e

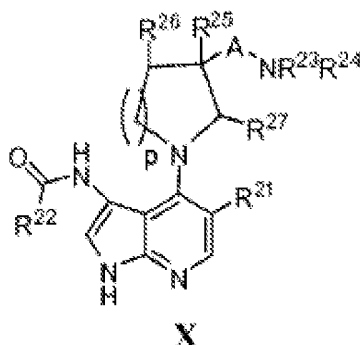
B seleciona-se entre as estruturas:



em que a linha ondulada representa o ponto de ligação de B à pirrolopiridina da fórmula **IXd**.

Nalgumas modalidades da fórmula **IXd**, R¹ seleciona-se entre Br, Cl, F, etilo, isopropilo e -SCH₃.

Outra modalidade da presente invenção providencia compostos de **X**:



e os seus estereoisómeros, tautómeros e sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

A seleciona-se entre uma ligação direta ou CR^aR^b ;

R^{21} seleciona-se entre halogéneo, cicloalquilo C_3-C_6 e alquilo C_1-C_6 , em que o grupo alquilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos de halogéneo;

R^{22} seleciona-se entre alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 saturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, grupo heterocíclico e heteroarilo estão eventualmente substituídos com halogéneo, oxo (exceto com fenilo ou heteroarilo), CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$ ou cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^{23} seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , eventualmente substituído com OH ou cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^{24} seleciona-se entre hidrogénio e alquilo C_1-C_4 ;

R^{25} seleciona-se entre hidrogénio e CH_3 ou

A representa CR^aR^b , R^a e R^b representam hidrogénio e R^{23} e R^{25} , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^{26} seleciona-se entre hidrogénio ou

A representa uma ligação direta e R^{23} e R^{26} , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^{27} seleciona-se entre hidrogénio ou

A representa CR^aR^b e R^{23} e R^{27} , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^a e R^b representam hidrogénio ou

R^{24} e R^b estão ausentes e R^{23} e R^a , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo; e

p representa 0, 1, 2 ou 3.

Será entendido que certos compostos da presente invenção podem conter centros assimétricos ou quirais e, por isso, existem em diferentes formas estereoisoméricas. Entende-se que todas as formas estereoisoméricas dos compostos da presente invenção incluindo, mas não se limitando aos diastereómeros, enantiómeros e atropisómeros, assim como as suas misturas, tais como misturas racémicas, fazem parte da presente invenção.

Nas estruturas aqui mostradas, quando não se especifica a estereoquímica de qualquer átomo quiral em particular, então considerados todos os estereoisómeros e estão incluídos como compostos da presente invenção. Quando a estereoquímica é especificada por meio de um cone a cheio ou uma linha a tracejado, que representa uma configuração particular, então esse estereoisómero tem que ser especificado e definido.

Deve ser entendido que alguns compostos de fórmula I podem estar utilizados como produtos intermédios nos outros compostos de fórmula I.

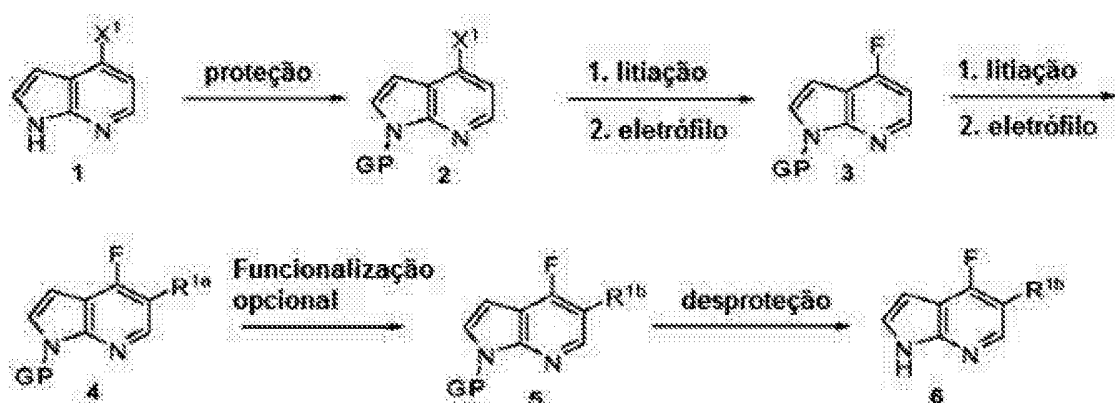
Deve também ser entendido que os compostos da presente invenção podem existir como não solvatados, assim como, formas solvatadas com dissolventes, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, tais como água, etanol e similares e entende-se que a presente invenção engloba tanto as formas solvatadas como as não solvatadas.

SÍNTESES DOS COMPOSTOS

Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados por vias sintéticas que incluem processos análogos a outros bem conhecidos nas técnicas da química, particularmente à luz da descrição aqui contida. Os materiais iniciais estão geralmente disponíveis em fontes comerciais, tais como a Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), a Alfa Aesar (Ward Hill, MA) ou a TCI (Portland, OR) ou são facilmente preparados utilizando processos bem conhecidos dos especialistas na técnica (por exemplo, preparados por processos geralmente descritos em Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis. v. 1-23, Nova Iorque: Wiley 1967-2006 ed. (também disponíveis por via do sítio da internet Wiley InterScience®) ou Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlim, incluindo os suplementos (também disponível na base de dados em linha Beilstein)).

Para fins ilustrativos, os esquemas 1-5 mostram um processo geral para a preparação dos compostos da presente invenção, assim como, os produtos intermédios chave. Para uma descrição mais detalhada das etapas individuais da reação, ver, a seguir, a secção dos exemplos. Os especialistas nesta técnica entenderam que podem ser utilizadas outras vias de síntese para sintetizar os compostos da presente invenção. Embora se descrevam materiais iniciais e reagentes

específicos nos esquemas e na discussão que se segue, estes materiais e reagentes podem ser facilmente substituídos para providenciar uma variedade de derivados e/ou condições de reação. Além disso, muitos dos compostos preparados pelos processos descritos a seguir podem ainda ser modificados à luz da descrição utilizando a química convencional bem conhecida dos especialistas na matéria.

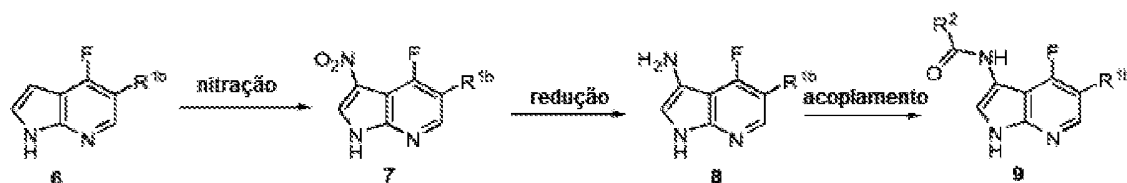


Esquema 1

O esquema 1 mostra o esquema geral para a síntese de compostos 6, em que R^{1b} representa halogéneo ou CF_3 . O composto 3, no qual o GP é um grupo de proteção, tal como Boc, CBz, benzilo, fenilsulfonamida ou sililo e X^1 representa Cl, pode ser preparado, tal como descrito por L'Heureux, Alexandre, et al., "Synthesis of functionalized 7-azaindoles via directed ortho-metalations". Tetrahedron Lett. 45 (2004): 2317-2319 e Thibault, Carl, et al., "Concise and efficient synthesis of 4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridine". Organic Lett. 5 (2003): 5023-5025. O composto 3 pode ser funcionalizado para adquirir R^{1a} por via da litiação em condições-padrão (por exemplo, s-BuLi num dissolvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano ("THF")) e retenção com um eletrófilo apropriado (CBr_4 , I_2 , perbromometano, N-fluoro-N-(fenilsulfonil)benzeno-sulfonamida, etc.), para se obter o composto 4, em que R^{1a} representa halogéneo. O

composto 4 pode eventualmente ser ainda funcionalizado por via de um acoplamento mediado por cobre, para providenciar o composto 5. O grupo de proteção pode ser eliminado em condições-padrão (por exemplo, por meio de fluoreto de tetra-N-butilamônio ("TBAF") para eliminar o grupo sililo) e para se obter o composto 6.

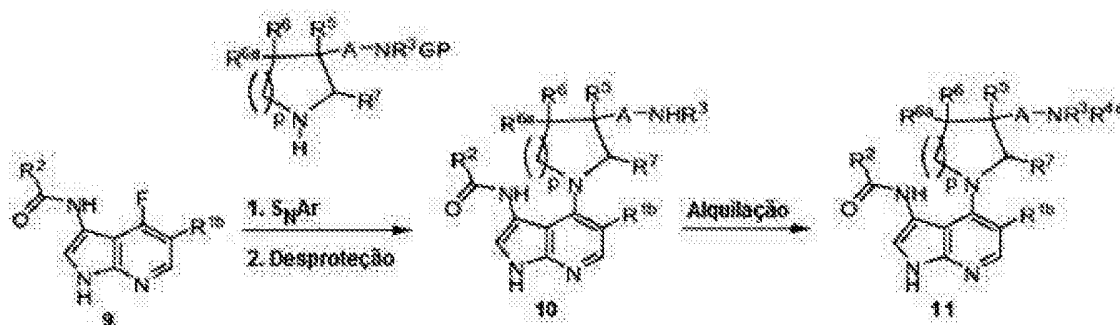
No esquema 1, R^{1a} pode também ser OH e R^{1b} pode também ser $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, em que o alquilo pode estar eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^cR^d . O composto 3 pode ser funcionalizado para instalar R^{1a} por via da litiação em condições-padrão e retenção com (1S)-(+)-(10-canforsulfonil)oxaziridina, para se obter o composto 4, em que R^{1a} representa OH. O composto 4 pode ser eventualmente alquilado para se obter o composto 5, em que R^{1b} representa $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, em que o alquilo pode estar eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^cR^d .



Esquema 2

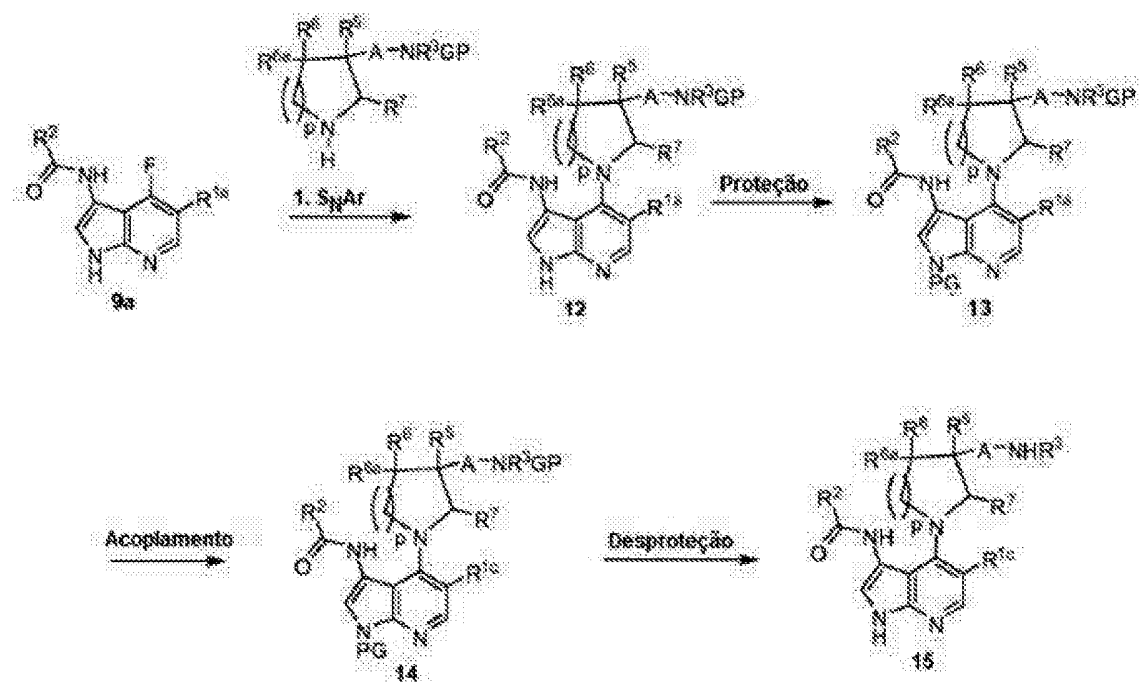
O esquema 2 mostra um esquema geral para a síntese do composto 9, em que R^{1b} e R^2 têm os significados aqui definidos. A nitração do composto 6 pode ser realizada para se obter o composto 7, que pode depois então ser reduzido para a amina 8. O acoplamento da amina 8 com um ácido apropriado, na presença de um reagente de acoplamento (tal como hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-

tetrametilurônio ("HBTU"), cloridrato de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico ("BOP-Cl") ou um cloreto de ácido, na presença de uma base (tal como, piridina, trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina ("base de Hunig" ou "DIEA")), para se obter o composto 9.



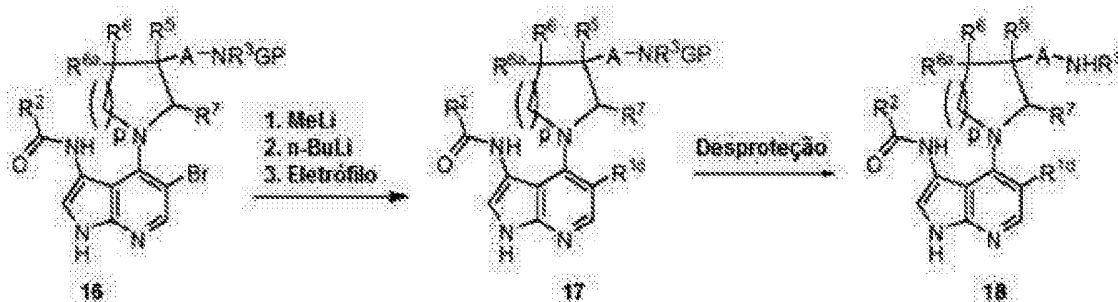
Esquema 3

O esquema 3 mostra um esquema geral para a síntese dos compostos 10 e 11 (ambos são subconjuntos da fórmula **I**), em que R^{1b} , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 , A e p têm os significados aqui definidos e R^{4a} representa alquilo C_1-C_4 . O composto 9 pode ser convertido no composto 10 por reação com uma amina substituída apropriadamente, em que GP representa um grupo de proteção, tal como Boc, CBz, benzilo ou R^4 tem o significado aqui definido (quando GP representa R^4 não é necessária a desproteção), nas condições-padrão de reação de S_NAr . A desproteção do composto 10, utilizando um ácido anidro (por exemplo, HCl em dioxano, TFA) produz a amina livre. Se desejado, a aminação redutora da amina (utilizando um aldeído e um agente de redução (por exemplo, $NaBH(OAc)_3$)) ou alquilação, em condições-padrão, permite a preparação do composto 11.



Esquema 4

O esquema 4 mostra um esquema geral para a síntese dos compostos 14, em que R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 , A e p têm os significados aqui definidos, R^{1c} representa alquilo, cicloalquilo, arilo ou heteroarilo e GP representa um grupo de proteção, tal como Boc, CBz, benzilo ou R^4 tem o significado aqui definido. O composto 9a, em que R^{1a} tem o significado aqui definido, pode ser convertido no composto 12 por reação com uma amina substituída apropriadamente, nas condições-padrão da reação de S_NAr . O composto 12 pode ser protegido com grupo de proteção de N normalizados (tais como, terc-butoxicarbonilo, p-metoxibenzilo, etc.), para se obter o composto 13, em que GP é um grupo de proteção. O composto 14 pode então ser preparado utilizando uma reação de acoplamento apropriada (tal como, mas não se limitando ao acoplamento de Suzuki, Ullman ou Negishi). O composto 14 pode então ser desprotegido com um ácido forte (por exemplo, HCl, ácido trifluoroacético ("TFA"), etc.), para se obter o composto 15.

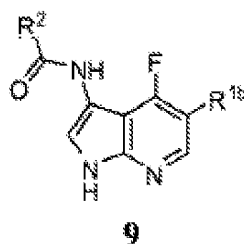


Esquema 5

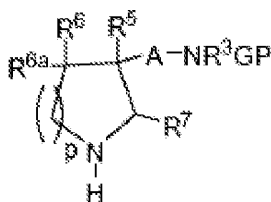
O esquema 5 mostra um processo geral para a síntese dos compostos 18, em que R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^{6a} , R^7 , A e p têm os significados aqui definidos e R^{1d} representa hidrogénio ou um tioéter (por exemplo, $-\text{S}-(\text{alquilo } C_1-C_6)$). O composto 16, em que GP representa um grupo de proteção, tal como Boc, CBz, benzilo ou R^4 tem o significado aqui definido, pode ser funcionalizado para instalar R^{1d} por via da desprotonação em condições-padrão (por exemplo, MeLi num dissolvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano), seguido de litiação em condições-padrão (por exemplo, n-BuLi num dissolvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano) e retido com um eletrófilo apropriado, tal como, mas não se limitando a cloreto de dissulfureto ou de amónio, para se obter o composto 17. O composto 17 pode então ser desprotegido com um ácido forte (por exemplo, HCl, TFA, etc.), para se obter o composto 18.

Noutra modalidade, providencia-se um processo para a preparação dos compostos de fórmula **I** (ou **10**, **11**, **15** ou **18**), compreendendo:

(a) a reação de um composto de fórmula **9**:

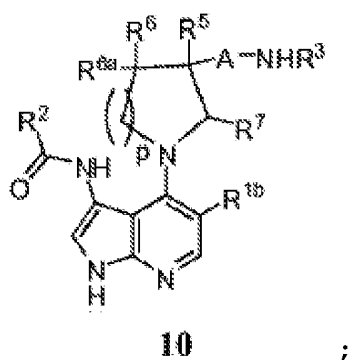


em que R^{1b} representa halogéneo ou CF_3 ; e R^2 seleciona-se entre alquilo C_1-C_6 , um cicloalquilo C_3-C_6 , saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com fenilo, arilo ou heteroarilo), CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$ e NR^eR^f ; e R^e e R^f selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C_1-C_3 ; com uma amina substituída apropriadamente, de fórmula:

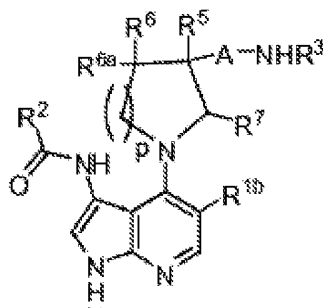


em que A seleciona-se entre uma ligação direta ou CR^aR^b ; R^3 seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , eventualmente substituído com OH, F ou cicloalquilo C_3-C_6 ; R^5 seleciona-se entre hidrogénio e CH_3 ou A representa CR^aR^b , R^a e R^b representam hidrogénio e R^3 e R^5 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados,

formam um anel com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^6 seleciona-se entre hidrogénio, F, OH, $-OCH_3$ e alquilo C_1-C_3 ou A representa uma ligação direta, R^{6a} representa hidrogénio e R^3 e R^6 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^{6a} seleciona-se entre hidrogénio, F, OH e CH_3 ; R^7 representa hidrogénio ou A representa CR^aR^b e R^3 e R^7 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^a representa hidrogénio ou R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^b representa hidrogénio ou está ausente; p representa 0, 1, 2 ou 3; e GP representa um grupo de proteção (tal como Boc, CBz, benzilo ou R^4 , em que R^4 seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , eventualmente substituído com OH, F ou cicloalquilo C_3-C_6 ou R^3 e R^4 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo); nas condições-padrão da reação de S_NAr para preparar um composto de fórmula **10**:



(b) alquilação de um composto de fórmula 10:

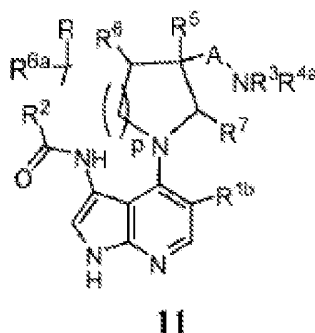


10

em que R^{1b} representa halogéneo ou CF_3 ; R^2 seleciona-se entre alquilo C_1-C_6 , um cicloalquilo C_3-C_6 , saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com fenilo, arilo ou heteroarilo), CF_3 , alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$ e NR^eR^f ; R^e e R^f selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C_1-C_3 ; A seleciona-se entre uma ligação direta ou CR^aR^b ; R^3 seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , eventualmente substituído com OH, F ou cicloalquilo C_3-C_6 ; R^5 seleciona-se entre hidrogénio e CH_3 ou A representa CR^aR^b , R^a e R^b representam hidrogénio e R^3 e R^5 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^6 seleciona-se entre hidrogénio, F, OH, $-OCH_3$ e alquilo C_1-C_3 ou A representa uma ligação direta, R^{6a} representa hidrogénio e R^3 e R^6 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos

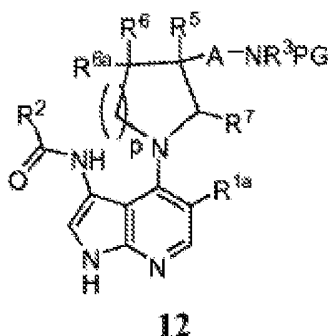
no núcleo; R^{6a} seleciona-se entre hidrogénio, F, OH e CH_3 ; R^7 representa hidrogénio ou A representa CR^aR^b e R^3 e R^7 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^a representa hidrogénio ou R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^b representa hidrogénio ou está ausente; e p representa 0, 1, 2 ou 3;

para providenciar um composto de fórmula **11**:



em que R^{4a} representa alquilo C_1-C_4 ;

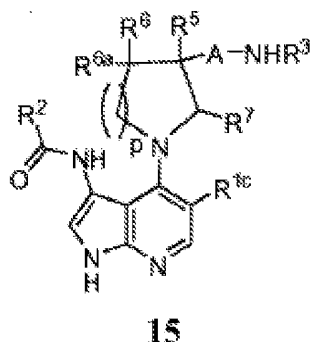
(c) proteção de um composto de fórmula **12**:



em que R^{1a} representa halogéneo; R^2 seleciona-se entre alquilo C_1-C_6 , um cicloalquilo C_3-C_6 , saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente

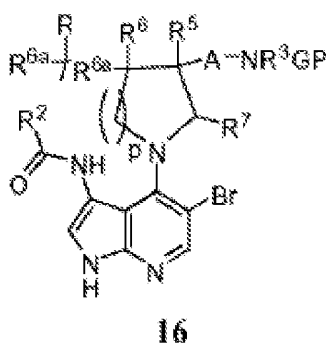
insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com fenilo, arilo ou heteroarilo), CF_3 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{S}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ e NR^eR^f ; R^e e R^f selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; A seleciona-se entre uma ligação direta ou CR^aR^b ; R^3 seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, eventualmente substituído com OH, F ou cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$; R^5 seleciona-se entre hidrogénio e CH_3 ou A representa CR^aR^b , R^a e R^b representam hidrogénio e R^3 e R^5 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^6 seleciona-se entre hidrogénio, F, OH, $-\text{OCH}_3$ e alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ ou A representa uma ligação direta, R^{6a} representa hidrogénio e R^3 e R^6 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel com 5 átomos no núcleo; R^{6a} seleciona-se entre hidrogénio, F, OH e CH_3 ; R^7 representa hidrogénio ou A representa CR^aR^b e R^3 e R^7 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^a representa hidrogénio ou R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^b representa hidrogénio ou está ausente; p representa 0, 1, 2 ou 3; e GP representa um grupo de proteção (tal como terc-butoxicarbonilo ou p-metoxibenzilo); realizando uma reação de acoplamento; e

desprotegendo o composto, para se obter um composto de fórmula **15**:



em que R¹ representa alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo ou um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo ou heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF₃, alquilo C₁-C₃, -O-(alquilo C₁-C₃) e NR^{C^d}; e

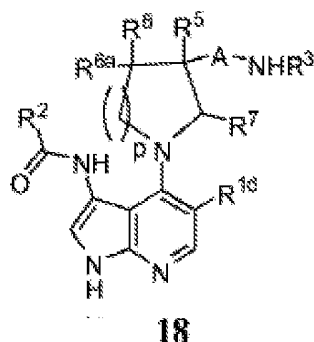
(d) funcionalizando um composto de fórmula **16**:



em que R² seleciona-se entre alquilo C₁-C₆, um cicloalquilo C₃-C₆, saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 5 ou 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo,

em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com fenilo, arilo ou heteroarilo), CF_3 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{S}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ e NR^eR^f ; R^e e R^f selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; A seleciona-se entre uma ligação direta ou CR^aR^b ; R^3 seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, eventualmente substituído com OH, F ou cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$; R^5 seleciona-se entre hidrogénio e CH_3 ou A representa CR^aR^b , R^a e R^b representam hidrogénio e R^3 e R^5 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^6 seleciona-se entre hidrogénio, F, OH, $-\text{OCH}_3$ e alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ ou A representa uma ligação direta, R^{6a} representa hidrogénio e R^3 e R^6 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel com 5 átomos no núcleo; R^{6a} seleciona-se entre hidrogénio, F, OH e CH_3 ; R^7 representa hidrogénio ou A representa CR^aR^b e R^3 e R^7 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^a representa hidrogénio ou R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^b representa hidrogénio ou está ausente; p representa 0, 1, 2 ou 3; GP representa um grupo de proteção, tal como Boc, CBz, benzilo ou R^4 ; e R^4 seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, eventualmente substituído com OH, F ou cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ ou R^3 e R^4 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

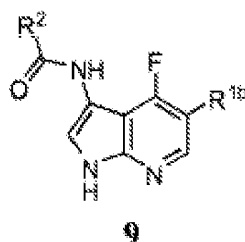
seguido da desproteção, para se obter o composto de fórmula **18**:



em que R^{1d} representa hidrogénio ou $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$.

Noutra modalidade, providencia-se um processo para preparar os compostos de fórmula **I** (ou **10**, **11**, **15** ou **18**) compreendendo:

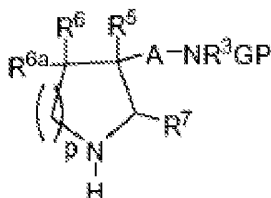
(a) a reação de um composto de fórmula **9**:



em que R^{1b} representa halogéneo, CF_3 e $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, em que o grupo alquilo pode estar eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^cR^d ; R^2 seleciona-se entre alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NH-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, um cicloalquilo C_3-C_6 , saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, ciclo-

alquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com fenilo, arilo ou heteroarilo), CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, alquilo C₁-C₃, -O-(alquilo C₁-C₃) e NR^gR^h; R^c e R^d selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C₁-C₃ ou R^c e R^d, em conjunto com o átomo ao qual estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^e e R^f selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C₁-C₃; R^g e R^h selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C₁-C₃; e Rⁱ representa alquilo C₁-C₃;

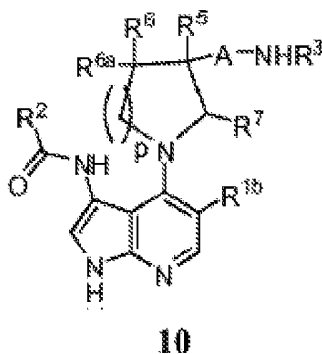
com uma amina substituída apropriadamente, de fórmula:



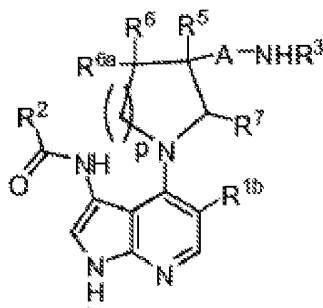
em que A seleciona-se entre uma ligação direta ou CR^aR^b; R³ seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo C₁-C₄ eventualmente substituídos com OH, F, -O-(alquilo C₁-C₃) ou cicloalquilo C₃-C₆; R⁵ seleciona-se entre hidrogénio e CH₃ ou A representa CR^aR^b, R^a e R^b representam hidrogénio e R³ e R⁵, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R⁶ seleciona-se entre hidrogénio, F, OH, -OCH₃, alquilo C₁-C₃ e ciclopropilo ou A representa uma ligação direta, R^{6a} representa hidrogénio e R³ e R⁶, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou

6 átomos no núcleo; R^{6a} seleciona-se entre hidrogénio, F, OH e CH_3 ; R^7 representa hidrogénio ou A representa CR^aR^b e R^3 e R^7 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^a representa hidrogénio ou R^4 e R^b estão ausentes e R^3 e R^a , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^b representa hidrogénio ou está ausente; p representa 0, 1, 2 ou 3; e GP representa um grupo de proteção (tal como Boc, CBz, benzilo ou R^4 , em que R^4 seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , eventualmente substituído com OH, F, $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ ou cicloalquilo C_3-C_6 ou R^3 e R^4 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo);

nas condições-padrão da reação de S_NAr , para preparar um composto de fórmula **10**:



(b) alquilação de um composto de fórmula **10**:

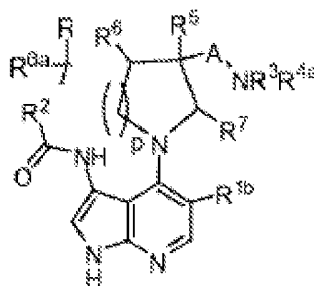


10

em que R^{1b} representa halogéneo, CF_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, em que o grupo alquilo pode estar eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN , CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^cR^d ; R^2 seleciona-se entre alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NH-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, um cicloalquilo C_3-C_6 , saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH , CN , halogéneo, oxo (exceto com fenilo, arilo ou heteroarilo), CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH , CN , halogéneo, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^gR^h ; R^c e R^d selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C_1-C_3 ou R^c e R^d , em conjunto com o átomo ao qual estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^e e R^f selecionam-se, independentemente, entre

hidrogénio e alquilo C₁-C₃; R^g e R^h selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C₁-C₃; R¹ representa alquilo C₁-C₃; A seleciona-se entre uma ligação direta ou CR^aR^b; R³ seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo C₁-C₄, eventualmente substituído com OH, F, -O-(alquilo C₁-C₃) ou cicloalquilo C₃-C₆; R⁵ seleciona-se entre hidrogénio e CH₃ ou A representa CR^aR^b, R^a e R^b representam hidrogénio e R³ e R⁵, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R⁶ seleciona-se entre hidrogénio, F, OH, -OCH₃, alquilo C₁-C₃ e ciclopropilo ou A representa uma ligação direta, R^{6a} representa hidrogénio e R³ e R⁶, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^{6a} seleciona-se entre hidrogénio, F, OH e CH₃; R⁷ representa hidrogénio ou A representa CR^aR^b e R³ e R⁷, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^a representa hidrogénio ou R⁴ e R^b estão ausentes e R³ e R^a, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^b representa hidrogénio ou está ausente; e p representa 0, 1, 2 ou 3;

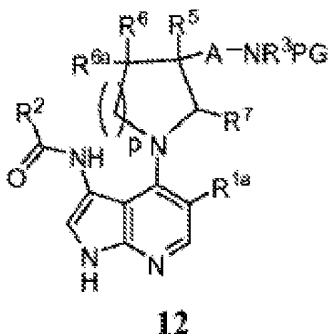
para providenciar um composto de fórmula **11**:



11

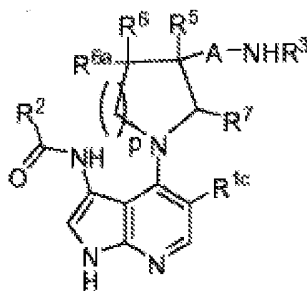
em que R^{4a} representa alquilo C₁-C₄;

(c) proteção de um composto de fórmula **12**:



em que R^{1a} representa halogéneo ou OH; R^2 seleciona-se entre alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NH-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, um cicloalquilo C_3-C_6 , saturado ou parcialmente saturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com fenilo, arilo ou heteroarilo), CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-SO_2R^i$, alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^gR^h ; R^e e R^f selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C_1-C_3 ; R^g e R^h selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C_1-C_3 ; R^i representa alquilo C_1-C_3 ; A seleciona-se entre uma ligação direta ou CR^aR^b ; R^3 seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo C_1-C_4 , eventualmente

substituído com OH, F, -O-(alquilo C₁-C₃) ou cicloalquilo C₃-C₆; R⁵ seleciona-se entre hidrogénio e CH₃ ou A representa CR^aR^b, R^a e R^b representam hidrogénio e R³ e R⁵, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R⁶ seleciona-se entre hidrogénio, F, OH, -OCH₃, alquilo C₁-C₃ e ciclopropilo ou A representa uma ligação direta, R^{6a} representa hidrogénio e R³ e R⁶, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel com 5 átomos no núcleo; R^{6a} seleciona-se entre hidrogénio, F, OH e CH₃; R⁷ representa hidrogénio ou A representa CR^aR^b e R³ e R⁷, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^a representa hidrogénio ou R⁴ e R^b estão ausentes e R³ e R^a, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^b representa hidrogénio ou está ausente; p representa 0, 1, 2 ou 3; e GP representa um grupo de proteção (tal como terc-butoxicarbonilo ou p-metoxibenzilo); realizando uma reação de acoplamento; e a desproteção do composto para providenciar um composto de fórmula **15**:

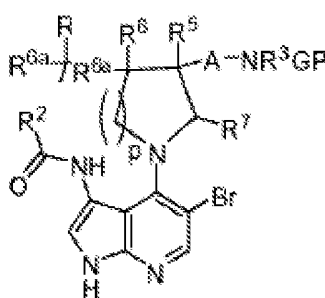


15

em que R^{1c} representa alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo ou um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo ou

heteroarilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF₃, alquilo C₁-C₃, -O-(alquilo C₁-C₃) e NR^cR^d; e R^c e R^d selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C₁-C₃ ou R^c e R^d, em conjunto com o átomo ao qual estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; e

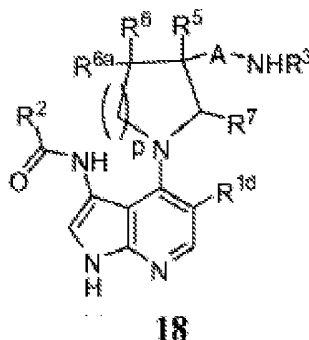
(d) funcionalizando um composto de fórmula **16**:



16

em que R² seleciona-se entre alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -NH-(alquilo C₁-C₆), um cicloalquilo C₃-C₆, saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo e arilo estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com fenilo, arilo ou heteroarilo), CF₃, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, -SO₂Rⁱ, alquilo C₁-C₆, -O-(alquilo C₁-C₆), -S-(alquilo C₁-C₆), NR^eR^f e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais

grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF₃, alquilo C₁-C₃, -O-(alquilo C₁-C₃) e NR^gR^h; R^e e R^f selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C₁-C₃; R^g e R^h selecionam-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C₁-C₃; Rⁱ representa alquilo C₁-C₃; A seleciona-se entre uma ligação direta ou CR^aR^b; R³ seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo C₁-C₄, eventualmente substituído com OH, F, -O-(alquilo C₁-C₃) ou cicloalquilo C₃-C₆; R⁵ seleciona-se entre hidrogénio e CH₃ ou A representa CR^aR^b, R^a e R^b representam hidrogénio e R³ e R⁵, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R⁶ seleciona-se entre hidrogénio, F, OH, -OCH₃, alquilo C₁-C₃ e ciclopropilo ou A representa uma ligação direta, R^{6a} representa hidrogénio e R³ e R⁶, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel com 5 átomos no núcleo; R^{6a} seleciona-se entre hidrogénio, F, OH e CH₃; R⁷ representa hidrogénio ou A representa CR^aR^b e R³ e R⁷, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^a representa hidrogénio ou R⁴ e R^b estão ausentes e R³ e R^a, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^b representa hidrogénio ou está ausente; p representa 0, 1, 2 ou 3; GP representa um grupo de proteção, tal como Boc, CBz, benzilo ou R⁴; e R⁴ seleciona-se entre hidrogénio ou alquilo C₁-C₄, eventualmente substituído com OH, F, -O-(alquilo C₁-C₃) ou cicloalquilo C₃-C₆ ou R³ e R⁴, em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; seguido de desproteção, para se obter um composto de fórmula **18**:



em que R^{1d} representa hidrogénio ou -S-(alquilo C_1-C_6).

Na preparação dos compostos de fórmula **I**, pode ser necessária a proteção de funcionalidades remotas (por exemplo, aminas primárias ou secundárias, etc.) dos produtos intermédios. A necessidade dessa proteção vai variar consoante a natureza da funcionalidade remota e as condições dos processos de preparação. Os grupos de proteção de amina apropriados (GP-NH) incluem acetilo, trifluoroacetilo, t-butiloxicarbonilo ("Boc"), benziloxicarbonilo ("CBz") e 9-fluorenilmetileno-oxicarbonilo ("Fmoc"). A necessidade dessa proteção é facilmente determinada por um especialista na matéria. Para uma descrição geral dos grupos de proteção e a sua utilização ver T. W. Greene, et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. Nova Iorque: Wiley Interscience, 2006.

PROCESSOS DE SEPARAÇÃO

Pode ser vantajoso separar os produtos da reação uns dos outros e/ou dos materiais iniciais. Os produtos desejados em cada etapa ou série de etapas são separados e/ou purificados (daqui em diante, separados) com o grau desejado de homogeneidade, por meio de técnicas comuns nesta técnica. Normalmente essas separações envolvem extração em fases múltiplas, cristalização num dissolvente ou numa mistura de dissolventes, destilação, sublimação ou cromatografia. A

cromatografia pode envolver qualquer número de processos incluindo, por exemplo, cromatografia de fase inversa e de fase normal; cromatografia por exclusão de dimensão; cromatografia de permuta iônica; processos e aparelhos de cromatografia líquida de elevada, média e baixa pressão; cromatografia analítica em escala pequena; cromatografia simulada com leito em movimento (SLM) e cromatografia preparativa em camada fina ou espessa, assim como, técnicas de cromatografia de pequena escala em camada fina e cromatografia rápida. Um especialista nesta técnica irá aplicar as técnicas mais apropriadas para conseguir a separação desejada.

Podem separar-se as misturas diastereoméricas nos seus diastereómeros individuais com base nas suas diferenças físico-químicas, por processos bem conhecidos dos especialistas nesta técnica, tais como cromatografia e/ou cristalização fracionada. Os enantiómeros podem ser separados por conversão da mistura enantiomérica numa mistura diastereomérica, por reação com um composto apropriado, ativo sob o ponto de vista ótico (por exemplo, um auxiliar quiral, tal como um álcool quiral ou um cloreto de ácido de Mosher), separando os diastereómeros e convertendo (por exemplo, hidrolisando), os diastereoisómeros individuais nos correspondentes enantiómeros puros. Os enantiómeros também podem ser separados utilizando uma coluna de CLAR quiral.

Um estereoisómero simples, por exemplo, um enantiómero, praticamente isento do seu estereoisómero pode obter-se por resolução da mistura racémica utilizando um processo, tal como a formação de diastereómeros utilizando agentes de resolução, ativos sob o ponto de vista ótico (Eliel, E. e Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. Nova Iorque: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al.

"Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113(3) (1975): p. 283-302). As misturas racêmicas de compostos quirais da presente invenção podem ser separadas e isoladas por qualquer processo apropriado incluindo: (1) formação de sais iônicos, diastereoméricos, com compostos quirais e separação por cristalização fracionada ou outros processos, (2) formação de compostos diastereoméricos com reagentes de derivação quiral, separação dos diastereómeros e conversão nos estereoisômeros puros e (3) separação dos estereoisômeros praticamente puros ou enriquecidos, diretamente, em condições quirais. Ver: Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. Nova Iorque: Marcel Dekker, Inc., 1993.

No processo (1), os sais diastereoméricos podem formar-se por reação de bases quirais enantiomericamente puras, tais como brucina, quinina, efedrina, estriquinina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) e similares com compostos assimétricos comportando funcionalidades ácidas, tais como ácido carboxílico e ácido sulfônico. Os sais diastereoméricos podem ser induzidos para separar por cristalização fracionada ou cromatografia iônica. Para a separação dos isômeros óticos dos compostos de amino, a adição de ácidos quirais, carboxílicos ou sulfônicos, tais como ácido canforsulfônico, ácido tartárico, ácido mandélico ou ácido láctico podem resultar na formação de sais diastereoméricos.

Alternativamente, pelo processo (2), o substrato a ser resolvido reage com um enantiômero de um composto quiral para formar um par diastereomérico (Eliel, E. e Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. Nova Iorque: John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Os compostos diastereoméricos podem ser formados por reação de compostos assimétricos com

reagentes de derivação quiral, enantiomericamente puros, tais como derivados de mentilo, seguido da separação dos diastereómeros e hidrólise, para se obter o enantiómero puro ou enriquecido. Um processo para determinar a pureza ótica envolve a produção de ésteres quirais, tais como éster de mentilo, por exemplo, cloroformiato de (-)-mentilo, na presença de uma base ou um éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III, Peyton. "Resolution of ($\pm$)-5-Bromonicotine. Synthesis of (R)- and (S)-Nornicotine of High Enantiomeric Purity". J. Org. Chem. vol. 47, n^o. 21 (1982): p. 4165-4167), da mistura racêmica e análise do espectro de RMN do ^1H quanto à presença de dois enantiómeros ou diastereómeros atropisoméricos. Os diastereómeros estáveis dos compostos atropisoméricos podem ser separados e isolados por cromatografia normal e de fase inversa, seguido de processos para a separação das naftil-isoquinolinas atropisoméricas (patente WO 96/15111).

Pelo processo (3), pode-se separar uma mistura racêmica de dois enantiómeros por cromatografia utilizando uma fase estacionária quiral (Lough, W.J., Ed. Chiral Liquid Chromatography. Nova Iorque: Chapman and Hall, 1989; Okamoto, Yoshio, et al. "Optical resolution of di-hidropiridine enantiomers by high-performance liquid chromatography using fenilcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase". J. of Chromatogr. Vol. 513 (1990) 375-378). Os enantiómeros enriquecidos ou purificados podem distinguir-se pelos processos utilizados para distinguir outras moléculas quirais com átomos de carbono assimétricos, tais como rotação ótica e dicroísmo circular.

ADMINISTRAÇÃO E FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

Os compostos da presente invenção podem ser administrados por qualquer via convencional apropriada ao estado clínico a ser tratado. As vias apropriadas incluem as vias oral, parentérica (incluindo subcutânea, intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intradérmica, intratecal e epidural), transdérmica, retal, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal.

Os compostos podem ser administrados por qualquer forma de administração conveniente, por exemplo, comprimidos, pós, cápsulas, soluções, dispersões, suspensões, xaropes, aerossóis, supositórios, géis, emulsões, adesivos, etc. Essas composições podem ter como componentes convencionais nas preparações farmacêuticas, por exemplo, diluentes, veículos, modificadores do pH, adoçantes, agentes para aumentar o volume e outros agentes ativos. Se se desejar uma administração parentérica, as combinações serão esterilizadas, sob a forma de uma solução ou de uma suspensão apropriada para injeção ou infusão.

Uma formulação típica prepara-se misturando um composto da presente invenção e um veículo ou excipiente. Os veículos e excipientes apropriados são bem conhecidos dos especialistas na matéria e estão descritos com detalhe, por exemplo, em Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; e Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. As formulações podem também

incluir um ou mais tampões, agentes de estabilização, tensioativos, agentes de molhagem, agentes lubrificantes, emulsionantes, agentes de suspensão, conservantes, antioxidantes, agentes de opacificação, agentes de deslizamento, auxiliares de processo, corantes, adoçantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, diluentes e outros aditivos conhecidos, para providenciar uma apresentação elegante do fármaco (isto é, um composto da presente invenção ou uma sua composição farmacêutica) ou para ajudar no fabrico do produto farmacêutico (isto é, um medicamento).

Uma modalidade da presente invenção inclui uma composição farmacêutica que contém um composto de fórmula **I** ou um seu estereoisómero ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Noutra modalidade, a presente invenção tem por objeto uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula **I** ou um seu estereoisómero ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em conjunto com um veículo ou excipiente, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

PROCESSOS DE TRATAMENTO COM COMPOSTOS DA PRESENTE INVENÇÃO

O presente documento descreve processos de tratamento ou de prevenção de doenças ou estados clínicos por meio de um ou mais compostos da presente invenção ou dos seus estereoisómeros ou sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Numa modalidade, trata-se um doente humano com um composto da presente invenção ou um seu estereoisómero ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e um veículo ou adjuvante, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, numa quantidade para inibir, de forma detetável, a atividade de CHK1.

Noutra modalidade, providencia-se um processo de prevenção e tratamento de uma doença ou de um distúrbio regulados por CHK1 e/ou CHK2, que compreendem a administração a um mamífero que tenha necessidade desse tratamento, de uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção.

Noutra modalidade, providencia-se um processo de tratamento de uma doença hiperproliferativa num mamífero, que compreende a administração, a esse mamífero, de uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico do composto da presente invenção ou de um seu estereoisómero ou de um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Noutra modalidade, providencia-se um processo de tratamento ou de prevenção de cancro, incluindo as condições identificadas a seguir, num mamífero que necessite desse tratamento, em que o processo compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico do composto da presente invenção ou de um seu estereoisómero ou de um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico a esse mamífero.

Nalgumas modalidades, administra-se o inibidor de CHK1 da presente invenção (isto é, um composto de fórmula I) em combinação com um agente de danificação do ADN. Geralmente, o agente que danifica o ADN será administrado antes do inibidor de CHK1 da presente invenção. Agentes que danificam o ADN incluem Gemzar® (gencitabina), Camptosar® (irinotecano ou CPT-11), Temodar® (temozolomida), Xeloda® (capecitabina), Hycamtin® (topotecano), cisplatina, Eloxatin® (oxaliplatina), Paraplatin® (carboplatina), camptotecina, ara-C (citarabina), 5-FU (fluorouracilo), Cytosan® (ciclofosfamida), Etopophos® ou Vepesid® (fosfato de etopósido), Vumon® (tenipósido), Adriamycin PFS® ou Adriamycin RDF® (doxorubicina), dauno-

rubricina, Alimta® (pemetrexed) e radiação. Nalgumas modalidades, seleciona-se o agente que danifica o ADN no grupo que consiste em gencitabina, irinotecano, temozolomida, capecitabina, camptotecina, cisplatina, ara-C e 5-FU. Nalgumas modalidades, o agente que danifica o ADN seleciona-se entre gencitabina, irinotecano, temozolomida e capecitabina. Nalgumas modalidades, o agente que danifica o ADN seleciona-se entre gencitabina, irinotecano, cisplatina, oxaliplatina, carboplatina e citarabina. Nalgumas modalidades, o agente que danifica o ADN seleciona-se entre gencitabina e irinotecano. O agente que danifica o ADN administra-se na dose aprovada ou recomendada.

Devido à capacidade do inibidor de CHK1 para potenciar a atividade de muitos agentes anti-cancro, espera-se que se possa tratar uma vasta gama de tipos de tumores por meio de composições e processos da presente invenção. Estes estados clínicos incluem, mas não se limitam a: estados cardíacos: sarcoma (angiossarcoma, fibrossarcoma, rabdomiossarcoma, lipossarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma e terátoma; pulmão: carcinoma broncogénico (das células escamosas, das células pequenas indiferenciadas, das células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma brônquico, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; gastrointestinal: esófago (carcinoma das células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estômago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), pâncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinóides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinóides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grosso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomioma); trato genito-urinário: rim (adenocarcinoma, tumor

de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), bexiga e uretra (carcinoma das células escamosas, carcinoma das células de transição, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionário, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma das células intersticiais, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatóides, lipoma); fígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiossarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; ossos: sarcoma osteogénico (osteossarcoma), fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrossarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma das células do retículo), mieloma múltiplo, cordoma maligno das células gigantes de tumor, osteocronfroma (exostoses osteocartilaginosas), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteóide e tumores das células gigantes; sistema nervoso: escalpe (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, deformantes de osteíte), meninges (meningioma, meningiossarcoma, gliomatose), cérebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, chevanoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma da espinal medula, meningioma, glioma, sarcoma); ginecológicos: útero (carcinoma do endométrio), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pré-tumor), ovários (carcinoma dos ovários [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma não classificado], tumores das células granulosas tecaais, tumores das células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma das células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrossarcoma, melanoma), vagina (carcinoma das células claras, carcinoma das células escamosas, sarcoma botrióide [rabdomyosarcoma embrionário], tubos do falópio (carcinoma); hematológico: sangue (leucemia mieloide [aguda e crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica,

doenças mieloproliferativas, mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásico), doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin [linfoma maligno]; pele: melanoma maligno, carcinoma das células basais, carcinoma das células escamosas, sarcoma de Karposi, nevos displásicos moles, lipoma, angioma, dermatofibroma, quelóides, psoríase; mama: carcinomas invasivos da mama (carcinomas invasivos ductais e carcinoma invasivo lobular), etc.; e glândulas suprarrenais: neuroblastoma. A expressão doença hiperproliferativa incluem os estados clínicos identificados antes. A expressão "célula cancerosa", tal como se indica aqui, inclui uma célula afetada por qualquer uma das condições identificadas antes.

Nalgumas modalidades da presente invenção, seleciona-se o cancro entre cancro coloretal (incluindo mutações Ras), cancro das células pequenas do pulmão, cancro das células não pequenas do pulmão, glioma, cancro do ovário, cancro da mama com metástases, cancro pancreático, cancro hepatobiliar (incluindo cancro hepatocelular, cancro do ducto biliar e colangiocarcinoma), cancro gástrico, cancro dos testículos, carcinoma das células escamosas da cabeça e do pescoço, leucemia (incluindo leucemia mielóide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide crónica e leucemia linfóide crónica), linfoma (incluindo linfoma das células do manto, linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin) e cancro da próstata.

Nalgumas modalidades da presente invenção, o cancro é um cancro de tumor sólido.

Nalgumas modalidades da presente invenção, seleciona-se o cancro entre cancro pancreático, cancro do ovário e cancro coloretal.

Nalgumas modalidades da presente invenção, seleciona-se o cancro entre cancro coloretal (incluindo mutações Ras), cancro das células pequenas do pulmão, cancro das células não pequenas do pulmão e glioma. Nalgumas modalidades, administra-se o inibidor de CHK1 em combinação com um agente que danifica o ADN. Noutra modalidade, o agente que danifica o ADN é irinotecano.

Nalgumas modalidades da presente invenção, seleciona-se o cancro entre cancro das células não pequenas do pulmão, cancro do ovário, cancro da mama com metástases, cancro pancreático, cancro hepatobiliar (incluindo cancro hêpatocelular, cancro dos ductos biliares e colangiocarcinoma) e cancro gástrico. Nalgumas modalidades, administra-se o inibidor de CHK1 em combinação com um agente que danifica o ADN. Noutra modalidade, o agente que danifica o ADN é gencitabina.

Nalgumas modalidades da presente invenção, seleciona-se o cancro entre cancro coloretal (incluindo mutações Ras), cancro das células pequenas do pulmão, cancro das células não pequenas do pulmão, cancro do ovário, cancro hepatobiliar (incluindo cancro hepatocelular, cancro dos ductos biliares e colangiocarcinoma), cancro gástrico, cancro dos testículos e carcinoma das células escamosas da cabeça e do pescoço. Nalgumas modalidades, administra-se o inibidor de CHK1 em combinação com um agente que danifica o ADN. Noutra modalidade, o agente que danifica o ADN seleciona-se no grupo que consiste em cisplatina, oxaliplatina e carboplatina.

Nalgumas modalidades da presente invenção, seleciona-se o cancro entre leucemia (incluindo leucemia mielóide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide crónica e leucemia linfóide crónica), linfoma (incluindo linfoma das

células do manto, linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin) e cancro da próstata. Nalgumas modalidades, administra-se o inibidor de CHK1 em combinação com um agente que danifica o ADN. Noutra modalidade, o agente que danifica o ADN é citarabina.

Outra modalidade da presente invenção providencia a utilização de um composto da presente invenção ou de um seu estereoisómero ou sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, no fabrico de um medicamento para o tratamento do cancro.

Noutra modalidade, providencia-se um processo de tratamento ou prevenção de uma doença ou de um distúrbio regulado pelo CHK1 e/ou por CHK2, que compreende a administração, a um mamífero que tem necessidade desse tratamento, de uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção ou de um seu estereoisómero ou sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Noutra modalidade, providencia-se um processo de prevenção ou tratamento de cancro, que compreende a administração, a um mamífero que necessite desse tratamento, de uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção, isolado ou em combinação com um ou mais compostos adicionais com propriedades anticancro.

Espera-se que os inibidores de CHK1 potenciem a atividade de uma vasta gama de agentes anti-cancro (ou agentes que danificam o ADN) quando esses agentes provocam o ponto de controlo dos ciclos das células dependente de CHK1.

A presente invenção tem por objeto uma composição para ser utilizada no tratamento de uma doença hiperproliferativa

num mamífero, compreendendo uma quantidade eficaz, sob o ponto de vista terapêutico, de um composto da presente invenção ou um seu estereoisómero ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em combinação com um agente anti-tumor selecionado entre inibidores mitóticos, agentes de alquilação, anti-metabólitos, ADN ou ARN antiparalelos, antibióticos de intercalação, inibidores de fatores de crescimento, inibidores da transdução do sinal, inibidores do ciclo celular, inibidores de enzimas, reguladores do recetores de retinóides, inibidores de proteassomas, inibidores de topoisomerase, modificadores da resposta biológica, anti-hormonas, inibidores de angiogénese, anti-androgénios, anticorpos dirigidos, inibidores da redutase HMG-CoA e inibidores da transferase de prenil-proteína.

O presente documento também descreve um processo para o tratamento de um distúrbio hiperproliferativo num mamífero, que compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um composto da presente invenção ou de um seu estereoisómero ou de um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em combinação com um agente anti-tumor selecionado entre inibidores mitóticos, agentes de alquilação, anti-metabólitos, ADN ou ARN anti-paralelos, antibióticos de intercalação, inibidores de fatores de crescimento, inibidores da transdução do sinal, inibidores do ciclo celular, inibidores de enzimas, reguladores do recetores de retinóides, inibidores de proteassomas, inibidores de topoisomerase, modificadores da resposta biológica, anti-hormonas, inibidores de angiogénese, anti-androgénios, anticorpos dirigidos, inibidores da redutase HMG-CoA e inibidores da transferase de prenil-proteína.

Outra modalidade providencia os compostos da presente invenção para serem utilizados em terapêutica. Noutra modalidade, a utilização também inclui a utilização de um agente que danifica o ADN.

Outra modalidade providencia os compostos da presente invenção para serem utilizados no tratamento de uma doença hiperproliferativa. Noutra modalidade, a doença hiperproliferativa é cancro, incluindo os estados clínicos identificados antes. Noutra modalidade, a utilização também inclui a utilização de um agente que danifica o ADN.

A presente invenção também tem por objeto uma composição farmacêutica para inibir o crescimento anormal de células num mamífero, que compreende uma quantidade de um composto da presente invenção ou um seu estereoisómero ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em combinação com uma quantidade de um agente quimioterapêutico, em que as quantidades do composto, do estereoisómero ou do sal e do agente quimioterapêutico são eficazes, em conjunto, na inibição do crescimento anormal das células. Conhecem-se na técnica muitos agentes quimioterapêuticos. Nalgumas modalidades, o agente quimioterapêutico é selecionado entre inibidores mitóticos, agentes de alquilação, anti-metabólitos, ADN ou ARN anti-paralelos, antibióticos de intercalação, inibidores de fatores de crescimento, inibidores da transdução do sinal, inibidores do ciclo celular, inibidores de enzimas, reguladores do recetores de retinóides, inibidores de proteassomas, inibidores de topoisomerase, modificadores da resposta biológica, anti-hormonas, inibidores de angiogénese, anti-androgénios, anticorpos dirigidos, inibidores da redutase HMG-CoA e inibidores da transferase de preníl-proteína.

A presente invenção também descreve um processo para inibir o crescimento anormal das células num mamífero ou o tratamento de um distúrbio hiperproliferativo, em que o processo compreende a administração a esse mamífero de uma quantidade de um composto da presente invenção ou de um seu estereoisómero ou de um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em combinação com terapêutica de radiação, em que as quantidades do composto ou do sal, em combinação com a terapêutica de radiação, são eficazes na inibição do crescimento anormal de células ou no tratamento de distúrbios hiperproliferativos num mamífero. As técnicas para administração da terapêutica de radiação são conhecidas na técnica e podem ser utilizadas na terapêutica de combinação aqui descrita. A administração de um composto da presente invenção nesta terapêutica de combinação pode ser determinada tal como foi aqui descrito.

Crê-se que os compostos da presente invenção podem tornar as células anormais mais sensíveis ao tratamento com radiação com a finalidade de matar e/ou inibir o crescimento dessas células. De acordo com isto, este documento ainda descreve um processo para sensibilizar células anormais num mamífero para o tratamento com radiação, que compreende a administração ao mamífero de uma quantidade de um composto da presente invenção ou de um seu estereoisómero ou de um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, quantidade essa que é eficaz na sensibilização de células anormais ao tratamento por radiação. A quantidade do composto, do estereoisómero ou do sal que vai ser utilizado neste processo pode ser determinada de acordo com meios para acertar as quantidades eficazes desses compostos, tal como aqui descrito ou por processos conhecidos dos especialistas nesta técnica.

Outra modalidade da presente invenção providencia a utilização de um composto da presente invenção ou de um seu estereoisómero ou de um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, no fabrico de um medicamento para o tratamento de doenças hiperproliferativas. Noutra modalidade, a doença hiperproliferativa pode ser cancro, incluindo os estados clínicos identificados antes. Noutra modalidade a utilização também inclui a utilização de um agente que danifica o ADN.

Noutra modalidade da presente invenção, utiliza-se um composto da presente invenção no fabrico de um medicamento para ser utilizado como um inibidor CHK1 e/ou CHK2 no tratamento de um doente submetido a uma terapêutica contra o cancro, incluindo os estados clínicos identificados antes. Noutra modalidade a utilização também inclui a utilização de um agente que danifica o ADN.

Outra modalidade da presente invenção tem por objeto a utilização de um composto da presente invenção no tratamento de uma doença hiperproliferativa. Noutra modalidade, a doença hiperproliferativa é cancro, incluindo os estados clínicos identificados antes. Noutra modalidade a utilização também inclui a utilização de um agente que danifica o ADN.

Noutra modalidade, providencia-se a utilização de um composto da presente invenção no fabrico de um medicamento para ser utilizado como inibidor de CHK1 e/ou de CHK2 no tratamento de um doente submetido a uma terapêutica contra o cancro. Noutra modalidade a utilização também inclui a utilização de um agente que danifica o ADN.

Noutra modalidade, providencia-se uma composição farmacêutica que contém um composto da presente invenção para ser utilizado no tratamento de uma doença hiperproliferativa.

Noutra modalidade, providencia-se uma composição farmacêutica que contém um composto da presente invenção para ser utilizado no tratamento de um cancro.

TERAPÊUTICA DE COMBINAÇÃO

Os compostos da presente invenção e os seus estereoisómeros e sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, podem ser utilizados isoladamente ou em combinação com outros agentes terapêuticos para tratamento. Os compostos da presente invenção podem ser utilizados em combinação com um ou mais fármacos adicionais, por exemplo, um composto anti-inflamatório, que funciona por meio de um mecanismo de ação diferente. O segundo composto da formulação da combinação farmacêutica ou o regime de dosagem, preferencialmente, tem atividades complementares com o composto da presente invenção, de modo que não se afetem um ao outro adversamente. Essas moléculas estão presentes de forma apropriada, em combinação, em quantidades que são eficazes para a finalidade pretendida. Os compostos podem ser administrados em conjunto numa composição farmacêutica unitária ou separadamente e, quando administrados separadamente, essa separação pode ocorrer simultaneamente ou sequencialmente por qualquer ordem. Essa administração sequencial pode ser próxima no tempo ou remota no tempo.

EXEMPLOS

Para ilustrar a presente invenção, incluíram-se os exemplos que se seguem. Contudo, deve entender-se que estes

exemplos não limitam a presente invenção e são dados apenas para sugerir um processo para a prática da presente invenção. Os especialistas nesta técnica reconheceram que as reações químicas descritas podem ser facilmente adaptadas para preparar um certo número de outros compostos da presente invenção e os processos alternativos para a preparação dos compostos da presente invenção estão dentro do âmbito da presente invenção. Por exemplo, a síntese de compostos não exemplificados, de acordo com a presente invenção, pode ser realizada com sucesso por meio de modificações evidentes para os especialistas nesta técnica, por exemplo, por meio de grupos de proteção que interferem apropriadamente, por meio da utilização de outros reagentes apropriados, conhecidos na técnica para além daqueles aqui descritos e/ou por meio de modificações de rotina das condições da reação. Alternativamente, outras reações aqui descritas ou conhecidas na técnica serão reconhecidas como tendo aplicabilidade para a preparação de outros compostos da presente invenção.

Nos exemplos que se descrevem a seguir, salvo indicação em contrário, todas as temperaturas são dadas em graus Celsius. Os reagentes foram comprados em fornecedores comerciais, tais como Sigma-Aldrich, Alfa Aesar ou TCI e foram utilizados sem qualquer purificação, salvo indicação em contrário.

As reações estabelecidas a seguir foram realizadas geralmente sob uma pressão positiva de azoto ou de argon ou com um tubo de secagem (salvo indicação em contrário) em dissolventes anidros e os frascos de reação foram normalmente ajustados com uma tampa de borracha para a introdução de substratos e reagentes por via de uma seringa. O equipamento em vidro foi seco num forno.

Fez-se a cromatografia em coluna num sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) com uma coluna de gel de sílica ou um cartucho de sílica SepPak (Waters) (salvo indicação em contrário). Registaram-se os espectros de RMN do ^1H num instrumento Varian, operando a 400 MHz. Obtiveram-se os espectros do RMN do ^1H como soluções de CDCl_3 , CD_3OD , D_2O , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, C_6D_6 , CD_3CN (referidas em ppm), utilizando tetrametilsilano (0,00 ppm) ou dissolvente residual (CDCl_3 : 7,26 ppm; CD_3OD : 3,31 ppm; D_2O : 4,79 ppm; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: 2,50 ppm; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 2,05 ppm; C_6D_6 : 7,16 ppm; CD_3CN : 1,94 ppm) como o padrão de referência. Quando se relatam vários picos, utilizam-se as seguintes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (quarteto), m (multiplete), lg (largo), dd (doblete de dobletos), dt (tripletos de dobletos). As constantes de acoplamento, quando indicadas, são referidas em Hertz (Hz).

Processos de CLAR preparativa: Alguns dos compostos finais foram purificados por CLAR de fase inversa (CH_3CN em água a 0-50 %), utilizando uma interface do sistema Gilson 506C, um detetor de UV/VIS Gilson 155, um manuseador de líquidos Nebula Gilson 215/um injetor equipado com um módulo de injeção 819, uma bomba Gilson 322 e um cartucho de 25 mm x 100 mm YMC ODS-AQ-120A da Waters, número da peça: AQ12S111025RC e um módulo de compressão radial de 25 mm PrepLC da Waters.

Processos de CLEM: Processo 1: Este processo foi realizado num instrumento Agilent 1100 com um Thermo MSQ com um gradiente de dissolvente orgânico de 5 % a 95 % (CH_3CN) com uma fase móvel de tampão de acetato de amónio 10 mM : álcool isopropílico, em H_2O a 1 %. A coluna utilizada foi uma YMC ODS-AQ, 3 μm , 120 Angstrom, 4,6 x 50 mm. Este processo utilizou um tempo de passagem de 4 minutos e o

instrumento utilizado foi um instrumento Agilent 1100 com um Thermo MSQ.

Processo 2: este processo foi realizado num instrumento Agilent 1100 com um Thermo MSQ com um gradiente de dissolvente orgânico de 5 % a 95 % (CH_3CN) com uma fase móvel de tampão de acetato de amónio 10 mM : álcool isopropílico, em H_2O a 1 %. A coluna utilizada foi uma YMC ODS-AQ, 3 μm , 120 Angstrom 4,6 x 50 mm. Este processo utilizou um tempo de passagem de 5,5 minutos e o instrumento utilizado foi um instrumento Agilent 1100 com um Thermo MSQ.

Processo 3: este processo utilizou um instrumento de CL de separação de produtos Thermo com um LCQ Duo M.S e a coluna, os dissolventes, o gradiente e o tempo de passagem foram iguais ao do processo 2.

Exemplo A

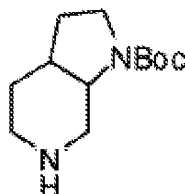
Ensaio enzimático de CHK1

Diluíram-se os compostos em dimetil-sulfóxido ("DMSO"), numa série de 3 diluições e depois adicionou-se à mistura reacional, para se obter uma concentração final de DMSO de 1 %. Analisaram-se os compostos num ensaio enzimático utilizando um domínio de cinase CHK1 humana, de 1 a 273 aminoácidos, com 10 resíduos adicionais de histidina no terminal carboxi, purificados em baculovírus. O substrato foi o péptido fluorescente Omnia S/T11 da Invitrogen. O ensaio continha HEPES 25 mM, a pH 7,4, MgCl_2 10 mM, DTT 1 mM, Triton-X100 a 0,01 %, enzima de CHK1 a 0,5 nM, substrato de péptido de S/T11 2 μM , ATP 60 M, composto do ensaio, DMSO a 1 %, num volume reacional de 25 μL . O ensaio foi realizado à temperatura ambiente, em placas brancas de polipropileno com

384 poços (disponível na Nunc, Inc. of Naperville, IL) recolhendo-se os dados de 50 em 50 segundos, durante 45 minutos, num leitor de placas Envision (PerkinElmer, Inc. of Waltham, MA), a uma excitação de 340 nM, a uma emissão de 495 nM. Os dados recolhidos de cada poço foram ajustados para uma linha reta e as taxas resultante foram utilizadas para calcular uma percentagem de controlo. Os valores de CI_{50} para cada composto do ensaio foram determinados a partir da percentagem de controlo vs. os gráficos de concentração do composto, utilizando um ajustamento de quatro parâmetros.

Os exemplos 1-184 que se seguem foram ensaiados no ensaio anterior e verificou-se que tinham uma CI_{50} inferior a 5 μ M. A maioria dos exemplos 1-184, que se segue, foi realizada no ensaio anterior e verificou-se que tinham uma CI_{50} inferior a 1 μ M.

Exemplo B



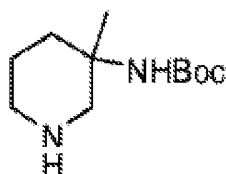
Octa-hidro-1H-pirrol[2,3-c]piridino-1-carboxilato de terc-butilo

Etapa A: Colocou-se 1H-pirrol[2,3-c]piridina (2,50 g, 21,2 mmole) e trietilamina (3,24 mL, 23,3 mmole), em DCM (25 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se trietilamina (3,24 mL, 23,3 mmole) e agitou-se a mistura reacional, durante 30 minutos. Verteu-se a mistura reacional em água e extraiu-se com DCM. Secou-se a fração orgânica, filtrou-se e concentrou-se, para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia em coluna (DCM:MeOH a

500:3), para se obter 1H-pirrol[2,3-c]piridino-1-carboxilato de terc-butilo (4,4 g, rendimento de 95 %).

Etapa B: colocou-se 1H-pirrol[2,3-c]piridino-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 4,58 mmole) e PtO_2 (0,208 g, 0,916 mmole), em EtOH:AcOH a 1:1 (10 mL) e hidrogenou-se, a 50 PSI de H_2 , durante 8 horas (agitador de Parr). Depois concentrou-se a mistura reacional e dissolveu-se o óleo impuro em DCM e verteu-se em NaCO_3 saturado e extraiu-se com DCM. Secaram-se as frações orgânicas combinadas, filtraram-se e concentraram-se, para se obter octa-hidro-1H-pirrol[2,3-c]piridino-1-carboxilato de terc-butilo (0,99 g, rendimento de 95 %), sob a forma de um óleo.

Exemplo C



3-Metilpiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo

Etapa A: A piperidino-3-carboxilato de etilo (5,0 g, 30,2 mmole) e K_2CO_3 (4,2 g, 30,2 mmole), em THF-água a 1:1 (100 mL), adicionou-se carbonocloridrato de benzilo (4,5 mL, 31,7 mmole), a 0 °C. Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 2 horas e depois adicionou-se éter (50 mL). Separou-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia em gel de sílica (hexano:acetato de etilo a 5:1), para se obter piperidino-1,3-dicarboxilato de 1-benzil-3-etilo (7,60 g, rendimento de 86 %), sob a forma de um óleo.

Etapa B: A piperidino-1,3-dicarboxilato de 1-benzil-3-etilo (3,0 g, 10,3 mmole), em THF (20 mL), adicionou-se bis(trimetilsilil)amida de lítio (12,9 mL, 12,9 mmole), em THF, a -78°C e agitou-se a mistura reacional, a esta temperatura, durante 20 minutos. Adicionou-se MeI (0,867 mL, 13,9 mmole) e deixou-se a mistura reacional aquecer para a temperatura ambiente. Passadas 2 horas, à temperatura ambiente, verteu-se a mistura em cloreto de amônio saturado (20 mL) e extraiu-se com éter, lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia em gel de sílica (hexano:acetato de etilo a 5:1), para se obter 3-metilpiperidino-1,3-dicarboxilato de 1-benzil-3-etilo (3,1 g, rendimento de 98 %), sob a forma de um óleo.

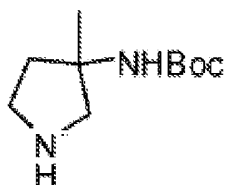
Etapa C: a 3-metilpiperidino-1,3-dicarboxilato de 1-benzil-3-etilo (3,0 g, 10,0 mmole) em etanol (15 mL), adicionou-se LiOH (15,0 mL, 30,1 mmole) e agitou-se a mistura reacional, a 86°C , durante 1 hora. Eliminou-se o etanol e adicionou-se éter (30 mL). Separou-se a camada aquosa e acidificou-se com hidrogenossulfato de potássio saturado até a um pH de cerca de 3 até cerca de 4, extraiu-se com acetato de etilo (50 mL) e lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, isolou-se o ácido 1-(benziloxicarbonil)-3-metilpiperidino-3-carboxílico (2,6 g, rendimento de 92 %), sob a forma de um óleo.

Etapa D: adicionou-se DPPA (2,4 mL, 11,1 mmole) a ácido 1-(benziloxicarbonil)-3-metilpiperidino-3-carboxílico (2,5 g, 9,2 mmole) e TEA (1,5 mL, 11,1 mmole) em t-BuOH (17,7 mL, 184,6 mmole). Aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo, durante 6 horas e depois transferiu-se para um tubo selado e aqueceu-se a 126°C , durante 3 dias. Eliminou-se o dissolvente e depois adicionou-se éter (50 mL) e bicarbonato

de sódio saturado (30 mL). Separou-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura, secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia em gel de sílica (hexano:acetato de etilo a 5:1), para se obter 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpiperidino-1-carboxilato de benzilo (1,4 g, rendimento de 43 %), sob a forma de um sólido.

Etapa E: agitou-se, em atmosfera de H₂ (1 atm), durante 1 hora, 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpiperidino-1-carboxilato de benzilo (1,4 g, 4,0 mmole) e Pd/C a 10 % (0,21 g, 0,2 mmole), em MeOH (20 mL). Eliminou-se o catalisador por filtração e lavou-se com metanol. Concentrou-se o filtrado, para se obter 3-metilpiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,62 g, rendimento de 72 %), sob a forma de um sólido.

Exemplo D



3-Metilpirrolidin-3-il-carbamato de terc-butilo

Etapa A: a cloridrato de pirrolidino-3-carboxilato de metilo (4,00 g, 24,15 mmole) e K₂CO₃ (6,68 g, 48,3 mmole), em THF-água a 1:1 (100 mL), adicionou-se carbonocloridrato de benzilo (3,57 mL, 25,36 mmole), a 0 °C. Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Adicionou-se éter (50 mL). Separou-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia (hexano:acetato de etilo a 3:1), para se obter

pirrolidino-1,3-dicarboxilato de 1-benzil-3-metilo (3,45 g, rendimento de 54 %), sob a forma de um óleo.

Etapa B: a pirrolidino-1,3-dicarboxilato de 1-benzil-3-metilo (3,45 g, 13,1 mmole), em THF (20 mL) adicionou-se bis-(trimetilsilil)amida de lítio (16,4 mL, 16,4 mmole), em THF, a -78 °C e agitou-se a mistura reacional, a esta temperatura, durante 20 minutos. Adicionou-se MeI (1,10 mL, 17,7 mmole) e deixou-se a mistura reacional aquecer para a temperatura ambiente. Passadas 2 horas, à temperatura ambiente, verteu-se a mistura em cloreto de amónio saturado (20 mL) e extraiu-se com éter, lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia (hexano:acetato de etilo a 4:1), para se obter 3-metilpirrolidino-1,3-dicarboxilato de 1-benzil-3-metilo (2,72 g, rendimento de 75 %), sob a forma de um óleo.

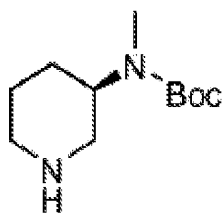
Etapa C: a uma solução 3 M de LiOH (14,7 mL, 29,4 mmole), adicionou-se 3-metilpirrolidino-1,3-dicarboxilato de 1-benzil-3-metilo (2,72 g, 9,81 mmole), em etanol (15 mL) e agitou-se a mistura reacional, a 78 °C (banho), durante 1 hora. Eliminou-se o etanol e adicionou-se éter (30 mL). Separou-se a camada aquosa e acidificou-se com hidrogenossulfato de potássio saturado, até a um pH de cerca de 3 até cerca de 4, extraiu-se com acetato de etilo (50 mL), lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, isolou-se o ácido 1-(benziloxi-carbonil)-3-metilpirrolidino-3-carboxílico (2,56 g, rendimento de 99 %), sob a forma de um óleo.

Etapa D: adicionou-se DPPA (2,52 mL, 11,67 mmole) a ácido 1-(benziloxi-carbonil)-3-metilpirrolidino-3-carboxílico (2,56 g, 9,72 mmole) e TEA (1,63 mL, 11,7 mmole), em t-BuOH

(27,9 mL, 291,7 mmole). Aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo, durante 1 hora e depois transferiu-se para um tubo selado e aqueceu-se a 100 °C (banho), durante 24 horas. Eliminou-se o dissolvente e adicionou-se éter (50 mL) e bicarbonato de sódio saturado (30 mL). Separou-se a camada orgânica, lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia (hexano:acetato de etilo a 5:1), para se obter 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpirrolidino-1-carboxilato de benzilo (2,0 g, rendimento de 61 %), sob a forma de um óleo.

Etapa E: agitou-se, em atmosfera de H₂, durante 1 hora, 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpirrolidino-1-carboxilato de benzilo (2,00 g, 5,98 mmole) e Pd/C a 10 % (0,32 g, 0,30 mmole), em MeOH (20 mL). Eliminou-se o catalisador por filtração e lavou-se com metanol. Concentrou-se o filtrado, para se obter 3-metilpirrolidin-3-il-carbamato de terc-butilo (1,15 g, 96 %), sob a forma de um sólido.

Exemplo E



Metil(piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo

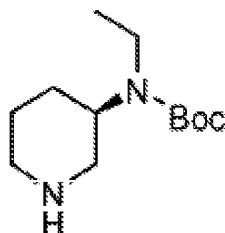
Etapa A: tratou-se, gota a gota, uma solução de piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (10,00 g, 49,93 mmole) e trietilamina (20,88 mL, 149,8 mmole), em CH₂Cl₂ (100 mL), a 0 °C (banho de gelo), com carbonocloridrato de benzilo (10,54 mL, 74,90 mmole) e agitou-se, a 0 °C. Passadas 2 horas, diluiu-se a mistura com CH₂Cl₂

(50 mL) e lavou-se, sucessivamente, com HCl a 10 % arrefecido com gelo (2 x 30 mL), água (1 x 30 mL), NaHCO₃ saturado (1 x 30 mL) e salmoura (1 x 30 mL). Secou-se a fase orgânica (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida em gel de sílica (Biotage Flash 60), eluindo-se com EtOAc/hexano a 20 % (3 L). Juntaram-se as frações contendo o produto, concentraram-se *in vacuo* e secaram-se em vácuo forte, durante 18 horas, para se obter 3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidino-1-carboxilato de (R)-benzilo, sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 335 (M+H)⁺.

Etapa B: adicionou-se, gota a gota, uma solução de 3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidino-1-carboxilato de (R)-benzilo (5,00 g, 14,95 mmole), em DMF anidro (50 mL), a uma suspensão de hidreto de sódio a 60 %, em óleo mineral (0,7176 g, 17,94 mmole), em DMF anidro (10 mL). Agitou-se a mistura, a 0 °C, durante 1 hora e deixou-se em agitação, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Depois, arrefeceu-se a mistura para 0 °C e tratou-se, gota a gota, com iodometano (1,024 mL, 16,45 mmole). Agitou-se a mistura reacional, a 0 °C, durante 1 hora e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente, durante 18 horas. Adicionou-se água (40 mL) e extraiu-se a mistura com EtOAc (3 x 50 mL). Combinaram-se as camadas orgânicas, lavaram-se com água (3 x 20 mL), secaram-se (MgSO₄), filtraram-se e concentraram-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida em gel de sílica (Biotage Flash 40M+), eluindo-se com EtOAc/hexano a 20 % (1,25 L), para se obter 3-(terc-butoxicarbonil-(metil)-amino)-piperidino-1-carboxilato de (R)-benzilo (4,10 g, rendimento de 79 %), sob a forma de um óleo. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 349 (M+H)⁺.

Etapa C: adicionou-se, lentamente, uma solução de 3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)piperidino-1-carboxilato de (R)-benzilo (4,00 g, 11,5 mmole), em metanol (10 mL), a uma suspensão de Pd em carvão ativado a 5 % (2,44 g, 1,15 mmole), em EtOH (20 mL). Retirou-se a mistura reacional e encheu-se novamente com N₂ (3 ciclos). Depois, esvaziou-se o recipiente da reação e encheu-se novamente com H₂ (3 ciclos) utilizando um balão de H₂. Agitou-se a mistura, em atmosfera de H₂, durante 1 hora e filtrou-se através de uma almofada de celite, lavou-se com mais MeOH/EtOAc a 10 % (3 x 20 mL). Concentrou-se o filtrado recolhido *in vacuo*, para se obter metil(piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (2,01 g, rendimento de 82 %), sob a forma de um óleo. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 215 (M+H)⁺.

Exemplo F



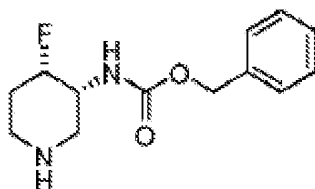
Etil(piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo

Etapa A: adicionou-se, gota a gota, uma solução de 3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidino-1-carboxilato de (R)-benzilo (5,00 g, 14,95 mmole, exemplo E), em DMF anidro (50 mL), a uma suspensão de hidreto de sódio a 60 %, em óleo mineral (0,7176 g, 17,94 mmole), em DMF anidro (10 mL). Agitou-se a mistura, a 0 °C, durante 1 hora e deixou-se em agitação, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Depois, arrefeceu-se a mistura para 0 °C e tratou-se, gota a gota, com iodoetano (1,315 mL, 16,45 mmole). Agitou-se a mistura reacional, a 0 °C, durante 2 horas e deixou-se aquecer para a

temperatura ambiente, durante 18 horas. Adicionou-se água (50 mL) e extraiu-se a mistura com EtOAc (3 x 70 mL). Combinaram-se as camadas orgânicas, lavaram-se com água (3 x 20 mL), secaram-se (MgSO₄), filtraram-se e concentraram-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida em gel de sílica (Biotage Flash 40M+), eluindo-se com EtOAc/hexano a 20 %, para se obter 3-(terc-butoxicarbonil(etil)amino)piperidino-1-carboxilato de (R)-benzilo (5,01 g, rendimento de 92 %), sob a forma de um óleo. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 363 (M+H)⁺.

Etapa B: adicionou-se uma solução de 3-(terc-butoxicarbonil(etil)amino)piperidino-1-carboxilato de (R)-benzilo (5,00 g, 13,8 mmole), numa mistura de EtOH:MeOH (1:1, 50 mL), a uma suspensão de paládio em carvão ativado a 10 % (1,47 g, 1,38 mmole) em EtOH (20 mL), em atmosfera de N₂. Desgaseificou-se a mistura em atmosfera de N₂ (3 ciclos) e encheu-se novamente com H₂ (3 ciclos), utilizando um balão de H₂. Depois, agitou-se a mistura em atmosfera de H₂, durante 4 horas. Depois filtrou-se a mistura reacional através de uma almofada de celite e lavou-se com MeOH/EtOAc a 5 % (3 x 30 mL). Concentrou-se o filtrado recolhido *in vacuo*, para se obter etil(piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo impuro. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 229 (M+H)⁺.

Exemplo G



Cis-4-fluoropiperidin-3-il-carbamato de benzilo

Etapa A: adicionou-se uma solução de m-CPBA (7,53 g, 32,7 mmole), em DCM (10 mL) a uma solução de 5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, 27,3 mmole), em DCM (20 mL), a 0 °C. Agitou-se a mistura reacional, a 0 °C, durante 15 minutos e depois, à temperatura ambiente, durante 3 horas. Adicionou-se uma solução saturada de sulfito de sódio (20 mL) e uma solução saturada de bicarbonato de sódio (30 mL). A camada orgânica separou-se, lavou-se com salmoura, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*, para se obter 7-oxa-3-azabicciclo-[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (5,36 g, 99 %), sob a forma de um óleo.

Etapa B: agitou-se, a 80 °C (banho), durante 18 horas, uma mistura de 7-oxa-3-azabicciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (5,46 g, 27,4 mmole) e tri-hidrofluoreto de trietilamina (4,42 g, 27,4 mmole), em DCE (4 mL). Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente, adicionou-se bicarbonato de sódio saturado (20 mL) e DCM (30 mL). A fase orgânica separou-se, lavou-se com salmoura, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida em gel de sílica (hexano:acetato de etilo a 1:1), para se obter 4-fluoro-3-hidroxipiperidino-1-carboxilato de trans-terc-butilo (3,5 g, 58 %), sob a forma de um sólido.

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 18 horas, uma mistura de 4-fluoro-3-hidroxipiperidino-1-carboxilato de trans-terc-butilo (3,10 g, 14,1 mmole) e cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonilo (5,39 g, 28,3 mmole), em piridina (20 mL). Eliminou-se a piperidina *in vacuo* e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (30 mL), lavou-se

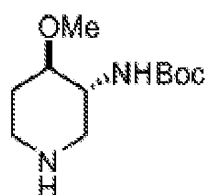
com salmoura, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida em gel de sílica (hexano:acetato de etilo a 2:1), para se obter 4-fluoro-3-(tosiloxi)piperidino-1-carboxilato de trans-terc-butilo (3,95 g, 75 %), sob a forma de um sólido.

Etapa D: agitou-se, a 128 °C (banho), durante 18 horas, uma mistura de 4-fluoro-3-(tosiloxi)piperidino-1-carboxilato de trans-terc-butilo (3,95 g, 10,6 mmole) e NaN_3 (1,72 g, 26,4 mmole), em DMF (30 mL). Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente, adicionou-se éter (100 mL). Lavou-se a mistura com salmoura (2 x 50 mL), secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida em gel de sílica (hexano:acetato de etilo a 4:1), para se obter 3-azido-4-fluoropiperidino-1-carboxilato de cis-terc-butilo (1,40 g, 54 %).

Etapa E: carregou-se uma mistura de 3-azido-4-fluoropiperidino-1-carboxilato de cis-terc-butilo (1,40 g, 5,73 mmole) e Pd/C a 10 % (0,61 g, 0,57 mmole), em MeOH (20 mL), com uma atmosfera de H_2 e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o catalisador por filtração e lavou-se com metanol. Concentrou-se o filtrado *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo obtido em piridina (10 mL) e adicionou-se carbonocloridrato de benzilo (1,61 mL, 11,46 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Eliminou-se a piridina *in vacuo* e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (30 mL), lavou-se com salmoura, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida em gel de sílica (hexano:acetato de etilo a 3:1), para se obter 3-(benziloxicarbonilamino)-4-fluoropiperidino-1-carboxilato de cis-terc-butilo (0,44 g, 22 %), sob a forma de um sólido.

Etapa F: adicionou-se HCl 4 N, em dioxano (3,29 mL, 13,2 mmole) a uma solução de 3-(benziloxycarbonilamino)-4-fluoropiperidino-1-carboxilato de cis-terc-butilo (0,58 g, 1,65 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Dissolveu-se o sólido resultante em água (5 mL) e extraiu-se com éter (10 mL). Alcalinizou-se a camada aquosa resultante com carbonato de potássio a 30 % até a um pH de cerca de 10 e extraiu-se com DCM (2 x 30 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas (sulfato de sódio) e concentraram-se *in vacuo*, para se obter cis-4-fluoropiperidin-3-il-carbamato de benzilo (0,39 g, 94 %), sob a forma de um sólido.

Exemplo H



Trans-4-metoxipiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo

Etapa A: adicionou-se, em porções, ácido 3-cloro-benzoperoxoico (51,1 g, 228 mmole) a uma solução de 5,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato (33,0 g, 152 mmole), em DCM (200 mL), a 0 °C. Passados 10 minutos, a 0 °C, deixou-se a mistura reacional aquecer para a temperatura ambiente e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 4 horas. Diluiu-se a mistura reacional com éter (800 mL), lavou-se com uma solução 1 N de NaOH (2 x 200 mL), uma solução saturada de N₂SO₃ (2 x 100 mL) e salmoura (100 mL), secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*, para se obter 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de benzilo (35,0 g, 99 %), sob a forma de um óleo.

Etapa B: Agitou-se, a 65 °C (banho), durante 20 horas, uma mistura de 7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de benzilo (19,0 g, 81,5 mmole), NaN₃ (10,6 g, 163 mmole) e NH₄Cl (4,36 g, 81,5 mmole), em MeOH (200 mL) e água (40 mL). Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e eliminou-se o metanol *in vacuo*. Extraiu-se a mistura resultante com éter (2 x 300 mL). Lavaram-se as camadas de éter combinadas com salmoura, secaram-se (sulfato de sódio) e concentraram-se *in vacuo*, para se obter uma mistura de 4-azido-3-hidroxipiperidino-1-carboxilato de trans-benzilo e 3-azido-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de trans-benzilo (22,0 g, 98 %).

Etapa C: adicionou-se, gota a gota, cloreto de 4-metil-benzeno-1-sulfonilo (31,9 g, 167 mmole), a uma mistura de 4-azido-3-hidroxipiperidino-1-carboxilato de trans-benzilo, 3-azido-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de trans-benzilo (22,0 g, 79,6 mmole) e piridina (17 mL), em DCM (60 mL), a 0 °C. Passados 5 minutos, a 0 °C, deixou-se a mistura reacional aquecer para a temperatura ambiente e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 3 dias. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo* e dissolveu-se o resíduo obtido em acetato de etilo (300 mL). Lavou-se a mistura com salmoura, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida em gel de sílica (hexano:acetato de etilo a 3:1), para se obter uma mistura de 4-azido-3-(tosiloxi)piperidino-1-carboxilato de trans-benzilo e 3-azido-4-(tosiloxi)piperidino-1-carboxilato de trans-benzilo (37 g, 100 %).

Etapa D: adicionou-se, em porções, NaBH₄ (3,41 g, 90,3 mmole) a uma solução de CuSO₄·5H₂O (10,73 g, 42,98 mmole), em metanol (200 mL), a 0 °C. Passados 5 minutos, adicionou-se, a 0 °C, uma solução de 4-azido-3-(tosiloxi)-

piperidino-1-carboxilato de trans-benzilo e 3-azido-4-(tosiloxi)piperidino-1-carboxilato de trans-benzilo (37 g, 85,95 mmole; produto misto da última etapa), em metanol (100 mL). Após a adição, adicionou-se mais NaBH₄ (10,2 g, 270,6 mmole), em quatro porções, durante 1 hora. Passadas uma hora, a 0 °C, filtrou-se a mistura reacional através de uma almofada de celite e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo obtido em DCM (800 mL), lavou-se com água (200 mL), uma solução saturada de NH₄Cl (200 mL) e salmoura (200 mL), secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo obtido em DCM (200 mL) e TEA (24,0 mL, 171,9 mmole) e adicionou-se, a 0 °C, fosforocloridrato de dietilo (12,4 mL, 85,95 mmole). Aqueceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Adicionou-se água (50 mL). A camada orgânica separou-se, lavou-se com salmoura, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida em gel de sílica (acetato de etilo), para se obter 7-(dietoxifosforil)-3,7-diazabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de benzilo (17,5 g, 55 %), sob a forma de um óleo.

Etapa E: adicionou-se eterato de BF₃ (1,35 mL, 10,6 mmole) a uma solução de 7-(dietoxifosforil)-3,7-diazabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de benzilo (1,96 g, 5,32 mmole), em metanol (10 mL), a 0 °C e agitou-se, a 0 °C, durante 2 horas. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo*, adicionou-se acetato de etilo (30 mL) e bicarbonato de sódio saturado (20 mL). A camada orgânica separou-se, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*, para se obter 3-(dietoxifosforilamino)-4-metoxipiperidino-1-carboxilato de trans-benzilo (2,00 g, 94 %), sob a forma de um óleo.

Etapa F: carregou-se uma mistura de 3-(dietoxi-fosforilamino)-4-metoxipiperidino-1-carboxilato de trans-benzilo (2,00 g, 4,99 mmole) e Pd/C a 10 % (0,27 g, 0,25 mmole), em metanol (30 mL), com uma atmosfera de hidrogénio e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o catalisador por filtração e lavou-se com metanol (20 mL). Concentrou-se o filtrado *in vacuo*, para se obter trans-4-metoxipiperidin-3-il-fosforamidato de dietilo (1,30 g, 98 %), sob a forma de um óleo.

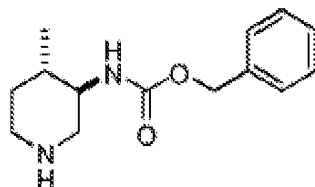
Etapa G: agitou-se, a 0 °C, durante 30 minutos, uma mistura de trans-4-metoxipiperidin-3-il-fosforamidato de dietilo (1,30 g, 4,88 mmole), benzaldeído (0,74 mL, 7,32 mmole) e ácido acético (0,56 mL, 9,76 mmole), em metanol (20 mL). Adicionou-se, a 0 °C, NaCNBH₃ (0,46 g, 7,32 mmole). Aqueceu-se a solução resultante para a temperatura ambiente e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo* e adicionou-se bicarbonato de sódio saturado (20 mL) e acetato de etilo (30 mL). A camada orgânica separou-se, lavou-se com salmoura, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*, para se obter trans-1-benzil-4-metoxipiperidin-3-il-fosforamidato de dietilo (1,70 g, 98 %), que se utilizou diretamente na etapa seguinte sem mais purificação.

Etapa H: adicionou-se HCl 6 N (5,56 mL, 33,4 mmole) a uma solução de trans-1-benzil-4-metoxipiperidin-3-il-fosforamidato de dietilo (1,7 g, 4,77 mmole), em dioxano (5 mL), à temperatura ambiente e agitou-se, a 66 °C (banho), durante 2 horas. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo* e dissolveu-se o resíduo obtido em THF (5 mL) e numa solução 6 N de NaOH (7 mL). Adicionou-se Boc₂O (2,08 g, 9,54 mmole) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Adicionou-se acetato de etilo (20 mL) e a

camada orgânica separou-se, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida em gel de sílica (hexano:acetato de etilo a 3:1), para se obter trans-1-benzil-4-metoxipiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (1,37 g, 90 %), sob a forma de um óleo.

Etapa I: carregou-se uma mistura de trans-1-benzil-4-metoxipiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (1,37 g, 4,28 mmole) e Pd/C a 10 % (0,46 g, 0,43 mmole), em MeOH (20 mL), com uma atmosfera de hidrogénio e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Eliminou-se o catalisador por filtração e lavou-se com metanol (20 mL). Concentrou-se o filtrado *in vacuo*, para se obter trans-4-metoxipiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,99 g, 100 %), sob a forma de um sólido.

Exemplo I



Trans-4-metilpiperidin-3-il-carbamato de benzilo

Etapa A: adicionou-se, lentamente, a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, uma suspensão de Cu(I)I (0,10 g, 0,54 mmole), em THF (20 mL), a brometo de metilmagnésio 1,40 M (15,5 mL, 21,7 mmole), em tolueno:THF a 3:1. Depois de se agitar a essa temperatura, durante 15 minutos, adicionou-se, a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, uma solução de 7-(dietoxifosforil)-3,7-diazabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de benzilo (2,00 g, 5,43 mmole, exemplo H, etapa D), em THF (10 mL). Deixou-se a mistura aquecer lentamente para $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 2 horas e agitou-se, a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 2 horas.

Adicionou-se água (20 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 30 mL), lavou-se com salmoura, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida em gel de sílica (acetato de etilo), para se obter 3-(dietoxifosforilamino)-4-metilpiperidino-1-carboxilato de trans-benzilo (1,00 g, 48 %), sob a forma de um óleo.

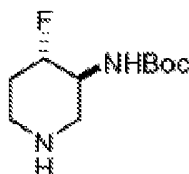
Etapa B: carregou-se uma mistura de 3-(dietoxifosforilamino)-4-metilpiperidino-1-carboxilato (0,95 g, 2,5 mmole) e Pd/C a 10 % (0,13 g, 0,12 mmole), em metanol (30 mL), com uma atmosfera de hidrogénio e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o catalisador por filtração e lavou-se com metanol (20 mL). Concentrou-se o filtrado *in vacuo*, para se obter trans-4-metilpiperidin-3-il-fosforamidato de dietilo (0,63 g, 100 %), sob a forma de um óleo.

Etapa C: agitou-se, a 0 °C, durante 30 minutos, uma mistura de trans-4-metilpiperidin-3-il-fosforamidato de dietilo (0,63 g, 2,52 mmole), benzaldeído (0,38 mL, 3,78 mmole) e ácido acético (0,29 mL, 5,03 mmole), em metanol (20 mL). Adicionou-se, a 0 °C, NaCNBH₃ (0,24 g, 3,78 mmole). Aqueceu-se a solução resultante para a temperatura ambiente e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo* e adicionou-se bicarbonato de sódio saturado (20 mL) e acetato de etilo (30 mL). A camada orgânica separou-se, lavou-se com salmoura, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*, para se obter trans-1-benzil-4-metilpiperidin-3-il-fosforamidato de dietilo (0,85 g, 99 %), que se utilizou diretamente na etapa seguinte sem mais purificação.

Etapa D: Adicionou-se HCl 6 N (4,1 mL, 25 mmole) a uma solução de trans-1-benzil-4-metilpiperidin-3-il-fosforamidato de dietilo (0,85 g, 2,5 mmole), em dioxano (5 mL), à temperatura ambiente, e agitou-se, a 66 °C (banho), durante 2 horas. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo* e dissolveu-se o resíduo obtido em THF (5 mL) e NaOH 6 N (7 mL). Adicionou-se Boc₂O (1,09 g, 5,0 mmole) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Adicionou-se acetato de etilo (20 mL) e a camada orgânica separou-se, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida em gel de sílica (hexano:acetato de etilo a 4:1), para se obter trans-1-benzil-4-metilpiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,64 g, 84 %), sob a forma de um sólido.

Etapa E: carregou-se uma mistura de trans-1-benzil-4-metilpiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,64 g, 2,1 mmole) e Pd/C a 10 % (0,22 g, 0,21 mmole), em metanol (10 mL), com uma atmosfera de hidrogénio e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Eliminou-se o catalisador por filtração e lavou-se com metanol (20 mL). Concentrou-se o filtrado *in vacuo*, para se obter trans-4-metilpiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,43 g, 95 %), sob a forma de um sólido.

Exemplo J



Trans-4-fluoropiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo

Etapa A: adicionou-se eterato de BF₃ (3,10 mL, 24,4 mmole) a uma solução de 7-(dietoxifosforil)-3,7-diazabi-

ciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de benzilo (3,00 g, 8,14 mmole; exemplo H, etapa D), em DCM (10 mL), a 0 °C. Aqueceu-se a solução resultante para a temperatura ambiente e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 3 dias. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo*, adicionou-se acetato de etilo (30 mL) e bicarbonato de sódio saturado (20 mL). A camada orgânica separou-se, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida em gel de sílica (acetato de etilo), para se obter 3-(dietoxifosforilamino)-4-fluoropiperidino-1-carboxilato de trans-benzilo (0,53 g, 17 %), sob a forma de um óleo.

Etapa B: carregou-se uma mistura de 3-(dietoxifosforilamino)-4-fluoropiperidino-1-carboxilato de trans-benzilo (0,54 g, 1,4 mmole) e Pd/C a 10 % (0,074 g, 0,070 mmole), em metanol (30 mL), com uma atmosfera de hidrogénio e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 6 horas. Eliminou-se o catalisador por filtração e lavou-se com metanol (20 mL). Concentrou-se o filtrado *in vacuo*, para se obter trans-4-fluoropiperidin-3-il-fosforamidato de dietilo (0,35 g, 99 %), sob a forma de um óleo.

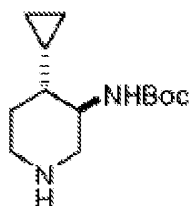
Etapa C: agitou-se, a 0 °C, durante 30 minutos, uma mistura de trans-4-fluoropiperidin-3-il-fosforamidato de dietilo (0,35 g, 1,38 mmole), benzaldeído (0,21 mL, 2,07 mmole) e ácido acético (0,16 mL, 2,75 mmole), em metanol (20 mL). Adicionou-se, a 0 °C, NaCNBH₃ (0,13 g, 2,07 mmole). Aqueceu-se a solução resultante para a temperatura ambiente e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo* e adicionou-se bicarbonato de sódio saturado (20 mL) e acetato de etilo (30 mL). A camada orgânica separou-se, lavou-se com salmoura, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*, para se obter trans-1-

benzil-4-fluoropiperidin-3-il-fosforamidato de dietilo (0,47 g, 99 %), que se utilizou diretamente na etapa seguinte sem mais purificação.

Etapa D: adicionou-se HCl 6 N (4,55 mL, 27,30 mmole) a uma solução de trans-1-benzil-4-fluoropiperidin-3-il-fosforamidato de dietilo (0,47 g, 1,37 mmole), em dioxano (5 mL) e agitou-se, a 66 °C (banho), durante 2 horas. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo* e dissolveu-se o resíduo obtido em THF (5 mL) e NaOH 6 N (7 mL). Adicionou-se Boc₂O (0,60 g, 2,73 mmole) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Adicionou-se acetato de etilo (20 mL) e a camada orgânica separou-se, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida em gel de sílica (hexano:acetato de etilo a 4:1), para se obter trans-1-benzil-4-fluoropiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,28 g, 67 %), sob a forma de um sólido.

Etapa E: carregou-se uma mistura de trans-1-benzil-4-fluoropiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,28 g, 0,91 mmole) e Pd/C a 10 % (0,097 g, 0,091 mmole), em MeOH (10 mL), com uma atmosfera de hidrogénio e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 4 horas. Eliminou-se o catalisador por filtração e lavou-se com metanol (20 mL). Concentrou-se o filtrado *in vacuo*, para se obter trans-4-fluoropiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,19 g, 96 %), sob a forma de um óleo.

Exemplo K



trans-4-ciclopropilpiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo

Etapa A: a uma suspensão de Cu(I)I (0,15 g, 0,77 mmole), em THF (20 mL), adicionou-se, lentamente, brometo de ciclopropilmagnésio 0,50 M (61,2 mL, 30,6 mmole), em THF, a -30 °C. Depois de se agitar a essa temperatura, durante 15 minutos, adicionou-se, a -30 °C, uma solução de 7-(dietoxi-fosforil)-3,7-diazabicciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de benzilo (2,82 g, 7,66 mmole; exemplo H, etapa D), em THF (10 mL) e depois deixou-se aquecer, lentamente, a mistura para a temperatura ambiente e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Adicionou-se água (50 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 40 mL), lavou-se com salmoura, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida em gel de sílica (acetato de etilo), para se obter 4-ciclopropil-3-(dietoxi-fosforilamino)piperidino-1-carboxilato de trans-benzilo (1,84 g, 59 %).

Etapa B: carregou-se uma mistura de 4-ciclopropil-3-(dietoxifosforilamino)piperidino-1-carboxilato de trans-benzilo (1,84 g, 4,48 mmole) e Pd/C a 10 % (0,48 g, 0,45 mmole), em metanol (30 mL), com uma atmosfera de hidrogénio e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o catalisador por filtração e lavou-se com metanol (20 mL). Concentrou-se o filtrado *in vacuo*, para se obter trans-4-ciclopropilpiperidin-3-il-fosforamidato de dietilo (1,24 g, 100 %), sob a forma de um óleo.

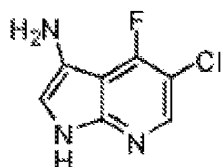
Etapa C: agitou-se, a 0 °C, durante 30 minutos, uma mistura de trans-4-ciclopropilpiperidin-3-il-fosforamidato de dietilo (1,24 g, 4,49 mmole), benzaldeído (0,68 mL, 6,73 mmole) e ácido acético (0,51 mL, 8,98 mmole), em metanol (20 mL). Adicionou-se, a 0 °C, NaCNBH₃ (0,42 g, 6,73 mmole).

Aqueceu-se a solução resultante para a temperatura ambiente e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo* e adicionou-se bicarbonato de sódio saturado (20 mL) e acetato de etilo (30 mL). A camada orgânica separou-se, lavou-se com salmoura, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*, para se obter trans-1-benzil-4-ciclopropilpiperidin-3-il-fosforamidato de dietilo (1,64 g, 100 %), que se utilizou diretamente na etapa seguinte sem mais purificação.

Etapa D: adicionou-se HCl 6 N (7,46 mL, 44,76 mmole) a uma solução de trans-1-benzil-4-ciclopropilpiperidin-3-il-fosforamidato de dietilo (1,64 g, 4,48 mmole), em dioxano (5 mL) e agitou-se, a 66 °C (banho), durante 2 horas. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo* e dissolveu-se o resíduo obtido em THF (5 mL) e NaOH 6 N (7 mL). Adicionou-se Boc₂O (1,95 g, 8,95 mmole) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Adicionou-se acetato de etilo (20 mL) e a camada orgânica separou-se, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida em gel de sílica (hexano:acetato de etilo a 3:1), para se obter trans-1-benzil-4-ciclopropilpiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (1,20 g, 81 %), sob a forma de um sólido.

Etapa E: carregou-se uma mistura de trans-1-benzil-4-ciclopropilpiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (1,20 g, 3,63 mmole) e Pd/C a 10 % (0,39 g, 0,36 mmole), em metanol (20 mL), com uma atmosfera de hidrogénio e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Eliminou-se o catalisador por filtração e lavou-se com metanol (20 mL). Concentrou-se o filtrado *in vacuo*, para se obter trans-4-ciclopropilpiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,87 g, 100 %), sob a forma de um sólido.

Exemplo L



5-Cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina

Colocou-se 4-fluoro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (3,0 g, 10,258 mmole), em THF (15 mL), a -78 °C. Depois, adicionou-se, gota a gota, s-BuLi (16,12 mL, 22,57 mmole) e agitou-se, durante 30 minutos. Depois, adicionou-se, rapidamente, hexacloroetano (6,07 g, 25,6 mmole), em THF (10 mL) e agitou-se a mistura reacional, durante mais 30 minutos. Parou-se a reação com uma solução aquosa, saturada de NH₄Cl e extraiu-se com hexanos. Secaram-se as frações orgânicas combinadas, filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que foi purificado por cromatografia em coluna (hexanos), para se obter 5-cloro-4-fluoro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (2,1 g, rendimento de 62 %).

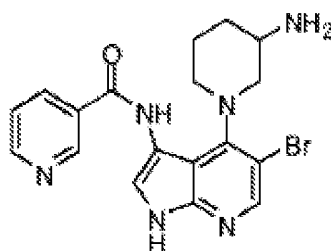
Colocou-se 5-cloro-4-fluoro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (3,0 g, 9,18 mmole), em THF (15 mL), a 0 °C. Adicionou-se, gota a gota, TBAF (10,094 mL, 10,094 mmole) e agitou-se, durante 30 minutos. Depois, parou-se a reação com uma solução aquosa, saturada de NaHCO₃ e extraiu-se com DCM. Secaram-se as frações orgânicas combinadas, filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que foi purificado por cromatografia em coluna (DCM:MeOH a 500:6), para se obter 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,4 g, rendimento de 89 %).

Adicionou-se, lentamente, 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,2 g, 7,0 mmole) a ácido nítrico fumegante

(10 mL), a 0 °C. Depois da adição estar completa, agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos e depois parou-se com gelo. Adicionou-se água até se formar um precipitado, que filtrou-se, lavou-se com água e secou-se, para se obter o produto 5-cloro-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,3 g, rendimento de 86 %).

Colocou-se 5-cloro-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,20 g, 5,57 mmole), em HCl 6 M (30 mL). Depois, adicionou-se SnCl₂ (5,28 g, 27,8 mmole) e agitou-se a mistura reacional, durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Verteu-se a mistura reacional numa mistura de NaOH 1 M e gelo. Fez-se subir o pH da suspensão resultante para 8 e depois extraiu-se com DCM:i-PrOH a 3:1. Secaram-se as frações orgânicas combinadas, filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que se triturou com hexanos:DCM a 10:1, para se obter o produto 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,8 g, rendimento de 77 %).

Exemplo 1



N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: adicionou-se, gota a gota, durante 1 hora, uma solução de ácido 3-clorobenzoperoxoico (121 g, 698 mmole), em acetato de etilo ("EtOAc"; 500 mL) a 1H-pirrol[2,3-b]piridina (75,0 g, 635 mmole), em EtOAc (1,5 L), a 0 °C. Agitou-se a mistura reacional, durante 4 horas, à temperatura ambiente.

Filtrou-se a suspensão resultante e secou-se em vácuo forte, para se obter N-óxido de 1H-pirrol[2,3-b]piridina, sal do ácido 3-clorobenzoico (135 g, rendimento de 73 %), sob a forma de um sólido. Dissolveu-se este material em água (500 mL) e adicionou-se carbonato de potássio aquoso a 30 % para levar o pH até cerca de 9 a 10. Agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora e depois arrefeceu-se para cerca de 0-5 °C. Filtrou-se o precipitado formado e lavou-se com água e depois secou-se em vácuo forte, para se obter N-óxido de 1H-pirrol[2,3-b]piridina (42 g, rendimento de 67 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: adicionou-se brometo de tetrametilamônio (72 g, 470 mmole) a N-óxido de 1H-pirrol[2,3-b]piridina (42 g, 313 mmole), em DMF (500 mL), a 0 °C, a que se seguiu a adição de anidrido metano-sulfônico (109 g, 626 mmole). Aqueceu-se a suspensão para a temperatura ambiente e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Adicionou-se água (200 mL) e neutralizou-se a solução com a adição de NaOH a 50 %. Depois, diluiu-se a solução resultante com água (500 mL) e arrefeceu-se para 0 °C. Recolheu-se o precipitado formado, lavou-se com água e diluiu-se em CH₂Cl₂/MeOH (500 mL, 3:1 v/v). Secou-se esta solução (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (33 g, rendimento de 53 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,05 (s largo, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 196,9, 198,9 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,59 minutos (processo 1).

Etapa C: adicionou-se, lentamente, hidreto de sódio (8,37 g, 209 mmole; dispersão em óleo a 60 %) a 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (33,0 g, 167 mmole), em THF (500 mL), a 0 °C. Agitou-se a mistura reacional, durante 15 minutos.

Depois, adicionou-se, numa só porção, clorotri-isopropilsilano (38,7 g, 201 mmole). Aqueceu-se a suspensão para a temperatura ambiente e agitou-se durante, 30 minutos. Depois, arrefeceu-se a suspensão para cerca de 0-5 °C e parou-se com uma solução aquosa, saturada de NH₄Cl (cerca de 200 mL). Extraíu-se a fase aquosa com hexanos (3 x 300 mL) e secaram-se as fases orgânicas combinadas (MgSO₄) e concentraram-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em gel de sílica, eluindo-se com hexanos, para se obter 4-bromo-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (50 g, rendimento de 84 %), sob a forma de um óleo, que solidificou após repouso. RMN do ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,22 (d, Hz, 2H), 6,59 (d, 1H), 1,88-1,80 (m, 3H), 1,11 (d, 18 H).

Etapa D: tratou-se, gota a gota, 4-bromo-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (50 g, 141,5 mmole), em THF (2 L), a -78 °C, com terc-butil-lítio (166,5 mL, 283,0 mmole, 1,7 M em pentano). Depois, agitou-se a mistura reacional, durante 15 minutos. Depois, adicionou-se, gota a gota, N-fluoro-N-(fenilsulfonil)benzeno-sulfonamida (49,08 g, 155,6 mmole), em THF (200 mL) e agitou-se a mistura, a -78 °C. Passadas 2 horas, parou-se a reação, a -78 °C, com uma solução aquosa, saturada de NH₄Cl (200 mL). Extraíu-se a fase aquosa com hexanos. Secaram-se as fases combinadas de hexano (MgSO₄) e passaram-se através de um rolhão de gel de sílica, eluindo-se com hexanos. Concentraram-se as frações combinadas de hexanos *in vacuo*, para se obter 4-fluoro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (36,1 g, rendimento de 87 %), sob a forma de um óleo. RMN do ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 1,86-1,81 (m, 3H), 1,13 (d, 18H).

Etapa E: tratou-se, gota a gota, 4-fluoro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (28,0 g, 95,7 mmole), em THF (600 mL), a -78 °C, com sec-butil-lítio (150 mL, 211 mmole; 1,4 M em ciclo-hexano). Agitou-se a mistura reacional, a -78 °C, durante 30 minutos. Depois, adicionou-se, gota a gota, perbromometano (79,4 g, 239 mmole), em THF (100 mL). Agitou-se a mistura reacional, a -78 °C, durante 1 hora e depois parou-se com uma solução aquosa, saturada de NH₄Cl. Extraíu-se a fase aquosa com hexanos. Secaram-se as fases orgânicas combinadas (MgSO₄) e concentraram-se *in vacuo*. Purificou-se o óleo obtido por cromatografia rápida em gel de sílica, eluindo-se com hexanos, para se obter 5-bromo-4-fluoro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (30 g, rendimento de 84 %), sob a forma de um óleo, que solidificou após repouso. RMN do ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 1,86-1,78 (m, 3H), 1,11 (d, 18H).

Etapa F: adicionou-se TBAF·3H₂O (80,8 mL, 80,8 mmole; solução 1,0 M em THF) a 5-bromo-4-fluoro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (30,0 g, 80,8 mmole), em THF (200 mL), à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reacional, durante 20 minutos e depois adicionou-se água (200 mL) e éter (500 mL). Extraíu-se a fase aquosa com éter. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se (MgSO₄) e concentraram-se *in vacuo*. O sólido cristalizou em EtOAc, para se obter 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (12,5 g, rendimento de 72 %). RMN do ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,06 (s largo, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 214,9, 216,9 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,75 minutos (processo 1).

Etapa G: adicionou-se 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (10 g, 47 mmole) a ácido nítrico fumegante

(50 mL), a 0 °C e agitou-se a mistura reacional, a 0 °C, durante 30 minutos. Adicionou-se gelo (300 mL) e deixou-se a mistura reacional aquecer para a temperatura ambiente. Filtrou-se a suspensão resultante e secou-se em vácuo forte, para se obter 5-bromo-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (9,2 g, rendimento de 76 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 13,63 (s largo, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,56 (d, 1H).

Etapa H: adicionou-se, lentamente, cloreto de estanho (II) (10 g, 54 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (9,0 g, 35 mmole), em HCl 6 N (200 mL) a uma temperatura de cerca de 0 °C até cerca de 5 °C e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 2 horas. O pH da reação subiu para 7 por adição de NaOH 6 N. Depois, extraiu-se a camada aquosa com $\text{CHCl}_3/\text{i-PrOH}$ (3:1). Secaram-se as fases orgânicas combinadas (MgSO_4) e concentraram-se *in vacuo*, para se obter 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (5,1 g, rendimento de 64 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,18 (s largo, 1H), 8,13 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 4,21 (s, 2H); CLEM (IQPA⁺) m/z 229,9, 231,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, tempo de retenção = 2,11 minutos (processo 1).

Etapa I: tratou-se uma solução de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (3,0 g, 13 mmole), em CH_2Cl_2 (200 mL), com ácido nicotínico (3,2 g, 26 mmole), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (6,6 g, 26 mmole) e trietilamina (6,6 g, 65 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se LiOH aquoso 3 M (4 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora e depois adicionou-se uma solução aquosa, saturada de Na_2CO_3 (200 mL). Extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (1 x 200 mL) e filtrou-se a fase aquosa. Secou-se o

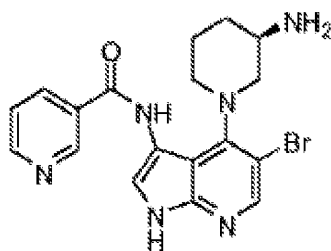
bolo filtrado, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol-[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (3,5 g, rendimento de 80 %). RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9,09 (d, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 336,9 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 2,19 minutos (processo 1).

Etapa J: tratou-se uma solução de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (120 mg, 0,358 mmole), em n-BuOH (5 mL) com piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (359 mg, 1,79 mmole) e agitou-se, a 160 °C, durante 20 horas, num tubo selado. Concentrou-se a mistura *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$ a 20-80 %; 20 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (60 mg, rendimento de 32 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,10 (s largo, 1H), 9,27 (m, 1H), 9,19 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,33-8,29 (m, 2H), 8,18 (s largo, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 4,54-4,78 (m, 1H), 3,84-3,69 (m, 1H), 3,64-3,41 (m, 3H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,92-1,50 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 515,1, 517,1 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 2,83 minutos (processo 1).

Etapa K: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, uma solução de 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,097 mmole), em TFA (5 mL) e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo numa quantidade mínima de metanol e adicionou-se a uma solução etérea de HCl 2 N. Filtrou-se o precipitado formado e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (22 mg, rendimento de 52 %). RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,06 (s,

1H), 10,47 (s largo, 1H), 9,38 (d, 1H), 8,96 (dd, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (s largo, 2H), 7,92 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 1H), 3,23-3,06 (m, 3H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,48-1,24 (m, 2H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 415, 417,0 (M+H)⁺, tempo de retenção = 1,78 minutos (processo 1).

Exemplo 1A



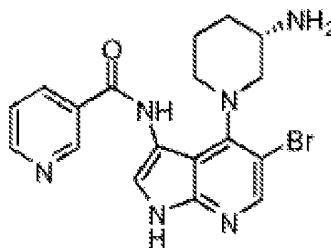
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: preparou-se 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo sólido (52 mg, rendimento de 34 %), tal como descrito no exemplo 1, etapa J, utilizando N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,298 mmole, exemplo 1, etapa I) e substituindo piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (179 mg, 0,895 mmole) por piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo.

Etapa B: preparou-se cloridrato de (R)-N-(4-(3-amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-nicotinamida sólido (12 mg, rendimento de 33 %), tal como descrito no exemplo 1, etapa K, substituindo 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo por 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,06 (d, 1H),

10,47 (s largo, 1H), 9,39 (d, 1H), 8,96 (dd, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (s largo, 3H), 7,92 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,50-1,27 (m, 2H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 415, 417,0 (M+H)⁺, tempo de retenção = 1,78 minutos (processo 1).

Exemplo 1B



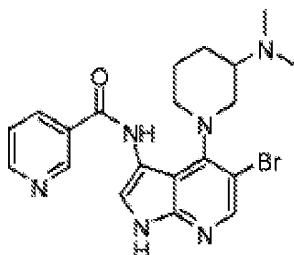
(S)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: preparou-se 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (S)-terc-butilo (63 mg, 41 %), tal como descrito no exemplo 1, etapa J, utilizando N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,298 mmole, exemplo 1, etapa I) e substituindo piperidin-3-il-carbamato de (S)-terc-butilo (179 mg, 0,895 mmole) por piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo.

Etapa B: preparou-se cloridrato de (S)-N-(4-(3-amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-nicotinamida (8 mg, rendimento de 20 %), tal como descrito no exemplo 1, etapa K, substituindo 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (S)-terc-butilo por 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol-[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,93 (d, 1H), 10,14 (s largo,

1H), 9,21 (d, 1H), 8,79 (dd, 1H), 8,56-8,41 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,99 (s largo, 1H), 7,64 (dd, 1H), 3,45-3,23 (m, 2H), 3,18-2,98 (m, 4H), 1,87-1,51 (m, 1H), 1,48-1,13 (m, 2H); CLEM (IQPA⁺) m/z 415, 417,0 (M+H)⁺, tempo de retenção = 1,78 minutos (processo 1).

Exemplo 2

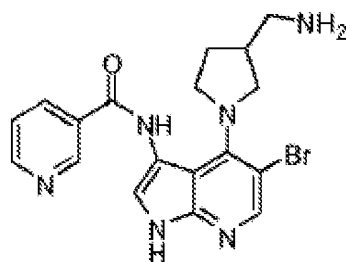


N-(5-Bromo-4-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Adicionou-se N,N-dimetilpiperidin-3-amina (115 mg, 0,895 mmole) a N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-nicotinamida (100 mg, 0,298 mmole), em n-BuOH. Agitou-se a mistura reacional, a 160 °C, durante 20 horas, num tubo selado. Após concentração, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (Unidade SP4 Biotage, Coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 0-60 %; 20 CV), para se obter N-(5-bromo-4-(3-(dimetilamino)-piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-nicotinamida (60 mg, rendimento de 45,4 %), sob a forma de um sólido. Dissolveu-se o sólido numa quantidade mínima de metanol e depois adicionou-se a uma solução etérea de HCl 2 N. Filtrou-se o precipitado resultante e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de N-(5-bromo-4-(3-(dimetilamino)-piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-nicotinamida, sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 10,91 (d, 1H), 10,63 (s largo, 1H), 9,47 (d, 1H), 8,99 (dd, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H),

3,67-3,59 (m, 1H), 3,27-3,06 (m, 3H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,68 (d, 3H), 2,65 (d, 3H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,59-1,32 (m, 2H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 443, 445 (M+H)⁺, tempo de retenção = 1,90 minutos (processo 1).

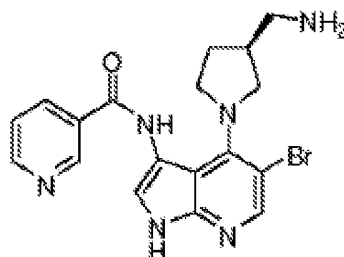
Exemplo 3



N-(4-(3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Preparou-se cloridrato de N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (6 mg, rendimento de 83 %), tal como descrito no exemplo 1, etapas J e K, utilizando N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (20 mg, 0,060 mmole; exemplo 1, etapa I) e substituindo pirrolidin-3-il-metilcarbamato de terc-butilo (60 mg, 0,30 mmole) por piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,91 (d, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,43 (dt, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,98 (s largo, 3H), 7,76-7,72 (m, 2H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 415, 417 (M+H)⁺, tempo de retenção = 1,87 minutos (processo 1).

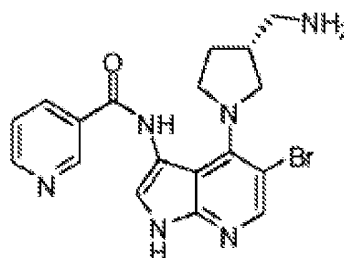
Exemplo 3A



(S)-N-(4-(3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Preparou-se cloridrato de (S)-N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida sólido (160 mg, rendimento de 86 %), tal como descrito no exemplo 1, etapas J e K, utilizando N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (400 mg, 1,19 mmole; exemplo 1, etapa I) e substituindo pirrolidin-3-il-metil-carbamato de (R)-terc-butilo (717 mg, 3,58 mmole) por piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,99 (d, 1H), 10,42 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,94 (dd, 1H), 8,61 (dt, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,11 (s largo, 3H), 7,89 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,20-3,26 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,12-2,01 (m 1H), 1,69-1,60 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 415, 417 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tempo de retenção = 1,87 minutos (processo 1).

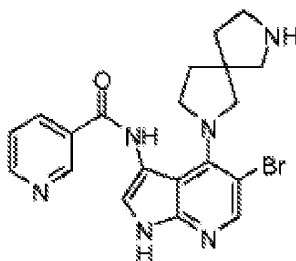
Exemplo 3B



(R)-N-(4-(3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Preparou-se cloridrato de (R)-N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida sólido (64 mg, rendimento de 13 %), tal como descrito no exemplo 1, etapas J e K, utilizando N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (400 mg, 1,19 mmole) e substituindo pirrolidin-3-il-metilcarbamato de (S)-terc-butilo (717 mg, 3,58 mmole) por piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,98 (d, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 8,93 (dd, 1H), 8,59 (dt, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (s largo, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 1H), 2,86-2,77 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 415, 417 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, tempo de retenção = 1,94 minutos (processo 1).

Exemplo 4

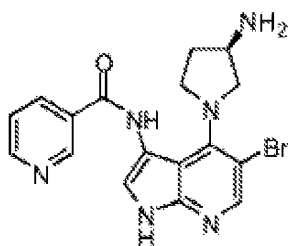


N-(5-Bromo-4-(2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Preparou-se cloridrato de N-(5-bromo-4-(2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (8 mg, rendimento de 33 %), tal como descrito no exemplo 1, etapas J e K, substituindo 2,7-diazaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (135 mg, 0,597 mmole) por piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo. RMN do ^1H (400 MHz,

(CD₃)₂SO) δ 12,03 (d, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,58-9,39 (m, 2H), 9,31 (d, 1H), 8,91 (dd, 1H), 8,63 (dt, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,46 (d, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H); CLEM (IQPA⁺) m/z 441, 443 (M+H)⁺, tempo de retenção = 1,87 minutos (processo 1).

Exemplo 5



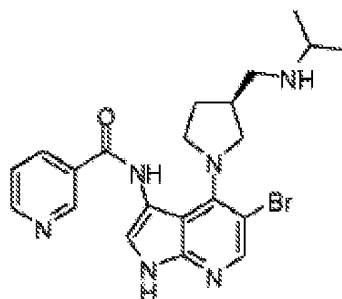
(R)-N-(4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: adicionou-se pirrolidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (333 mg, 1,79 mmole) a N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (200 mg, 0,597 mmole), em n-BuOH (3 mL) e agitou-se a mistura reacional, a 160 °C, durante 24 horas. Concentrou-se a mistura reacional até à secagem e depois purificou-se o resíduo por cromatografia (SP4, coluna C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 10-90 %, 30 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (105 mg, rendimento de 35,1 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: dissolveu-se 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (90 mg, 0,18 mmole), em TFA (5 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura reacional até à secagem e depois dissolveu-se numa

quantidade mínima de metanol. Adicionou-se a solução, gota a gota, a uma solução agitada de HCl 4 N, em dioxano. Filtrou-se o sólido resultante e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (20 mg, rendimento de 28 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,01 (d, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,93 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,38 (s largo, 3H), 8,30 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,75-3,67 (m 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 401, 403 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tempo de retenção = 1,94 minutos (processo 1).

Exemplo 6

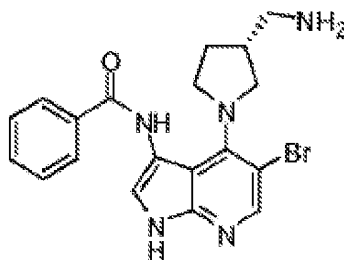


(S)-N-(5-Bromo-4-(3-((isopropilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Adicionou-se DIEA (0,023 mL, 0,133 mmole) a uma solução de cloridrato de (S)-N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (70 mg, 0,13 mmole; exemplo 3A) e propan-2-ona (77,4 mg, 1,33 mmole), em CH_2Cl_2 :DMF (1:1, 3 mL), seguido da adição de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (57 mg, 0,26 mmole). Agitou-se a mistura reacional, durante 30 minutos. Depois, verteu-se a mistura reacional numa solução de Na_2CO_3 e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Combinaram-se as fases orgânicas, secaram-se (MgSO_4), filtraram-se e

concentraram-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por CLAR de fase inversa (sistema Gilson). Depois, dissolveu-se o produto isolado numa quantidade mínima de CH_2Cl_2 (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se HCl 1 M, em éter (10 mL). Recolheu-se o sólido formado, para se obter cloridrato de (S)-N-(5-bromo-4-(3-((isopropilamino)metil)pirrolidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (40 mg, rendimento de 53 %). RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,08 (d, 1H), 10,58 (s, 1H), 9,32 (d, 1H), 8,98 (dd, 1H), 8,76 (dt, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,22 (d, 6H); CLEM (IQPA⁺) m/z 459,1, 460,1 (M+H)⁺.

Exemplo 7

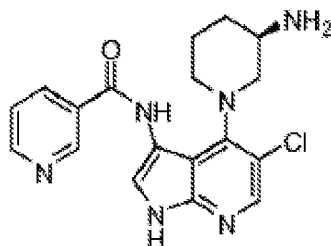


(R)-N-(4-(3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)benzamida

Etapa A: preparou-se N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)benzamida (10 mg, rendimento de 7 %), tal como descrito no exemplo 1, etapa I, utilizando 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (100 mg, 0,435 mmole) e substituindo ácido benzoico (112 mg, 0,913 mmole) por ácido nicotínico. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,16 (s largo, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,64-7,52 (m, 5H); CLEM (IQPA⁺) m/z 333,9 (M+H)⁺, tempo de retenção = 3,11 minutos (processo 2).

Etapa B: preparou-se cloridrato de (R)-N-(4-(3-(amino-metil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-benzamida (15 mg, rendimento de 37 %), tal como descrito no exemplo 1, etapas J e K, substituindo N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)benzamida (75 mg, 0,22 mmole) por N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida e pirrolidin-3-il-metilcarbamato de (S)-terc-butilo (130 mg, 0,67 mmole) por piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,85 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 (s largo, 3H), 7,93 (dd, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,64-7,61 (m, 3H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 414,0 $(\text{M}+\text{H})^+$, tempo de retenção = 2,30 minutos (processo 2).

Exemplo 8



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]-
piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: preparou-se 5-cloro-4-fluoro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (2,1 g, rendimento de 62 %), tal como descrito no exemplo 1, etapa E, utilizando 4-fluoro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (3,0 g, 10,26 mmole) e substituindo hexacloroetano (6,07 g, 25,64 mmole) por perbromometano.

Etapa B: tratou-se gota a gota, 5-cloro-4-fluoro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (3,0 g, 9,2 mmole),

em THF (15 mL), a 0 °C, com TBAF (10,1 mL, 10,1 mmole). Passados 30 minutos, parou-se a reação com uma solução aquosa, saturada de NaHCO₃ e extraiu-se com CH₂Cl₂. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO₄), filtraram-se e concentraram-se *in vacuo*. Purificou-se o produto impuro por cromatografia rápida em gel de sílica utilizando MeOH:CH₂Cl₂ a 1,2 %, para se obter 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]-piridina (1,4 g, rendimento de 89 %).

Etapa C: preparou-se 5-cloro-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,3 g, rendimento de 86 %), tal como descrito no exemplo 1, etapa G, substituindo 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,2 g, 7,0 mmole) por 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina.

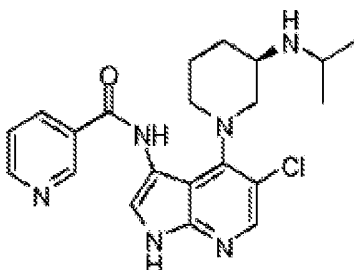
Etapa D: preparou-se 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,8 g, rendimento de 77 %), tal como descrito no exemplo 1, etapa H, substituindo 5-cloro-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,20 g, 5,56 mmole) por 5-bromo-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 186,2 (M+H)⁺.

Etapa E: Preparou-se N-(5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,42 g, rendimento de 67 %), tal como descrito no exemplo 1, etapa I, substituindo 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (400 mg, 2,155 mmole) por 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 291,0 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,45 min (processo 2).

Etapa F: Preparou-se cloridrato de (R)-N-(4-(3-amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-nicotinamida (90 mg, rendimento de 74 %), tal como descrito no exemplo 1, etapas J e K, substituindo N-(5-cloro-4-fluoro-

1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (200 mg, 0,688 mmole) por N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (276 mg, 1,38 mmole) por piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,01 (d, 1H), 10,39 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,92 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,21-8,17 (m, 4H), 7,84 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 3H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,42-1,32 (m, 2H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 371 $(\text{M}+\text{H})^+$, tempo de retenção = 1,95 minutos (processo 2).

Exemplo 9

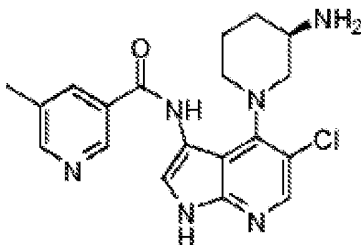


(R)-N-(5-Cloro-4-(3-(isopropilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Preparou-se cloridrato de (R)-N-(5-Cloro-4-(3-(isopropilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (30 mg, rendimento de 64 %), tal como descrito no exemplo 6, utilizando propan-2-ona (104 mg, 1,80 mmole) e substituindo cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (43 mg, 0,089 mmole) por cloridrato de (S)-N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 9,20-9,19 (m, 1H), 8,88-8,83 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,05-7,80 (m, 1H), 7,44-7,43 (m, 1H), 3,86-3,73 (m, 1H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 1H), 1,14

(d, 3H), 1,10 (d, 3H); CLEM (IQPA⁺) m/z 413,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,06 minutos (processo 2).

Exemplo 10



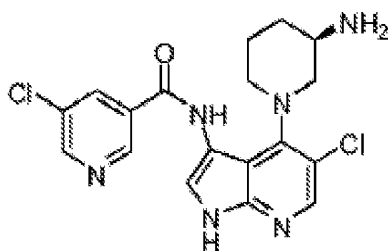
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida

Etapa A: preparou-se N-(5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (250 mg, rendimento de 76 %), tal como descrito no exemplo 1, etapa I, substituindo 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 1,1 mmole) por 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina e ácido 5-metilnicotínico (310 mg, 2,26 mmole) por ácido nicotínico. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8,94 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,29-8,23 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 2,40 (s, 3H); CLEM (IQPA⁺) m/z 305 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,66 minutos (processo 2).

Etapa B: Preparou-se cloridrato de (R)-N-(4-(3-amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (70 mg, rendimento de 19 %), tal como descrito no exemplo 1, etapas J e K, substituindo N-(5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (230 mg, 0,755 mmole) por N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (378 mg, 1,89 mmole) por piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,94 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,43 (s, 1H),

3,69-3,62 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,49-1,31 (m, 2H); CLEM (IQPA⁺) m/z 385,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,09 minutos (processo 2).

Exemplo 11



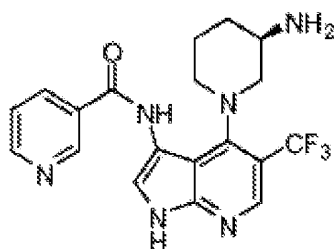
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-cloronicotinamida

Etapa A: preparou-se 5-cloro-N-(5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (320 mg, rendimento de 91 %), tal como descrito no exemplo 1, etapa I, substituindo 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 1,1 mmole) por 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina e ácido 5-cloronicotínico (357 mg, 2,26 mmole) por ácido nicotínico. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9,08 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,30 (s, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 326 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,94 minutos (processo 2).

Etapa B: preparou-se cloridrato de (R)-N-(4-(3-amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-cloronicotinamida (0,13 g, rendimento de 85 %), tal como descrito no exemplo 1, etapas J e K, substituindo 5-cloro-N-(5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,35 g, 1,1 mmole) por N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,647 g, 3,23 mmole) por piperidin-3-il-

carbamato de butilo. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,87 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,49-3,37 (m, 2H), 3,20-3,13 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,53-1,44 (m, 1H), 1,42-1,31 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 405, 407 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tempo de retenção = 2,21 minutos (processo 2).

Exemplo 12



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-
lo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: arrefeceu-se para 0 °C, 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (5,0 g, 32,8 mmole), em THF (50 mL) e adicionou-se NaH (1,64 g, 41,0 mmole, dispersão em óleo a 60 %). Passados 15 minutos, adicionou-se cloreto de tri-isopropilsililo ("TIPS-Cl"; 6,94 mL, 32,8 mmole) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amónio (20 mL) e extraiu-se a mistura com hexanos (40 mL), lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia (hexanos), para se obter 4-cloro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (10,0 g, rendimento de 99 %), sob a forma de um óleo.

Etapa B: Adicionou-se s-BuLi (59,3 mL, 71,2 mmole, 1,4 M em ciclo-hexano), a -78 °C, a 4-cloro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (10,0 g, 32,4 mmole), em THF

(100 mL) e agitou-se a mistura reacional, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 30 minutos. Adicionou-se I_2 (20,5 g, 80,9 mmole), em THF (50 mL) e agitou-se a mistura reacional, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 20 minutos. Adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amônio (50 mL) a uma solução saturada de sulfito de sódio (50 mL) e extraiu-se a mistura com hexanos (200 mL), lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, dissolveu-se o resíduo, em THF (50 mL) e adicionou-se TBAF (32,4 mL, 32,4 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 10 minutos e depois adicionou-se água (20 mL) e acetato de etilo (100 mL). A camada orgânica separou-se, lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, fez-se uma suspensão do resíduo em diclorometano ("DCM"; 20 mL) e agitou-se, durante 10 minutos. Recolheu-se o sólido formado por filtração, para se obter 4-cloro-5-iodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (6,6 g, rendimento de 73 %), sob a forma de um sólido.

Etapa C: adicionou-se NaH (0,960 g, 24,0 mmole, dispersão em óleo mineral a 60 %), a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, a 4-cloro-5-iodo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (5,57 g, 20,0 mmole), em dimetilformamida ("DMF"; 40 mL) e agitou-se, a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 20 minutos. Adicionou-se cloreto de benzeno-sulfonilo (2,82 mL, 22,0 mmole) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Adicionou-se água (200 mL) e agitou-se, durante 10 minutos. Recolheu-se o sólido formado por filtração, lavou-se com éter e secou-se, para se obter 4-cloro-5-iodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (8,20 g, rendimento de 98 %).

Etapa D: aqueceu-se, a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, durante 3 horas, uma mistura de 4-cloro-5-iodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (2,0 g, 4,8 mmole), Cu(I)I (0,910 g, 4,78 mmole) e

2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (2,1 mL, 16,7 mmole), em DMF (10 mL). Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente, diluiu-se com EtOAc (30 mL) e filtrou-se através de uma almofada de celite. Lavou-se o filtrado com água (15 mL) e salmoura (15 mL), secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em gel de sílica, eluindo-se com CH_2Cl_2 /hexanos a 1:1, para se obter 4-cloro-1-(fenilsulfonyl)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,4 g, rendimento de 81 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,80 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,07 (d, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 360,9, 362,9 (M+H) $^+$.

Etapa E: adicionou-se uma solução 2 M de LiOH (19,1 mL, 38,2 mmole) a uma solução de 4-cloro-1-(fenilsulfonyl)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (4,59 g, 12,7 mmole), em THF (20 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 20 horas. Neutralizou-se a mistura para um pH de cerca de 8 com hidrogenossulfato de potássio saturado e extraiu-se com acetato de etilo (50 mL). Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter 4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (2,5 g, rendimento de 91 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,54 (s largo, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 6,71 (d, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 220,9 (M+H) $^+$.

Etapa F: adicionou-se, lentamente, 4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,18 g, 0,84 mmole) a ácido nítrico fumegante (1,68 mL, 33,5 mmole), a 0 °C e agitou-se, durante 10 minutos. Adicionou-se gelo (20 g), seguido de água (30 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, para se obter 4-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]-

piridina (0,20 g, rendimento de 90 %), sob a forma de um sólido.

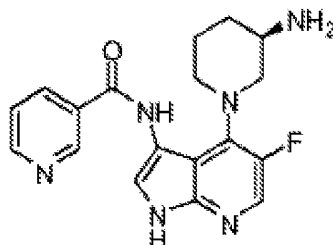
Etapa G: adicionou-se di-hidrato de SnCl_2 (0,85 g, 3,77 mmole), a uma temperatura entre cerca de 0 °C até cerca de 5 °C, a 4-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,20 g, 0,75 mmole), em HCl 6 M (5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 2 horas e depois neutralizou-se para um pH de cerca de 8 com uma solução 6 N de NaOH. Extraíu-se a mistura com CHCl_3 :IPA (3 x 30 mL; 3:1) e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, isolou-se 4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,16 g, rendimento de 89 %), sob a forma de um sólido.

Etapa H: adicionou-se trietilamina ("TEA"; 0,50 mL, 3,61 mmole) a 4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,17 g, 0,72 mmole), ácido nicotínico (0,18 g, 1,44 mmole) e BOP-Cl (0,37 g, 1,44 mmole), em DCM (10 mL). Agitou-se a mistura, durante 30 minutos e adicionou-se água (10 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, lavou-se com DCM (10 mL) e secou-se, para se obter N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-nicotinamida (80 mg, 0,2 mmole, rendimento de 32 %), sob a forma de um sólido.

Etapa I: agitou-se, a 143 °C (banho), durante 32 horas, N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-nicotinamida (80 mg, 0,2 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,14 g, 0,70 mmole), em n-BuOH (3 mL). Eliminou-se o dissolvente e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL) e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida

de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 10-80 %; 30 CV), para se obter um sólido. Dissolveu-se este sólido em DCM (3 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em DCM (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (2 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-3-il)nicotinamida (0,047 g, rendimento de 39 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,43 (d, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,42 (d, 1H), 8,98 (dd, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (s largo, 3H), 7,97 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,12-3,05 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 2H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,54-1,42 (m, 1H), 1,33-1,19 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 405,1 (M+H)⁺.

Exemplo 13



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: adicionou-se 4-fluoro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (2,00 g, 6,84 mmole), em THF (20 mL) a s-BuLi (12,5 mL, 15,0 mmole, 1,4 M em ciclo-hexano), a -78 °C, durante 30 minutos. Adicionou-se N-fluoro-N-(fenilsulfonil)benzeno-sulfonamida (5,39 g, 17,1 mmole), em THF (15 mL) e agitou-se, a -78 °C, durante 20 minutos. Adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amônio

(20 mL) e extraiu-se com hexanos (50 mL), lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, dissolveu-se o resíduo em THF (10 mL) e adicionou-se TBAF (6,84 mL, 6,84 mmole), em THF (6,84 mL, 6,84 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 10 minutos e adicionou-se água (20 mL) e acetato de etilo (30 mL). A camada orgânica separou-se, lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia (acetato de etilo), para se obter 4,5-difluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,63 g, rendimento de 60 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) m/z 155,1 (M+H)⁺.

Etapa B: Adicionou-se, lentamente, 4,5-difluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,63 g, 4,09 mmole) a ácido nítrico fumegante (8,18 mL, 164 mmole), a 0 °C e agitou-se, lentamente, durante 5 minutos. Adicionou-se gelo (20 g), seguido de água (40 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, para se obter 4,5-difluoro-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,65 g, rendimento de 80 %), sob a forma de um sólido.

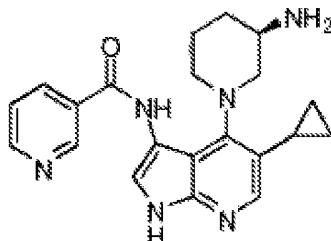
Etapa C: adicionou-se di-hidrato de SnCl₂ (3,68 g, 16,3 mmole), a uma temperatura entre cerca de 0 °C até cerca de 5 °C, a 4,5-difluoro-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (0,65 g, 3,26 mmole), em HCl 6 M (5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Neutralizou-se a mistura para um pH de cerca de 8 com uma solução 6 N de NaOH. Extraíu-se a mistura com CHCl₃:IPA (3 x 30 mL; 3:1) e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, isolou-se 4,5-difluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,45 g, 2,66 mmole, rendimento de 81 %), sob a forma de um sólido.

Etapa D: adicionou-se cloridrato de cloreto de nicotinoílo (0,70 g, 3,90 mmole) a 4,5-difluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,22 g, 1,30 mmole), em piridina (5 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 10 minutos e depois eliminou-se a piridina. Adicionou-se THF (5 mL) e LiOH 2 N (3 mL) e agitou-se a mistura reacional, durante 20 minutos. Eliminou-se o THF e adicionou-se água (20 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração e secou-se, para se obter N-(4,5-difluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,33 g, rendimento de 92 %), sob a forma de um sólido.

Etapa E: agitou-se, a 143 °C (banho), durante 24 horas, N-(4,5-difluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,21 g, 0,77 mmole), piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,31 g, 1,53 mmole) e DIEA (0,13 mL, 0,77 mmole), em n-BuOH (3 mL). Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL) e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 10-80 %; 30 CV), para se obter um sólido. Dissolveu-se este sólido, em DCM (3 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em DCM (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,23 g, rendimento de 66 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,89 (d, 1H), 10,38 (s, 1H), 9,33 (d, 1H), 8,88 (dd, 1H), 8,64 (dt, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,17 (s largo, 3H), 7,76 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,25-3,17 (m, 2H), 3,16-3,07

(m, 1H), 3,04-2,95 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,35-1,22 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 355,1 (M+H)⁺.

Exemplo 14



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

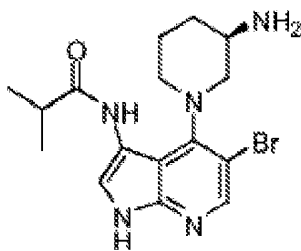
Etapa A: adicionou-se trietilamina (0,130 mL, 0,931 mmole), Boc₂O (81 mg, 0,373 mmole) e 4-dimetilamino-piridina ("DMAP"; 19 mg, 0,155 mmole) a uma solução de 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (160 mg, 0,31 mmole, exemplo 1A), em CH₂Cl₂ (5 mL), à temperatura ambiente e agitou-se a mistura reacional, durante 30 minutos. Verteu-se a mistura reacional em água e extraiu-se com CH₂Cl₂. A fase orgânica separou-se, secou-se (Na₂SO₄), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em gel de sílica, eluindo-se com CH₃OH/CH₂Cl₂ a 1,6 %, para se obter 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (170 mg, rendimento de 89 %). CLEM (IQPA⁺) m/z 615, 617 (M+H)⁺, tempo de retenção = 4,08 minutos (processo 2).

Etapa B: Desgaseificou-se, em atmosfera de argon, uma mistura de 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxila-

to de (R)-terc-butilo (170 mg, 0,276 mmole), ácido ciclopropilborônico (95 mg, 1,10 mmole), K_3PO_4 (205 mg, 0,967 mmole), $Pd(OAc)_2$ (6,20 mg, 0,0276 mmole) e triciclohexilfosfina (9,3 mg, 0,033 mmole), em tolueno/água (mistura a 10:1, 4,4 mL) e aqueceu-se para 80 °C, durante 15 horas. Depois deixou-se arrefecer a mistura reacional para a temperatura ambiente. Verteu-se a mistura em água e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Secou-se a fase orgânica (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH_3CN /água de 5 a 95 %; 30 CV), para se obter 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato (81 mg, rendimento de 51 %). CLEM (IQPA⁺) m/z 577,2 (M+H)⁺, tempo de retenção = 4,01 minutos (processo 2).

Etapa C: tratou-se 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (81 mg, 0,14 mmole) com TFA seguido por uma solução etérea de HCl 2 M, tal como descrito no exemplo 1, etapa K, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (33 mg, rendimento de 48 %), RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 9,16 (d, 1H), 8,82 (dd, 1H), 8,72 (dt, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,15-3,06 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,39-1,27 (m, 1H), 0,98-0,92 (m, 2H), 0,70-0,61 (m, 2H); CLEM (IQPA⁺) m/z 377,2 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,12 minutos (processo 2).

Exemplo 15



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]pi-
ridin-3-il)isobutiramida

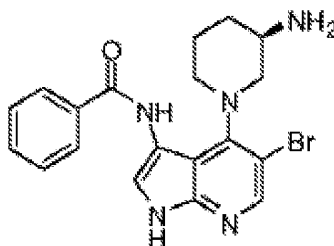
Etapa A: adicionou-se ácido isobutírico (306 mg, 3,48 mmole), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (885 mg, 3,48 mmole) e trietilamina (880 mg, 8,69 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (400 mg, 1,74 mmole), em DCM (200 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se uma solução aquosa 3 M de LiOH (4 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora e depois adicionou-se uma solução aquosa, saturada de Na₂CO₃ (200 mL). Extraíu-se a fase aquosa, 3 vezes, com DCM (200 mL). Depois, secaram-se as fases orgânicas combinadas com MgSO₄ e concentraram-se até à secagem. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 20-100 %; 20 CV), para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (158 mg, rendimento de 30 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,03 (s largo, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 1,12 (d, 6H); CLEM (IQPA⁺) m/z 299,9, 301,9 (M+H)⁺, tempo de retenção = 3,02 minutos (processo 3).

Etapa B: adicionou-se piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (327 mg, 1,63 mmole) a N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (140 mg), em n-BuOH

(3 mL) e agitou-se a mistura reacional, a 160 °C, durante 24 horas, num tubo selado. Concentrou-se a mistura reacional até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 10-90 %; 30 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-4-il)piperidin-3il-carbamato de (R)-terc-butilo (105 mg, rendimento de 47 %), sob a forma de um sólido.

Etapa C: dissolveu-se 1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3il-carbamato de (R)-terc-butilo (90 mg, 0,19 mmole), em TFA (5 mL) e agitou-se, durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reacional até à secagem e dissolveu-se numa quantidade mínima de metanol. Adicionou-se a solução, gota a gota, a uma solução agitada de HCl 4 N, em dioxano. Filtrou-se o sólido resultante e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (65 mg, rendimento de 91 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,78 (d, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,26 (s largo, 3H), 8,24 (s, 1H), 7,61 (s largo, 1H), 3,52-3,27 (m, 4H), 3,12-3,05 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,16 (d, 6H). CLEM (ACPI⁺) m/z 380, 382 (M)⁺, tempo de retenção = 1,84 minutos (processo 1).

Exemplo 16

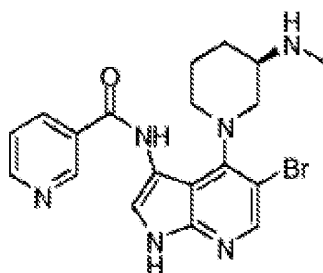


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)benzamida

Etapa A: adicionou-se piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (162 mg, 0,81 mmole) a N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)benzamida (90 mg, 0,27 mmole, exemplo 7, etapa A), em n-BuOH (3 mL) e agitou-se a mistura reacional, a 160 °C, durante 24 horas, num tubo selado. Concentrou-se a mistura reacional até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo por cromatografia (SP4, coluna C-18 25M+, gradiente de CH₃CN/água a 10-90 %, 30 CV), para se obter 1-(3-benzamido-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (61 mg, rendimento de 44 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: dissolveu-se 1-(3-benzamido-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo, em TFA (5 mL) e agitou-se, durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reacional até à secagem e depois dissolveu-se numa quantidade mínima de metanol. Adicionou-se a solução, gota a gota, a uma solução etérea agitada de HCl 2 N. Filtrou-se o sólido resultante e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)benzamida (26 mg, rendimento de 72 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,92 (d, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,12 (s largo, 3H), 8,03 (d, 2H), 7,70 (s largo, 1H), 7,64-7,55 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H), 3,13-3,03 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,51-1,25 (m, 2H); CLEM (IQPA⁺) m/z 414, 416 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,25 minutos (processo 1).

Exemplo 17



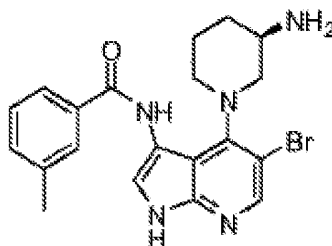
(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: adicionou-se metil(piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (384 mg, 1,79 mmole) a N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (200 mg, 0,597 mmole, exemplo 1, etapa I), em n-BuOH (3 mL) e agitou-se a mistura reacional, a 160 °C, durante 24 horas, num tubo selado. Concentrou-se a mistura reacional até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo por cromatografia (SP4 Biotage, coluna C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 10-90 %, 30 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butilo, sob a forma de um sólido.

Etapa B: Dissolveu-se 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (51 mg, 0,096 mmole), em TFA (5 mL) e agitou-se, durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reacional até à secagem e depois dissolveu-se numa quantidade mínima de metanol. Adicionou-se a solução, gota a gota, a uma solução agitada de HCl 4 N, em dioxano. Filtrou-se o sólido resultante e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (33 mg, rendimento de 80 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,99 (d, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,99-8,86 (m,

3H), 8,58 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,63 (s largo, 1H), 3,59-3,49 (m, 1H), 3,35-3,05 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,06-1,90 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,48-1,25 (m, 2H); CLEM (IQPA⁺) m/z 431,0 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,02 minutos (processo 1).

Exemplo 18



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbenzamida

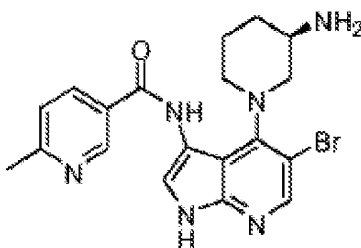
Etapa A: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,250 g, 1,09 mmole), ácido 3-metilbenzoico (311 mg, 2,28 mmole), BOP-Cl (581 mg, 2,28 mmole) e trietilamina (0,757 mL, 5,43 mmole), em DCM (5 mL). Depois, adicionou-se LiOH 3 M (3 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante mais 10 minutos e depois verteu-se em água. Depois, filtrou-se a mistura, lavou-se com DCM, lavou-se com DCM:MeOH a 10:1 e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbenzamida (210 mg, rendimento de 55,5 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: agitou-se, a 155 °C, num tubo selado, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbenzamida (210 mg, 0,60 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (360 mg, 1,8 mmole), em n-BuOH (3 mL). Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se até à secagem. Purificou-se o resíduo impuro

por CLAR de fase inversa, para se obter 1-(5-bromo-3-(3-metilbenzamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (150 mg, rendimento de 47 %).

Etapa C: tratou-se 1-(5-bromo-3-(3-metilbenzamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (123 mg, 0,233 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente, com TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora. Depois, concentrou-se a mistura reacional até à secagem. Dissolveu-se o resíduo resultante numa quantidade mínima de DCM e adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido formado, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbenzamida (0,102 g, rendimento de 87,4 %). RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,02 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 3H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 2H), 3,17-3,06 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,49-1,26 (m, 2H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 428, 430 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tempo de retenção = 2,68 minutos (processo 2).

Exemplo 19



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-metilnicotinamida

Etapa A: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (250 mg, 1,09 mmole), ácido 6-metil-

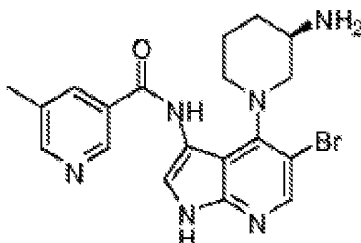
nicotínico (313 mg, 2,28 mmole), BOP-Cl (581 mg, 2,28 mmole) e trietilamina (0,757 mL, 5,43 mmole), em DCM (5 mL). Depois, adicionou-se LiOH 3 M (3 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante mais 10 minutos e depois verteu-se em água. Depois, filtrou-se a mistura, lavou-se com DCM, lavou-se com DCM:MeOH a 10:1 e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-metil-nicotinamida (260 g, rendimento de 68,5 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: aqueceu-se para 155 °C, num tubo selado, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-metilnicotinamida (260 mg, 0,745 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (447 mg, 2,23 mmole), em n-BuOH (3 mL). Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se até à secagem. Purificou-se o resíduo impuro por CLAR de fase inversa, para se obter 1-(5-bromo-3-(6-metilnicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (12 mg, rendimento de 3 %).

Etapa C: tratou-se 1-(5-bromo-3-(6-metilnicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (12 mg, 0,023 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente, com TFA (1 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora e depois concentrou-se até à secagem. Dissolveu-se o resíduo resultante numa quantidade mínima de DCM e depois adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-metilnicotinamida (0,004 g, rendimento de 33 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 9,02-8,99 (m, 1H), 8,65-8,61 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,36-3,26 (m, 1H), 3,25-3,17 (m 1H), 3,15-

3,06 (m 2H), 2,67 (s, 3H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,46-1,31 (m, 2H); CLEM (IQPA⁺) m/z 429, 431 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,25 minutos (processo 2).

Exemplo 20



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida

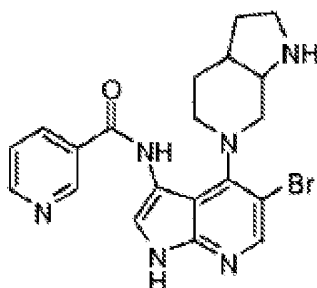
Etapa A: adicionou-se ácido 5-metilnicotínico (477 mg, 3,48 mmole), cloreto de bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (885 mg, 3,48 mmole) e trietilamina (880 mg, 8,69 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (400 mg, 1,74 mmole), em DCM (200 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se uma solução aquosa 3 M de LiOH (4 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora e depois adicionou-se uma solução aquosa, saturada de Na₂CO₃ (200 mL). Extraíu-se a fase aquosa, uma vez, com DCM (200 mL) e depois filtrou-se a fase aquosa. Secou-se o bolo filtrado, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (228 mg, 37,6 % rendimento de), sob a forma de um sólido.

Etapa B: adicionou-se piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (172 mg, 0,859 mmole) a N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (100 mg, 0,286 mmole), em n-BuOH (3 mL) e agitou-se a mistura reacional, a 160 °C, durante 24 horas, num tubo selado. Concentrou-se a mistura reacional até à secagem e depois

purificou-se o resíduo por cromatografia (SP4, 25 M, água/ACN de 90/10 a 10/90, 30 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(5-metilnicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (47 mg, rendimento de 31,0 %), sob a forma de um sólido.

Etapa C: dissolveu-se 1-(5-bromo-3-(5-metilnicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (40 mg, 0,076 mmole), em TFA (5 mL) e agitou-se, durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reacional até à secagem e depois dissolveu-se numa quantidade mínima de metanol. Adicionou-se a solução, gota a gota, a uma solução agitada de HCl 4 N, em dioxano. Filtrou-se o sólido resultante e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilnicotinamida (24 mg, rendimento de 74 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10,29 (s largo, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (s largo, 3H), 7,63 (s, 1H), 3,48-3,27 (m, 2H), 3,26-3,02 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,51-1,28 (m, 2H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 429, 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tempo de retenção = 1,90 minutos (processo 1).

Exemplo 21



N-(5-Bromo-4-(tetra-hidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

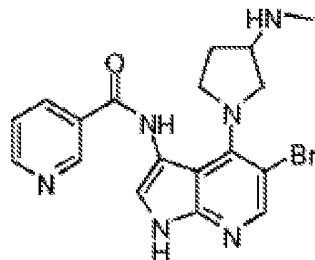
Etapa A: colocou-se 1H-pirrol[2,3-c]piridina (2,50 g, 21,2 mmole) e trietilamina (3,24 mL, 23,3 mmole), em DCM (25 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se dicarbonato de di-terc-butilo (4,85 g, 22,2 mmole) e agitou-se a mistura reacional, durante 30 minutos. Verteu-se a mistura reacional em água e extraiu-se com DCM. Secou-se a fração orgânica, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o produto impuro, por cromatografia, em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH a 500:3), para se obter 1H-pirrol[2,3-c]piridino-1-carboxilato de terc-butilo (4,4 g, rendimento de 95,3 %).

Etapa B: colocou-se 1H-pirrol[2,3-c]piridino-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 4,58 mmole) e PtO₂ (0,208 g, 0,916 mmole), em EtOH:AcOH a 1:1 (10 mL) e agitou-se, a 50 PSI, em atmosfera de H₂, durante 8 horas. Depois, concentrou-se a mistura reacional. Dissolveu-se o óleo impuro em DCM, verteu-se em Na₂CO₃ saturado e extraiu-se com DCM. Secou-se a fração orgânica, filtrou-se e concentrou-se, para se obter o produto, sob a forma de um óleo, octa-hidro-1H-pirrol[2,3-c]piridino-1-carboxilato de terc-butilo (0,99 g, rendimento de 95,5 %).

Etapa C: Preparou-se N-(5-bromo-4-(tetra-hidro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-6(2H,7H,7aH)-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,060 g, rendimento de 79 %), tal como descrito no exemplo 1, etapas J e K, utilizando N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,250 g, 0,746 mmole) e substituindo octa-hidro-1H-pirrol[2,3-c]piridino-1-carboxilato de terc-butilo (0,506 g, 2,24 mmole) por piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 9,14 (d, 1H), 8,82 (dd, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 2H), 3,09-3,01 (m 1H), 2,27-2,21 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,74-

1,65 (m, 2H); CLEM (IQPA⁺) m/z 441, 443 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,04 minutos (processo 2).

Exemplo 22

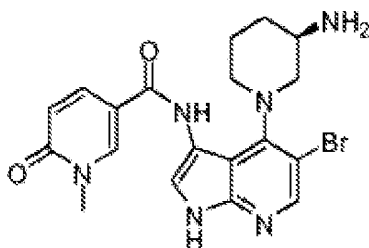


N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Agitou-se, a 143 °C (banho), durante 24 horas, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,30 mmole), metil(pirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (240 mg, 1,19 mmole) e DIEA (0,0520 mL, 0,30 mmole), em n-BuOH (3 mL). Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL) e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia (acetato de etilo:MeOH a 10:1), para se obter um sólido. Dissolveu-se este sólido em DCM (3 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em DCM (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, para se obter N-(5-bromo-4-(3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-nicotinamida (93 mg, rendimento de 59 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 9,14 (d, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,71 (dt, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 3H), 3,65-3,59 (m, 1H),

2,22-2,13 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 415, 417 (M+H)⁺.

Exemplo 23



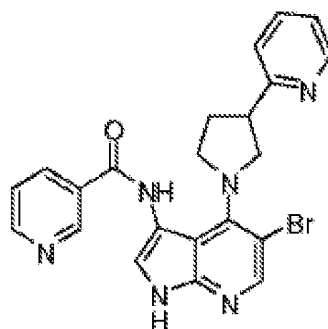
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridino-3-carboxamida

Etapa A: adicionou-se TEA (0,61 mL, 4,35 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,20 g, 0,87 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridino-3-carboxílico (0,17 g, 1,13 mmole) e BOP-Cl (0,33 g, 1,30 mmole), em DCM (10 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se uma solução de LiOH (3 mL, 2 N). Agitou-se a mistura, durante 30 minutos e adicionou-se água (10 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, lavou-se com DCM (10 mL) e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridino-3-carboxamida (0,22 g, rendimento de 69 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: agitou-se, a 143 °C (banho), durante 24 horas, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridino-3-carboxamida (0,22 g, 0,602 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,362 g, 1,81 mmole), em n-BuOH (2 mL). Eliminou-se o dissolvente e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL) e secou-se com sulfato de

sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 10-80 %; 30 CV), para se obter um sólido. Dissolveu-se este sólido em DCM (3 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em DCM (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridino-3-carboxamida (0,113 g, rendimento de 36 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,94 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (s largo, 3H), 8,06 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,49 (d, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,35 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 445 (M+H)⁺.

Exemplo 24

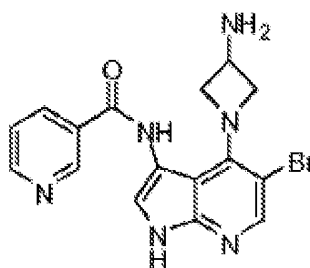


N-(5-Bromo-4-(3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-1H-pirrol-[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Aqueceu-se para 160 °C, num tubo selado, durante 48 horas, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,3 mmole, exemplo 1, etapa I), em n-BuOH (3 mL) e 2-(pirrolidin-3-il)piridina (133 mg, 0,9 mmole).

Depois de se arrefecer, concentrou-se a mistura reacional até à secagem e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 10-90 %; 30 CV), para se obter N-(5-bromo-4-(3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (29 mg), sob a forma de um sólido. Dissolveu-se este sólido em MeOH (1 mL) e depois adicionou-se a solução, gota a gota, a uma solução 4 N de HCl, em dioxano. Recolheu-se o sólido resultante e secou-se, para se obter cloridrato de N-(5-bromo-4-(3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (35 mg, rendimento de 25 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,07 (d, 1H), 10,52 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,94-8,91 (m, 1H), 8,72-8,66 (m, 2H), 8,39-8,33 (m, 2H), 7,92-7,76 (m, 3H), 7,71 (d, 1H), 7,20 (s largo, 2H), 4,06-3,95 (m, 2H), 3,80-3,67 (m, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H). CLEM (IQPA⁺) m/z 463, 465 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,78 minutos (processo 1).

Exemplo 25



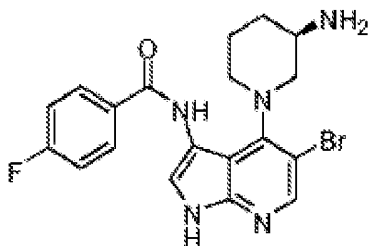
N-(4-(3-Aminoazetidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Aqueceu-se para 110 °C, num tubo selado, durante 24 horas, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,3 mmole, exemplo 1, etapa I), em n-BuOH (3 mL) e azetidin-3-il-carbamato de terc-butilo (154 mg, 0,9 mmole). Depois de se arrefecer,

concentrou-se a mistura reacional até à secagem e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 10-90 %; 30 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)azetidín-3-il-carbamato de terc-butilo (54 mg, rendimento de 37 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: agitou-se, em TFA (3 mL), durante 30 minutos 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)azetidín-3-il-carbamato de terc-butilo (54 mg, 0,11 mmole) e depois concentrou-se a mistura reacional até à secagem. Dissolveu-se o resíduo numa quantidade mínima de metanol e depois adicionou-se, gota a gota, a uma solução 4 N de HCl, em dioxano. Recolheu-se o sólido resultante e lavou-se com DCM e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de N-(4-(3-aminoazetidín-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (41 mg, rendimento de 96 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,45 (d, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,90 (dd, 1H), 8,68-8,64 (m, 1H), 8,57 (s largo, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,76 (s largo, 3H), 4,85-4,75 (m, 2H), 4,56-4,50 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H). CLEM (IQPA⁺) m/z 387, 389 (M+H)⁺, tempo de retenção = 1,63 minutos (processo 1).

Exemplo 26



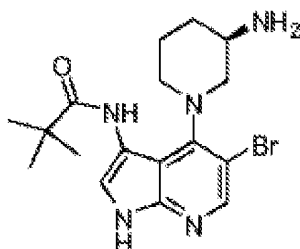
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidín-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-4-fluorobenzamida

Etapa A: Adicionou-se cloreto de 4-fluorobenzoílo (0,15 mL, 1,30 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-3-amina (200 mg, 0,87 mmole, exemplo 1, etapa H), em piridina (5 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 10 minutos e depois eliminou-se a piridina. Adicionou-se THF (5 mL) e LiOH 2 N (3 mL) e agitou-se, durante 20 minutos. Eliminou-se o THF e adicionou-se água (20 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-3-il)-4-fluorobenzamida (0,24 g, rendimento de 77 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: agitou-se, a 143 °C (banho), durante 24 horas, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-4-fluorobenzamida (0,24 g, 0,67 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,40 g, 2,01 mmole), em n-BuOH (2 mL). Eliminou-se o dissolvente e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL) e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 20-80 %; 30 CV), para se obter um sólido. Dissolveu-se o sólido em DCM (3 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em DCM (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-4-fluorobenzamida (0,14 g, rendimento de 41 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,94 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17-8,9 (m, 6H), 7,65 (s largo, 1H), 7,42 (t, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,25-3,15 (m,

2H), 3,10-3,04 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,46-1,28 (m, 2H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 432 (M+H)⁺.

Exemplo 27



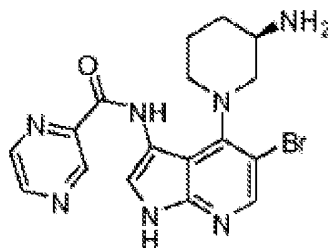
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pivalamida

Etapa A: Adicionou-se cloreto de pivaloílo (0,12 mL, 0,98 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,15 g, 0,65 mmole), em piridina (5 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 10 minutos e depois eliminou-se a piridina. Adicionou-se THF (5 mL) e uma solução 2 N de LiOH (3 mL) e agitou-se, durante 20 minutos. Eliminou-se o THF *in vacuo* e adicionou-se água (20 mL) ao resíduo aquoso. Recolheu-se o sólido formado por filtração e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pivalamida (0,128 g, rendimento de 62 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: Agitou-se, a 143 °C (banho), durante 24 horas, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pivalamida (0,128 g, 0,407 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,245 g, 1,22 mmole), em n-BuOH (2 mL). Eliminou-se o dissolvente e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL) e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna

C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 30-80 %; 30 CV), para se obter um sólido. Dissolveu-se o sólido em DCM (3 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em DCM (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pivalamida (66 mg, rendimento de 32 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,78 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18-8,07 (m, 3H), 3,49-3,31 (4H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 1H), 1,55-2,42 (m, 1H), 1,28 (s, 9H); CLEM (IQPA⁺) m/z 394 (M+H)⁺.

Exemplo 28



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirazino-2-carboxamida

Etapa A: Colocou-se 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,200 g, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido pirazino-2-carboxílico (0,227 g, 1,83 mmole), BOP-Cl (0,465 g, 1,83 mmole) e trietilamina (0,606 ml, 4,35 mmole), em DCM (5 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Depois, adicionou-se LiOH 3 M (3 mL) e agitou-se a mistura reacional, durante mais 10 minutos e depois verteu-se em água. Depois, filtrou-se a mistura, lavou-se com DCM e depois lavou-se com DCM:MeOH a 10:1 e secou-se, para se obter

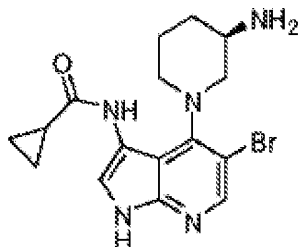
N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirazino-2-carboxamida (0,180 g, rendimento de 61 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: colocou-se N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirazino-2-carboxamida (0,180 g, 0,536 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,322 g, 1,61 mmole), em n-BuOH (2 mL) e aqueceu-se para 155 °C, num tubo selado. Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se até à secagem. Purificou-se o resíduo resultante por CLAR de fase inversa (ACN em água de 5 a 95 %, sistema Gilson), para se obter o produto, 1-(5-bromo-3-(pirazino-2-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,105 g, rendimento de 38 %).

Etapa C: colocou-se 1-(5-bromo-3-(pirazino-2-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,060 g, 0,12 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois concentrou-se até à secagem. Purificou-se o resíduo resultante por CLAR de fase inversa (ACN em água de 0 a 50 %, sistema Gilson). Depois, dissolveu-se produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirazino-2-carboxamida (0,019 g, rendimento de 33 %). RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,69 (s, 1H), 8,57-8,56 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,42-3,39 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 1H), 2,83-2,80 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H),

1,92-1,89 (m, 1H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,49-1,47 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 416, 418 (M+H)⁺.

Exemplo 29



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

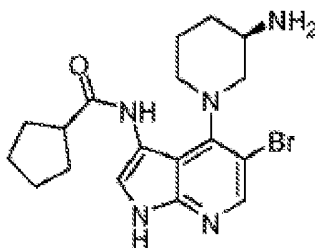
Etapa A: tratou-se, gota a gota, uma solução de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole), em piridina (5 mL), a 0 °C, com cloreto de ciclopropanocarbonilo (118,3 µL, 1,304 mmole). Agitou-se a mistura, a 0 °C, durante 60 minutos e depois eliminou-se a piridina *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo obtido em THF (10 mL) e tratou-se com hidrato de hidróxido de lítio (109,5 mg, 2,61 mmole), em água (1 mL). Passados 30 minutos, eliminou-se o THF a pressão reduzida e adicionou-se água (5 mL) ao resíduo. Filtrou-se o sólido formado, lavou-se com mais água e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (165 mg, rendimento de 64 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,03 (s largo, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 0,783 (d, 4H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 298, 300 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,71 minutos (processo 2).

Etapa B: tratou-se N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropano-carboxamida (160 mg, 0,537 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (537 mg,

2,68 mmole), tal como descrito no exemplo 1, etapa J. Purificou-se o material impuro por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 5-80 %; 25 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(ciclopropano-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (120 mg, rendimento de 47 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,57 (d, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,52 (s largo, 1H), 6,85 (s largo, 1H), 3,61-3,48 (m, 1H), 3,25-3,13 (m, 3H), 3,09-3,01 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,77-1,65 (m, 3H), 1,45-1,32 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), 0,77 (d, 4H); CLEM (IQPA⁺) m/z 478, 480 (M+H)⁺, tempo de retenção = 3,59 minutos (processo 2).

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos 1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (110 mg, 0,230 mmole), em TFA (5 mL) e eliminou-se o TFA *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo oleoso obtido em CH₂Cl₂ (1 mL) e adicionou-se HCl 2 M, em Et₂O. Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Filtrou-se o sólido formado e triturou-se com CH₃CN, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropano-carboxamida (70 mg, rendimento de 67 %). RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,82 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,26 (s largo, 3H), 8,22 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,46-3,40 (m, 3H), 3,31-3,23 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 0,83-0,81 (m, 4H); CLEM (IQPA⁺) m/z 378,8, 379,9 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,18 minutos (processo 2).

Exemplo 30



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida

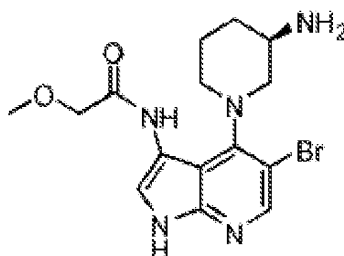
Etapa A: tratou-se 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H) e cloreto de ciclopentanocarbonilo (173 mg, 1,30 mmole), tal como descrito no exemplo 29, etapa A, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (210 mg, rendimento de 74 %). RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,04 (s largo, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 4H), 1,57-1,53 (m, 2H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 326, 327,9 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 3,18 minutos (processo 2).

Etapa B: tratou-se uma solução de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (205 mg, 0,629 mmole), em n-BuOH (5 mL), com piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (629 mg, 3,14 mmole) e agitou-se, a 160 $^{\circ}\text{C}$, durante 18 horas, num tubo selado. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo* e dissolveu-se o resíduo em EtOAc (50 mL) e lavou-se com água (2 x 10 mL). Secou-se a camada orgânica (MgSO_4), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25M, gradiente de CH_3CN /água a 5-80 %; 25 CV), para se obter um sólido, que cristalizou em CH_3CN , para se obter 1-(5-bromo-3-(ciclopentanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pipe-

ridin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (70 mg, rendimento de 22 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,56 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,64 (s largo, 1H), 6,90 (s largo, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,81-2,74 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 4H), 1,78-1,70 (m, 3H), 1,67-1,59 (m, 3H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,42-1,34 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 407,9 [(M-Boc)+H]⁺, tempo de retenção = 4,03 minutos (processo 2).

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 20 minutos, uma solução de 1-(5-bromo-3-(ciclopentanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (65 mg, 0,13 mmole), em TFA puro (5 mL). Depois, eliminou-se o TFA *in vacuo* e o resíduo evaporou-se em CH_2Cl_2 (10 mL). Dissolveu-se o resíduo oleoso obtido em CH_2Cl_2 (0,5 mL) e tratou-se com HCl 2 M, em Et_2O . Passados 30 minutos, à temperatura ambiente, filtrou-se o sólido formado lavou-se com mais Et_2O e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (38 mg, rendimento de 62 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,79 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,27 (s largo, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,59 (s largo, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,34-3,27 (m, 2H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 3H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 3H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,52-1,45 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 406,0, 408,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,42 minutos (processo 2).

Exemplo 31



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida

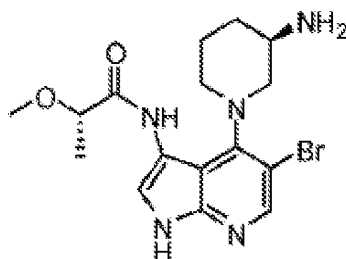
Etapa A: Adicionou-se ácido 2-metoxiacético (313 mg, 3,5 mmole), cloreto bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (885 mg, 3,5 mmole) e trietilamina (880 mg, 8,7 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (400 mg, 1,7 mmole, exemplo 1, etapa H), em DCM (50 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se uma solução aquosa 3 M de LiOH (4 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora e depois adicionou-se solução aquosa, saturada de Na₂CO₃ (200 mL). Extraíu-se a fase aquosa 3 vezes, com DCM (200 mL) e depois secaram-se as fases orgânicas combinadas com MgSO₄ e concentraram-se até à secagem. Isolou-se N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (236 mg, rendimento de 45 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: aqueceu-se para 160 °C, durante 18 horas, num tubo selado, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (100 mg, 0,3 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (199 mg, 1,0 mmole), em n-BuOH (4 mL). Após concentração, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 10-90 %; 30 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(2-metoxiacetamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (51 mg, rendimento de 32 %), sob a forma de um sólido.

Etapa C: agitou-se 1-(5-bromo-3-(2-metoxiacetamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo, em TFA (3 mL), durante 30 minutos e depois concentrou-se a mistura reacional até à secagem. Purificou-se

o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 12 M, gradiente de CH₃CN/água a 0-50 %; 20 CV), para se obter um sólido. Dissolveu-se o sólido numa quantidade mínima de metanol e adicionou-se, gota a gota, a uma solução 4 N de HCl, em dioxano. Recolheu-se o sólido resultante, lavou-se com DCM e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (22 mg, 55 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,78 (d, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,32 (s largo, 3H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,53-3,38 (m, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 365, 382 (M)⁺, tempo de retenção = 1,89 minutos (processo 1).

Exemplo 32



(S)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida

Etapa A: Adicionou-se ácido (S)-2-metoxipropanoico (181 mg, 1,74 mmole), cloreto bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fosfínico (443 mg, 1,74 mmole) e trietilamina (440 mg, 4,35 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,87 mmole, exemplo 1, etapa H), em DCM (50 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se uma solução aquosa 3 M de LiOH (4 mL). Agitou-se a mistura reacional,

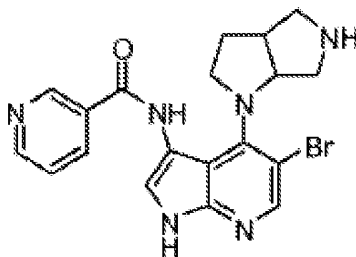
durante 1 hora e depois adicionou-se uma solução aquosa, saturada de Na₂CO₃ (200 mL). Extraiu-se a fase aquosa, 3 vezes, com DCM (200 mL) e depois secaram-se as fases orgânicas combinadas com MgSO₄ e concentraram-se até à secagem. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 20-100 %; 20 CV), para se obter (S)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (131 mg, rendimento de 48 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: aqueceu-se para 160 °C, durante 18 horas, num tubo selado, (S)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxi-propanamida (120 mg, 0,38 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (228 mg, 1,14 mmole), em n-BuOH (4 mL). Após concentração, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 10-90 %; 30 CV), para se obter (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-metoxipropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (84 mg, rendimento de 45 %), sob a forma de um sólido.

Etapa C: agitou-se, (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-metoxipropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (84 mg, 0,17 mmole), em TFA (3 mL), durante 30 minutos, e depois concentrou-se a mistura reacional até à secagem. Dissolveu-se o resíduo numa quantidade mínima de metanol e depois adicionou-se, gota a gota, a uma solução 4 N de HCl, em dioxano. Recolheu-se o sólido resultante e lavou-se com DCM e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de (S)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxi-propanamida (51 mg, rendimento de 76 %), sob a forma

de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,79 (d, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,40 (s largo, 3H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 4,04 (q, 1H), 3,61-3,50 (m, 2H), 3,48-3,36 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,41 (d, 3H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 379, 396 (M) $^+$, tempo de retenção = 1,95 minutos (processo 1).

Exemplo 33



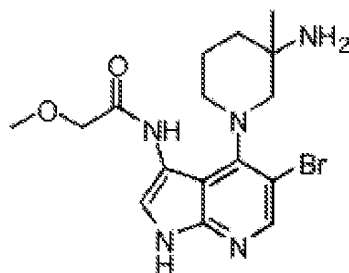
N-(5-Bromo-4-(hexa-hidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Aqueceu-se para 160 °C, durante 18 horas, num tubo selado, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,3 mmole, exemplo 1, etapa I) e hexa-hidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de terc-butilo (190 mg, 0,9 mmole), em n-BuOH (4 mL). Após concentração, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH_3CN /água a 10-90 %; 30 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)hexa-hidropirrol[2,3-c]pirrol-5(1H)-carboxilato de terc-butilo, sob a forma de um sólido.

Etapa B: agitou-se 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)hexa-hidropirrol[2,3-c]pirrol-5-(1H)-carboxilato de terc-butilo (84 mg, 0,16 mmole), em TFA (3 mL), durante 30 minutos e depois concentrou-se a mistura

reacional até à secagem. Dissolveu-se o resíduo numa quantidade mínima de metanol e depois adicionou-se, gota a gota, a uma solução 4 N de HCl, em dioxano. Recolheu-se o sólido resultante, lavou-se com DCM e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de N-(5-bromo-4-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (28 mg, rendimento de 41 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,15 (d, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,55 (s largo, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,39 (s largo, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,97-2,82 (m, 3H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 427 (M) $^+$, tempo de retenção = 1,99 minutos (processo 1).

Exemplo 34



N-(4-(3-Amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida

Etapa A: Adicionou-se, a 0 °C, carbonocloridrato de benzilo (4,5 mL, 31,7 mmole) a piperidino-3-carboxilato de etilo (5,0 g, 30,2 mmole) e K_2CO_3 (4,2 g, 30,2 mmole), em THF:água a 1:1 (100 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 2 horas e depois adicionou-se éter (50 mL). A camada orgânica separou-se, lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia em

gel de sílica (hexano:acetato de etilo a 5:1), para se obter piperidino-1,3-dicarboxilato de 1-benzil-3-etilo (7,60 g rendimento de 86 %), sob a forma de um óleo.

Etapa B: adicionou-se, bis(trimetilsilil)amida de lítio (12,9 mL, 12,9 mmole, solução 1 M em THF), a -78 °C, a piperidino-1,3-dicarboxilato de 1-benzil-3-etilo (3,0 g, 10,3 mmole), em THF (20 mL) e agitou-se a mistura reacional, a esta temperatura, durante 20 minutos. Adicionou-se MeI (0,867 mL, 13,9 mmole) e deixou-se a mistura reacional aquecer, para a temperatura ambiente. Passadas 2 horas, à temperatura ambiente, verteu-se a mistura em cloreto de amónio saturado (20 mL) e extraiu-se com éter, lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia em gel de sílica (hexano:acetato de etilo a 5:1), para se obter 3-metilpiperidino-1,3-dicarboxilato de 1-benzil-3-etilo (3,1 g, rendimento de 98 %), sob a forma de um óleo.

Etapa C: Adicionou-se LiOH (15,0 mL, 30,1 mmole) a 3-metilpiperidino-1,3-dicarboxilato de 1-benzil-3-etilo (3,0 g, 10,0 mmole), em etanol (15 mL) e agitou-se a mistura reacional, a 86 °C, durante 1 hora. Eliminou-se o etanol e adicionou-se éter (30 mL). Separou-se a camada aquosa e acidificou-se com hidrogenossulfato de potássio saturado até a um pH de cerca de 3 até cerca de 4, extraiu-se com acetato de etilo (50 mL), lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, isolou-se o ácido 1-(benziloxycarbonil)-3-metilpiperidino-3-carboxílico (2,6 g, rendimento de 92 %), sob a forma de um óleo.

Etapa D: Adicionou-se azida de difenilfosforilo ("DPPA"; 2,4 mL, 11,1 mmole) a ácido 1-(benziloxycarbonil)-3-metilpiperidino-3-carboxílico (2,5 g, 9,2 mmole) e TEA

(1,5 mL, 11,1 mmole), em t-BuOH (17,7 mL, 184,6 mmole). Aqueceu-se a mistura para a temperatura de refluxo, durante 6 horas e depois transferiu-se para um tubo selado e aqueceu-se para 126 °C, durante 3 dias. Eliminou-se o dissolvente e depois adicionou-se éter (50 mL) e bicarbonato de sódio saturado (30 mL). A camada orgânica separou-se, lavou-se com salmoura, secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia em gel de sílica (hexano:acetato de etilo a 5:1), para se obter 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpiperidino-1-carboxilato de benzilo (1,4 g, rendimento de 43 %), sob a forma de um sólido.

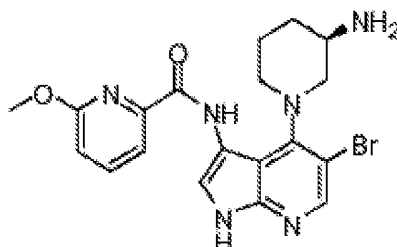
Etapa E: agitou-se, em atmosfera de H₂ (1 atm), durante 1 hora, 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpiperidino-1-carboxilato de benzilo (1,4 g, 4,0 mmole) e Pd/C a 10 % (0,21 g, 0,2 mmole), em MeOH (20 mL). Eliminou-se o catalisador por filtração e lavou-se com metanol. Concentrou-se o filtrado, para se obter 3-metilpiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,62 g, rendimento de 72 %), sob a forma de um sólido.

Etapa F: aqueceu-se para 160 °C, durante 48 horas, num tubo selado, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (100 mg, 0,331 mmole, exemplo 31, etapa A) e 3-metilpiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (213 mg, 0,993 mmole), em n-BuOH (4 mL). Após concentração, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 10-90 %; 30 CV), para se obter N-(4-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (65 mg, rendimento de 49 %), sob a forma de um sólido e 1-(5-bromo-3-(2-metoxiacetamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-3-metilpiperidin-3-il-carbamato de

terc-butilo (32 mg, rendimento de 19 %), sob a forma de um óleo.

Etapa G: dissolveu-se N-(4-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (65 mg, 0,16 mmole) numa quantidade mínima de metanol e depois adicionou-se a uma solução agitada de HCl 4 N, em dioxano. Filtrou-se o sólido resultante e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de N-(4-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (36 mg, rendimento de 55 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,90 (d, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,24 (s largo, 2H), 6,30 (s largo, 3H), 4,11 (q, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 3H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 3H), 1,46 (s, 3H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 379, 396 (M^+), tempo de retenção = 1,90 minutos (processo 1).

Exemplo 35



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-metoxipicolinamida

Etapa A: Tratou-se uma solução de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), em CH_2Cl_2 (10 mL), com ácido 6-metoxipicolínico (160 mg, 1,04 mmole), cloreto bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (332 mg, 1,30 mmole) e trietilamina (440 mg, 4,35 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura

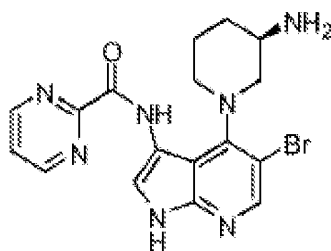
ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se uma solução aquosa 2 M de LiOH (3 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora e depois adicionou-se água (10 mL). O sólido separou-se, filtrou-se e lavou-se com CH₂Cl₂ (10 mL). Secou-se o bolo filtrado, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-metoxipicolinamida (229 mg, rendimento de 72 %). RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,17 (s, 1H), 12,25 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 4,05 (s, 3H); CLEM (IQPA⁺) m/z 365, 366,9 (M+H)⁺, tempo de retenção = 3,75 minutos (processo 2).

Etapa B: tratou-se uma solução de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-6-metoxipicolinamida (228 mg, 0,624 mmole), em n-BuOH (5 mL), com piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (375 mg, 1,87 mmole) e agitou-se, a 160 °C, durante 48 horas, num tubo selado. Concentrou-se a mistura *in vacuo* e diluiu-se o resíduo com água (25 mL) e extraiu-se com EtOAc (3 x 20 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados com sulfato de magnésio anidro e filtraram-se. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* e purificou-se por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 5-85 %; 25 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(6-metoxipicolinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (91,5 mg, rendimento de 27 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) m/z 445,1, 447,1, 454,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 4,03 minutos (processo 2).

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 45 minutos, 1-(5-bromo-3-(6-metoxipicolinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (90 mg, 0,17 mmole), em TFA (3 mL) e depois concentrou-se *in*

vacuo. Dissolveu-se o resíduo numa quantidade mínima de metanol e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N. Filtrou-se o precipitado formado e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)6-metoxipicolinamida (27 mg, rendimento de 29 %). RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,86 (s, 1H), 10,84 (s largo, 1H), 8,34 (s largo, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,80 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,40-3,24 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,28-2,12 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 428, 445, 447,0 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 2,61 minutos (processo 2).

Exemplo 36



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]-
piridin-3-il)pirimidino-2-carboxamida

Etapa A: Tratou-se uma solução de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), em CH_2Cl_2 (10 mL), com ácido pirimidino-2-carboxílico (129 mg, 1,04 mmole), cloreto bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (332 mg, 1,30 mmole) e trietilamina (440 mg, 4,35 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 48 hora e depois adicionou-se água (10 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora. Filtrou-se o sólido separado e lavou-se com CH_2Cl_2 (10 mL). Secou-se o bolo filtrado, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-

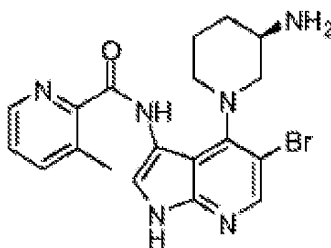
1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidino-2-carboxamida (110 mg, rendimento de 38 %). RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,21 (s largo, 1H), 10,47 (s, 1H), 9,06 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,77 (t, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 335,9, 337,9 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 2,70 minutos (processo 2).

Etapa B: tratou-se uma solução de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidino-2-carboxamida (110 mg, 0,328 mmole), em n-BuOH (5 mL), com piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (197 mg, 0,982 mmole) e agitou-se, a 160 °C, durante 48 horas, num tubo selado. Concentrou-se a mistura *in vacuo* e diluiu-se o resíduo com água (25 mL) e extraiu-se com EtOAc (3 x 20 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados com sulfato de magnésio anidro e filtraram-se. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH_3CN /água a 5-85 %; 25 CV), para se obter (R)-1-(5-bromo-3-(pirimidino-2-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (67,6 mg, rendimento de 40 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA $^+$) m/z 416, 418 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 3,40 minutos (processo 2).

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 45 minutos, 1-(5-bromo-3-(pirimidino-2-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (67 mg, 0,13 mmole), em TFA (3 mL) e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo numa quantidade mínima de metanol e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N. Filtrou-se o precipitado formado e secou-se em vácuo forte, para se obter sal do cloridrato de (R)-N-(4-(3-amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-pirimidino-2-carboxamida (10 mg, rendimento de 16 %). RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,87 (s, 1H), 11,38 (s largo, 1H),

9,14 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (s, 3H), 8,18-8,16 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 1H), 1,62-1,48 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 399, 416,0 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,25 minutos (processo 2).

Exemplo 37



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilpicolinamida

Etapa A: Tratou-se uma solução de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), em CH₂Cl₂ (10 mL), com ácido 3-metilpicolínico (143 mg, 1,04 mmole), cloreto bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (332 mg, 1,30 mmole) e trietilamina (440 mg, 4,35 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Filtrou-se a mistura para eliminar o produto e concentrou-se o filtrado *in vacuo*. Agitou-se o resíduo, em THF anidro (10 mL), tratou-se com uma solução 2 M de LiOH (3 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente orgânico *in vacuo* e depois adicionou-se água (10 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora. Filtrou-se o sólido, que se separou e lavou-se com água e CH₂Cl₂ (10 mL). Secou-se os bolos do filtrado combinados, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilpicolinamida (197 mg, rendimento de 65 %). RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,13 (s largo, 1H),

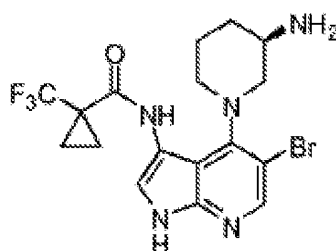
10,42 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 2,67 (s, 3H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 349,1, 351 (M+H)⁺, tempo de retenção = 3,42 minutos (processo 3).

Etapa B: tratou-se uma solução de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilpicolinamida (197 mg, 0,566 mmole), em n-BuOH (5 mL), com piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (453 mg, 2,263 mmole) e agitou-se, a 160 °C, durante 48 horas, num tubo selado. Concentrou-se a mistura *in vacuo* e diluiu-se o resíduo com água (25 mL) e extraiu-se com EtOAc (3 x 20 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados com sulfato de magnésio anidro e filtraram-se. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 5-85 %; 25 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(3-metilpicolinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (83,8 mg, rendimento de 28 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 429,1, 431,1, 531,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 4,32 minutos (processo 2).

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1,5 horas, 1-(5-bromo-3-(3-metilpicolinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (83 mg, 0,16 mmole), em TFA (5 mL) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, Coluna C-18 12 M, gradiente de CH₃CN/água a 3-65 %; 14 CV). Dissolveu-se o resíduo numa quantidade mínima de metanol e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N. Filtrou-se o precipitado formado e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilpicolinamida (65,9 mg, rendimento de

78 %). RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,85 (s, 1H), 11,38 (s largo, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,38 (s largo, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 3,98-3,84 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,08-2,80 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,64-1,48 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 412, 429 $(\text{M}+\text{H})^+$, tempo de retenção = 2,66 minutos (processo 2).

Exemplo 38



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida

Etapa A: tratou-se uma solução de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), em CH_2Cl_2 (10 mL), com ácido 1-(trifluorometil)-ciclopropanocarboxílico (161 mg, 1,04 mmole), cloreto bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (332 mg, 1,30 mmole) e trietilamina (440 mg, 4,35 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Concentrou-se a mistura *in vacuo*. Agitou-se o resíduo em THF anidro (10 mL), tratou-se com uma solução 2 M de LiOH (3 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente orgânico *in vacuo* e depois adicionou-se água (10 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora. Filtrou-se o sólido, que se tinha separado e lavou-se com água e CH_2Cl_2 (10 mL). Secou-se o bolo filtrado, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-

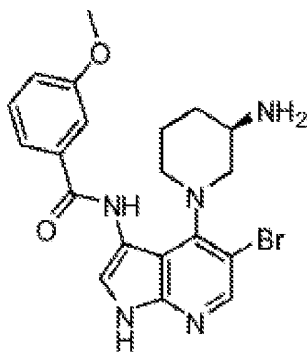
il)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida (229,5 mg, rendimento de 72 %). RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,15 (s largo, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 2H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 366, 368 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 3,32 minutos (processo 3).

Etapa B: tratou-se uma solução de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida (229 mg, 0,627 mmole), em n-BuOH (5 mL), com piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (505 mg, 2,507 mmole) e agitou-se, a 160 °C, durante 48 horas, num tubo selado. Concentrou-se a mistura *in vacuo* e diluiu-se o resíduo com água (25 mL) e extraiu-se com EtOAc (3 x 20 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados com sulfato de magnésio anidro e filtraram-se. Concentrou-se o filtrado *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH_3CN /água a 5-85 %; 25 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (65 mg, rendimento de 19 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA $^+$) m/z 429,1, 446,1, 492,1, 548,1 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 3,79 minutos (processo 3).

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1,5 horas 1-(5-bromo-3-(1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (65 mg, 0,12 mmole), em TFA (5 mL) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, Coluna C-18 12 M, gradiente de CH_3CN /água a 3-65 %; 14 CV). Dissolveu-se o resíduo obtido numa quantidade mínima de metanol e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N. Filtrou-se o precipitado formado e secou-se em vácuo

forte, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-(tri-fluorometil)ciclopropanocarboxamida (58 mg, rendimento de 94 %). RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,97 (s largo, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,50-3,22 (m, 4H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,76-1,46 (m, 4H), 1,36-1,44 (m, 2H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 429,2, 446,1, 448,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tempo de retenção = 2,07 minutos (processo 3).

Exemplo 39



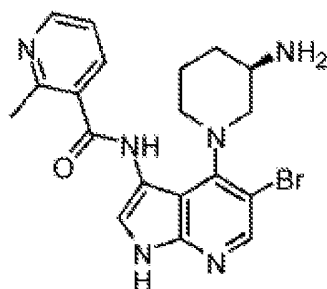
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]pi-
ridin-3-il)-3-metoxibenzamida

Etapa A: colocou-se 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (250 mg, 1,09 mmole, exemplo 1, etapa H), cloreto de 3-metoxibenzoílo (389 mg, 2,28 mmole) e trietilamina (757 μL , 5,43 mmole), em DCM (5 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Adicionou-se LiOH 3 M (3 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos e depois verteu-se em água. Depois, filtrou-se a mistura e lavou-se com DCM e água, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxibenzamida sólida (219 mg, rendimento de 55 %).

Etapa B: colocou-se N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxibenzamida (215 mg, 0,590 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (414 mg, 2,07 mmole), em n-BuOH (5 mL) e aqueceu-se para 155 °C, durante 72 horas. Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se até à secagem. Purificou-se o resíduo impuro por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade Biotage Horizon, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 5-90 %), para se obter 1-(5-bromo-3-(3-metoxibenzamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (238 mg, rendimento de 74 %).

Etapa C: agitou-se, durante 20 minutos, à temperatura ambiente, 1-(5-bromo-3-(3-metoxibenzamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (238 mg, 0,437 mmole), em TFA (2 mL) e depois concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade Biotage Horizon, coluna C-18 25 M, gradiente CH₃CN/água a 0-50 % com TFA a 0,1 %), para se obter um sal de TFA, que se voltou a dissolver em MeOH a 10 %, em DCM (2 mL) e adicionou-se, gota a gota, uma solução etérea agitada de HCl 2 M. Filtrou-se o precipitado resultante e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxibenzamida (96 mg, rendimento de 42 %). RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,20 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,48 (d, 1H), 3,30-3,05 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,46-1,28 (m, 2H); CLEM (IQPA⁺) m/z 447,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,36 minutos (processo 2).

Exemplo 40



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metilnicotinamida

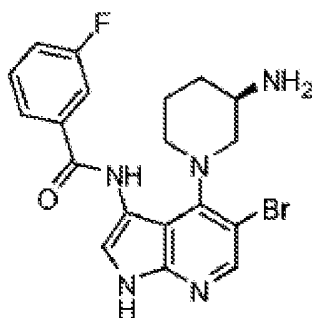
Etapa A: Colocou-se 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 2-metilnicotínico (250 mg, 1,83 mmole), cloreto bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (465 mg, 1,83 mmole) e trietilamina (0,606 mL, 4,35 mmole), em DCM (5 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 90 minutos. Adicionou-se LiOH 3 M (5 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 20 minutos e depois verteu-se em água. Depois, filtrou-se a mistura e lavou-se com água e DCM. Secou-se o sólido filtrado, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metilnicotinamida (254 mg, rendimento de 84 %).

Etapa B: preparou-se 1-(5-bromo-3-(2-metilnicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (190 mg, rendimento de 49,3 %), de acordo com o exemplo 39, etapa B, a partir de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metilnicotinamida (254 mg, 0,727 mmole). Aqueceu-se a mistura reacional, durante 48 horas em vez de 72 horas.

Etapa C: adicionou-se HCl 4 N, em dioxano (3 mL) a 1-(5-bromo-3-(2-metilnicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (190 mg,

0,359 mmole), em DCM (3 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Após concentração, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade Biotage Horizon, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 5-90 %). Purificou-se o composto novamente por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade Biotage Horizon, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 5-80 %). Depois, purificou-se o composto novamente por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade Biotage Horizon, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 0-50 % com TFA a 0,1 %), para se obter sal de TFA, que se voltou a dissolver em MeOH a 10 %, em DCM e adicionou-se, gota a gota, a uma solução etérea agitada de HCl 2 N. Filtrou-se o precipitado resultante e secou-se para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metil-nicotinamida (52,1 mg, rendimento de 26 %). RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,66 (dd, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,59 (d, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,30-3,15 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,47 (m, 2H); CLEM (IQPA⁺) m/z 431,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,18 minutos (processo 2).

Exemplo 41



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]pi-
ridin-3-il)-3-fluorobenzamida

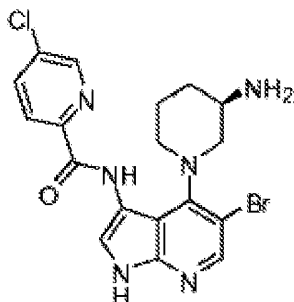
Etapa A: colocou-se 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 3-fluorobenzoico (256 mg, 1,83 mmole), cloreto bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (465 mg, 1,83 mmole) e trietilamina (0,606 mL, 4,35 mmole), em DCM (5 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Depois, adicionou-se LiOH 3 M (3 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos e depois verteu-se em água. Extraíu-se a camada aquosa, várias vezes, com DCM e secaram-se as fases orgânicas combinadas, filtraram-se e concentraram-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluorobenzamida.

Etapa B: colocou-se N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluorobenzamida (306 mg, 0,869 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (522 mg, 2,61 mmole), em n-BuOH (5 mL) e aqueceu-se para 155 °C, durante 42 horas, num tubo selado. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se até à secagem. Purificou-se o resíduo impuro por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade Biotage Horizon, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 5-80 %), para se obter 1-(5-bromo-3-(3-fluorobenzamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (125 mg, rendimento de 27 %).

Etapa C: preparou-se cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluorobenzamida (41,2 mg, rendimento de 35 %), de acordo com o exemplo 39, etapa C, a partir de 1-(5-bromo-3-(3-fluorobenzamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (125 mg, 0,235 mmole). RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,27 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (t, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,41

(m, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,21-3,07 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,35 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 432,0 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,34 minutos (processo 2).

Exemplo 42



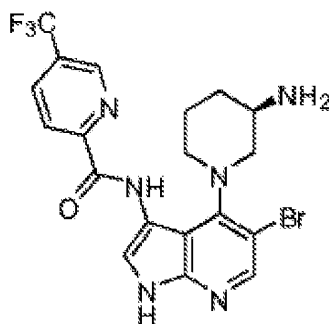
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]pi-
ridin-3-il)-5-cloropicolinamida

Etapa A: Adicionou-se TEA (0,61 mL, 4,35 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,87 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 5-cloropicolínico (160 mg, 1,04 mmole) e BOP-Cl (332 mg, 1,30 mmole), em DCM (5 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se uma solução de LiOH (2 N, 3 mL). Agitou-se a mistura, durante 30 minutos e adicionou-se água (10 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, lavou-se com DCM (10 mL) e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-cloropicolinamida (240 mg, rendimento de 73 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: agitou-se, a 148 °C (banho), durante 40 horas, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-cloropicolinamida (240 mg, 0,64 mmole), piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (380 mg, 1,91 mmole) e DIEA (0,17 mL, 0,95 mmole), em n-BuOH (2 mL). Eliminou-se o dissolvente e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (20 mL), lavou-se

com água (10 mL) e salmoura (10 mL) e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente CH₃CN/água a 30-75 %; 30 CV), para se obter um sólido. Dissolveu-se este sólido, em DCM (3 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em DCM (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)picolinamida (50 mg, rendimento de 14 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,24 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,40-1,48 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 451 (M+H)⁺.

Exemplo 43



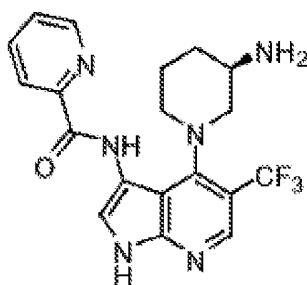
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)picolinamida

Etapa A: Adicionou-se TEA (0,61 mL, 4,35 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,87 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 5-(trifluorometil)-picolínico (200 mg, 1,04 mmole) e BOP-Cl (330 mg, 1,30 mmole), em DCM (5 mL). Agitou-se a mistura reacional, à

temperatura ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se uma solução de LiOH (3 mL, 2 N). Agitou-se a mistura, durante 30 minutos e adicionou-se água (10 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, lavou-se com DCM (10 mL) e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)picolinamida (195 mg, rendimento de 55 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: agitou-se, a 148 °C (banho), durante 18 horas e a 160 °C, durante 5 horas, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)picolinamida (195 mg, 0,48 mmole), piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (290 mg, 1,45 mmole) e DIEA (0,17 mL, 0,97 mmole), em N-metilpirrolidona ("NMP"; 2 mL). Adicionou-se acetato de etilo (20 mL) e lavou-se a mistura com água (10 mL) e salmoura (10 mL) e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 45-85 %; 30 CV), para se obter um sólido. Dissolveu-se este sólido em DCM (3 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em DCM (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, para se obter (R)-N-(4-(3-amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-(trifluorometil)picolinamida (24 mg, rendimento de 8 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,77 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,53 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 483 (M+H)⁺.

Exemplo 44



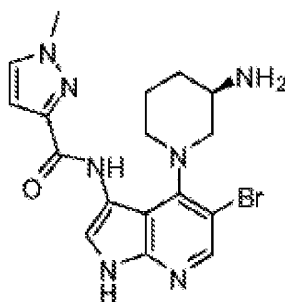
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida

Etapa A: Adicionou-se cloridrato de cloreto de picolinoílo (270 mg, 1,53 mmole) a 4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (240 mg, 1,02 mmole, exemplo 11, etapa G), em piridina (5 mL). Agitou-se a mistura reacional, a 0 °C, durante 10 minutos e depois eliminou-se a piridina. Adicionou-se THF (5 mL) e LiOH 2 N (3 mL) e agitou-se, durante 20 minutos. Eliminou-se o THF e adicionou-se água (20 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração e secou-se, para se obter N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida (280 mg, rendimento de 79 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: agitou-se, a 156 °C (banho), durante 10 horas, N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-picolinamida (280 mg, 0,81 mmole), piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (490 mg, 2,42 mmole) e DIEA (0,28 mL, 1,61 mmole), em NMP (2 mL). Adicionou-se acetato de etilo (20 mL), lavou-se a camada orgânica com água (10 mL) e salmoura (10 mL) e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 40-80 %; 30 CV), para se obter um sólido. Dissolveu-se este

sólido em DCM (3 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em DCM (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida (195 mg, rendimento de 47 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,40 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,42 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 405 (M+H) $^+$.

Exemplo 45



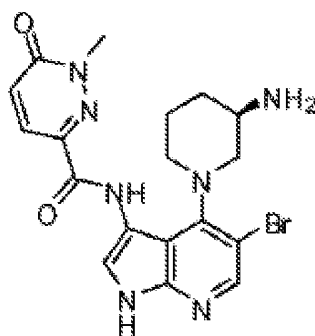
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Etapa A: Adicionou-se TEA (1,21 mL, 8,69 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (400 mg, 1,74 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (260 mg, 2,09 mmole) e BOP-Cl (60 mg, 2,61 mmole), em DCM (5 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se uma solução de LiOH (3 mL, 2 N). Agitou-se a mistura durante 30 minutos e adicionou-se água (10 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, lavou-se com DCM (5 mL) e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-

il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (30 mg, rendimento de 66 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: agitou-se, a 156 °C (banho), durante 24 horas, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (0,190 g, 0,56 mmole), piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,34 g, 1,69 mmole) e DIEA (0,2 mL, 1,12 mmole), em NMP (2 mL). Eliminou-se o dissolvente e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL) e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 30-70 %; 30 CV), para se obter um sólido. Dissolveu-se este sólido em DCM (3 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em DCM (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (0,0096 g, rendimento de 3 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,22 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,48-1,54 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 418 (M+H)⁺.

Exemplo 46



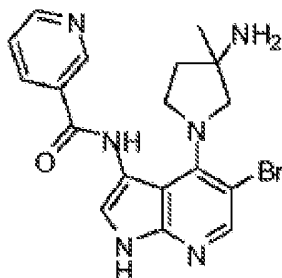
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]pi-
ridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazino-3-carboxami-
da

Etapa A: Adicionou-se TEA (0,61 mL, 4,35 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,20 g, 0,87 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazino-3-carboxílico (0,16 g, 1,04 mmole) e BOP-Cl (0,29 g, 1,13 mmole), em DCM (5 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se uma solução de LiOH (3 mL, 2 N). Agitou-se a mistura durante 30 minutos e adicionou-se água (10 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, lavou-se com DCM (5 mL) e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazino-3-carboxamida (0,223 g, rendimento de 70 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: agitou-se, a 156 °C (banho), durante 18 horas, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazino-3-carboxamida (0,223 g, 0,61 mmole), piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,366 g, 1,83 mmole) e DIEA (0,21 mL, 1,22 mmole), em NMP (2 mL). Eliminou-se o dissolvente e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL) e secou-se com sulfato de sódio. Após a

eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 30-70 %; 30 CV), para se obter um sólido. Dissolveu-se este sólido em DCM (3 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em DCM (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazino-3-carboxamida (0,022 g, rendimento de 6 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,20 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,41-1,49 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 446 (M+H)⁺.

Exemplo 47



N-(4-(3-Amino-3-metilpirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Adicionou-se carbonocloridrato de benzilo (3,57 mL, 25,36 mmole), a 0 °C, a cloridrato de pirrolidino-3-carboxilato de metilo (4,00 g, 24,15 mmole) e K₂CO₃ (6,68 g, 48,3 mmole), em THF:água (100 mL, 1:1). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 2 horas.

Adicionou-se éter (50 mL). A camada orgânica separou-se, lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia (hexano:acetato de etilo a 3:1), para se obter pirrolidino-1,3-dicarboxilato de 1-benzil-3-metilo (3,45 g, rendimento de 54 %), sob a forma de um óleo.

Etapa B: adicionou-se bis(trimetilsilil)amida de lítio (16,4 mL, 16,4 mmole) a pirrolidino-1,3-dicarboxilato de 1-benzil-3-metilo (3,45 g, 13,1 mmole), em THF (20 mL), a -78 °C e agitou-se a mistura reacional, a -78 °C, durante 20 minutos. Adicionou-se MeI (1,10 mL, 17,7 mmole) e deixou-se a mistura reacional aquecer para a temperatura ambiente. Passadas 2 horas, à temperatura ambiente, verteu-se a mistura em cloreto de amônio saturado (20 mL), extraiu-se com éter, lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia (hexano:acetato de etilo a 4:1), para se obter 3-metilpirrolidino-1,3-dicarboxilato de 1-benzil-3-metilo (2,72 g, rendimento de 75 %), sob a forma de um óleo.

Etapa C: adicionou-se 3-metilpirrolidino-1,3-dicarboxilato de 1-benzil-3-metilo (2,72 g, 9,81 mmole), em etanol (15 mL) a uma solução 3 M de LiOH (14,7 mL, 29,4 mmole) e agitou-se a mistura reacional, a 78 °C (banho), durante 1 hora. Eliminou-se o etanol e adicionou-se éter (30 mL). Separou-se a camada aquosa e acidificou-se com hidrogenossulfato de potássio saturado, até a um pH de cerca de 3 até cerca de 4, extraiu-se com acetato de etilo (50 mL), lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, isolou-se o ácido 1-(benziloxi-carbonil)-3-metilpirrolidino-3-carboxílico (2,56 g, rendimento de 99 %), sob a forma de um óleo.

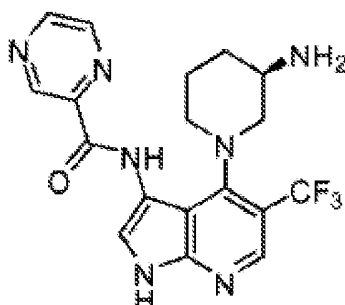
Etapa D: adicionou-se DPPA (2,52 mL, 11,67 mmole) a ácido 1-(benziloxycarbonil)-3-metilpirrolidino-3-carboxílico (2,56 g, 9,72 mmole) e TEA (1,63 mL, 11,7 mmole), em t-BuOH (27,9 mL, 291,7 mmole). Aqueceu-se a mistura para a temperatura de refluxo, durante 1 hora e depois transferiu-se para um tubo selado e aqueceu-se para 100 °C (banho), durante 24 horas. Eliminou-se o dissolvente e adicionou-se éter (50 mL) e bicarbonato de sódio saturado (30 mL). A camada orgânica separou-se, lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia (hexano:acetato de etilo a 5:1), para se obter 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpirrolidino-1-carboxilato de benzilo (2,0 g, rendimento de 61 %), sob a forma de um óleo.

Etapa E: agitou-se, em atmosfera de H₂, durante 1 hora, 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilpirrolidino-1-carboxilato de benzilo (2,00 g, 5,98 mmole) e Pd/C a 10 % (0,32 g, 0,30 mmole), em MeOH (20 mL). Eliminou-se o catalisador por filtração e lavou-se com metanol. Concentrou-se o filtrado, para se obter 3-metilpirrolidin-3-il-carbamato de terc-butilo (1,15 g, 96 %), sob a forma de um sólido.

Etapa F: agitou-se, a 156 °C (banho), durante 6 horas, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,085 g, 0,254 mmole, exemplo 1, etapa I), 3-metilpirrolidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,152 g, 0,76 mmole) e DIEA (0,08 mL, 0,5 mmole), em n-BuOH (2 mL). Eliminou-se o dissolvente e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL) e secou-se com sulfato de sódio. Após a eliminação do dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 10-80 %; 25 CV), para se

obter um sólido. Dissolveu-se este sólido em DCM (3 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em DCM (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, para se obter cloridrato de N-(4-(3-amino-3-metilpirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,072 g, rendimento de 54 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 9,16 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 3,80-3,94 (m, 3H), 3,62 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,23 (s, 3H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 48



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)quinoxalino-2-carboxamida

Etapa A: colocou-se 4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,200 g, 0,849 mmole, exemplo 11, etapa G) e ácido pirazino-2-carboxílico (0,221 g, 1,78 mmole), em DCM (5 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se, BOP-Cl (0,454 g, 1,78 mmole), seguido da adição de trietilamina (0,592 mL, 4,24 mmole). Agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora. Depois, adicionou-se uma solução aquosa 3 M de LiOH (3 mL) e agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos. Depois, adicionou-se água (10 mL) e DCM (10 mL) e filtrou-se a mistura reacional. Transformou-se o

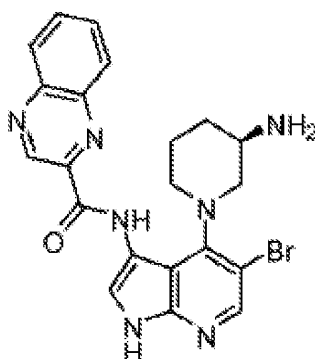
sólido resultante numa pasta com DCM:MeOH a 10:1 e filtrou-se, para se obter N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirazino-2-carboxamida sólida (0,23 g, rendimento de 79 %).

Etapa B: colocou-se N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirazino-2-carboxamida (0,230 g, 0,673 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,404 g, 2,02 mmole), em n-BuOH (3 mL) e aqueceu-se para 155 °C, durante 18 horas, num tubo selado. Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se até à secagem. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 5-75 %; 25 CV), para se obter 1-(3-(pirazino-2-carboxamido)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,120 g, rendimento de 35 %).

Etapa C: colocou-se 1-(3-(pirazino-2-carboxamido)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,120 g, 0,237 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Depois concentrou-se a mistura reacional até à secagem, para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 0-50 %; 25 CV). Depois, dissolveu-se o produto purificado, em DCM (com uma quantidade mínima de MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se, gota a gota, a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, secou-se e recolheu-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-

pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirazino-2-carboxamida (0,071 g, rendimento de 62 %). RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,84 (s, 1H), 8,59-8,59 (m, 1H), 8,52-8,52 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 3H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 49



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)quinoxalino-2-carboxamida

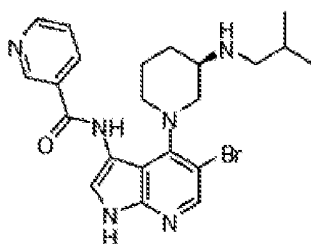
Etapa A: Colocou-se 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,160 g, 0,696 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido quinoxalino-2-carboxílico (0,254 g, 1,46 mmole), BOP-Cl (0,372 g, 1,46 mmole) e trietilamina (0,352 g, 3,48 mmole), em DCM (5 mL), à temperatura ambiente e agitou-se, durante 15 horas. Depois, adicionou-se uma solução aquosa 3 M de LiOH (3 mL) e agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos. Depois, adicionou-se água (10 mL) e DCM (10 mL) e filtrou-se a mistura reacional. Transformou-se o sólido resultante em pasta com DCM:MeOH a 10:1 e filtrou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)quinoxalino-2-carboxamida sólida (0,240 g, rendimento de 89 %).

Etapa B: colocou-se N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)quinoxalino-2-carboxamida (0,240 g,

0,621 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,373 g, 1,86 mmole), em n-BuOH (3 mL) e aqueceu-se para 155 °C, durante 48 horas, num tubo selado. Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se até à secagem. Purificou-se o resíduo resultante por CLAR de fase inversa (gradiente de água:ACN a 5:75, sistema Gilson), para se obter 1-(5-bromo-3-(quinoxalino-2-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,040 g, rendimento de 11 %).

Etapa C: colocou-se 1-(5-bromo-3-(quinoxalino-2-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,040 g, 0,071 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem, para se obter o produto impuro, que se purificou por CLAR de fase inversa (ACN em água a 0-50 %, sistema Gilson). Depois, dissolveu-se o produto purificado em DCM (com uma quantidade mínima de MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se, gota a gota, a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante secou-se e recolheu-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)quinoxalino-2-carboxamida (0,007 g, rendimento de 18 %). CLEM (IQPA⁺) m/z 466, 468 (M)⁺ (processo 2).

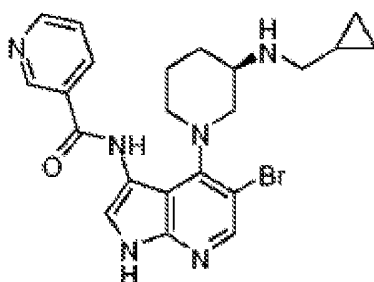
Exemplo 50



(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(isobutilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)nicotinamida

Colocou-se cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,075 g, 0,14 mmole, exemplo 1A), DIEA (0,100 mL, 0,57 mmole, d 0,742) e ortoformiato de trimetilo (0,32 mL, 2,9 mmole), em MeOH (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se isobutiraldeído (0,026 mL, 0,29 mmole) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Depois, adicionou-se NaBH₄ (0,014 g, 0,36 mmole) e agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora. Verteu-se a mistura reacional em água e extraiu-se com DCM. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO₄), filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que se purificou por CLAR de fase inversa (acetonitrilo ("ACN") em água a 0-50 %, sistema Gilson). Depois, dissolveu-se o produto purificado em DCM (com uma quantidade mínima de MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se, gota a gota, a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, secou-se e recolheu-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(isobutilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,050 g, rendimento de 60 %). RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 9,16-9,16 (m, 1H), 8,83-8,82 (m, 1H), 8,77-8,75 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,34-3,33 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,77-2,67 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,68-1,65 (m, 1H), 1,52-1,49 (m, 1H), 1,35-1,32 (m, 1H), 0,80-0,78 (m, 6H); CLEM (IQPA⁺) m/z 471, 473 (M+H)⁺.

Exemplo 51

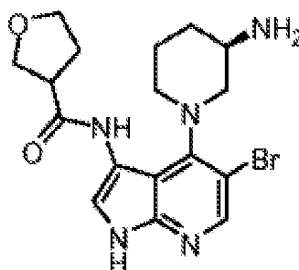


(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Colocou-se cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,075 g, 0,14 mmole, exemplo 1A), ortoformiato de trimetilo (0,32 mL, 2,9 mmole) e DIEA (0,100 mL, 0,57 mmole; d 0,742), em MeOH (3 mL). Depois, adicionou-se ciclopropanocarbaldeído (0,022 mL, 0,29 mmole) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Depois, adicionou-se NaBH₄ (0,014 g, 0,36 mmole) e agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora. Verteu-se a mistura reacional em água e extraiu-se com DCM. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO₄), filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que se purificou por CLAR de fase inversa (ACN em água a 0-50 %, sistema Gilson). Depois, dissolveu-se o produto purificado em DCM (com uma quantidade mínima de MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se, gota a gota, a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, secou-se e recolheu-se, para se obter um sal do cloridrato de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(ciclopropilmetilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,050 g, rendimento de 60 %). RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,98-8,98 (m, 1H), 8,65-8,64 (m, 1H), 8,52-8,50 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,18-3,04 (m, 3H), 2,97-2,92 (m, 1H),

2,69-2,55 (m, 2H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,55-1,52 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,21-1,17 (m, 1H), 0,74-0,68 (m, 1H), 0,36-0,32 (m, 2H), 0,05-0,00 (m, 2H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 469, 471 (M+H)⁺.

Exemplo 52



N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-3-carboxamida

Etapa A: Tratou-se uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido tetra-hidrofuran-3-carboxílico (202 mg, 1,74 mmole) e trietilamina (606 µL, 4,35 mmole), em CH₂Cl₂ (10 mL), à temperatura ambiente, com BOP-Cl (162 mg, 1,74 mmole). Agitou-se a mistura, durante 60 minutos e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo resultante em THF (10 mL) e tratou-se com hidrato de hidróxido de lítio (109 mg, 2,61 mmole), em água (1 mL). Passados 30 minutos, concentrou-se a mistura *in vacuo* e adicionou-se água (5 mL) ao resíduo. Filtrou-se o sólido formado, lavou-se com mais água e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidro-furan-3-carboxamida (210 mg, rendimento de 74 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,07 (s largo, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,81-3,68 (m, 3H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 2H); CLEM

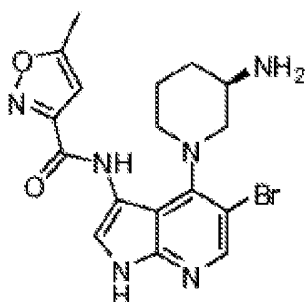
(IQPA⁺) m/z 327,9, 329,9 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,44 minutos (processo 2).

Etapa B: tratou-se uma solução de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-3-carboxamida (205 mg, 0,625 mmole), em n-BuOH (5 mL), com piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (626 mg, 3,12 mmole) e agitou-se, a 160 °C, durante 18 horas, num tubo selado. Depois, eliminou-se o dissolvente *in vacuo* e dissolveu-se o resíduo em EtOAc (50 mL) e lavou-se com água (1 x 10 mL). Secou-se a camada orgânica (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna C-18 (25 M+), numa unidade SP4 Biotage, eluindo-se com um gradiente de CH₃CN/água a 7-80 % (25 CV), para se obter (3R)-1-(5-bromo-3-(tetra-hidrofuran-3-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (65 mg, rendimento de 20 %). RMN do ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,65 (s, 1H), 8,78 (s largo, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 4,54-4,47 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,18-3,09 (m, 2H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); CLEM (IQPA⁺) m/z 508,1, 510 (M+H)⁺, tempo de retenção = 3,42 minutos (processo 2).

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, uma solução de (3R)-1-(5-bromo-3-(tetra-hidrofuran-3-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (57 mg, 0,11 mmole) em TFA puro (5 mL) e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo oleoso em várias gotas de CH₂Cl₂ e tratou-se com HCl 2 M, em Et₂O (3 mL). Filtrou-se o sólido formado, lavou-se com mais Et₂O e purificou-se por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (Biotage C-18, 12 M+), numa unidade SP4

Biotage, eluindo-se com um gradiente de CH₃CN/água a 5-60 %. Dissolveu-se o produto isolado em várias gotas de MeOH/CH₂Cl₂ a 10 % e tratou-se com HCl 2 M, em Et₂O (4 mL). Filtrou-se o precipitado formado, lavou-se com mais Et₂O (2 x 2 mL), seguido de CH₃CN (1 mL) e secou-se, para se obter cloridrato de N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-3-carboxamida (20 mg, rendimento de 37 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,84 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,24 (s largo, 4H), 7,57 (s, 1H), 3,84-3,71 (m, 4H), 3,44-3,36 (m, 3H), 3,28-3,21 (m, 2H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 3H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 408, 410 (M+H)⁺, tempo de retenção = 1,99 minutos (processo 2).

Exemplo 53



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida

Etapa A: Tratou-se uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (221 mg, 1,74 mmole) e trietilamina (606 µL, 4,35 mmole), em CH₂Cl₂ (10 mL), à temperatura ambiente, com BOP-Cl (162 mg, 1,74 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite e adicionou-se mais BOP-Cl (81 mg, 0,87 mmole) e ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (110 mg, 0,87 mmole).

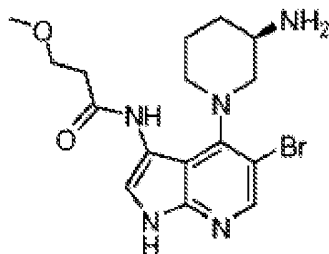
Agitou-se a mistura, durante mais 48 horas, à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se LiOH 2 M (3 mL) à mistura e agitou-se, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente orgânico *in vacuo* e adicionou-se água:CH₂Cl₂ (11 mL; 10:1) ao resíduo aquoso. Filtrou-se o sólido formado, lavou-se com mais água e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida (210 mg, rendimento de 71 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,12 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 2,45 (s, 3H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 338,9, 340,9 (M+H)⁺, tempo de retenção = 3,16 minutos (processo 2).

Etapa B: agitou-se, a 150 °C, durante 24 horas, num tubo selado, uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida (200 mg, 0,590 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (591 mg, 2,95 mmole), em n-BuOH (5 mL). Depois, concentrou-se a mistura reacional *in vacuo* e purificou-se o resíduo líquido por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (Biotage C-18 Flash 25 M+), numa unidade SP4 Biotage, eluindo-se com um gradiente CH₃CN/água a 10-80 % (24 CV). O produto isolado cristalizou em MeOH/CH₃CN, para se obter 1-(5-bromo-3-(5-metilisoxazol-3-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (40 mg, rendimento de 13 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 519, 521 (M+H)⁺, tempo de retenção = 4,08 minutos (processo 2).

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, uma solução de 1-(5-bromo-3-(5-metilisoxazol-3-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (38 mg, 0,073 mmole), em TFA puro (2 mL) e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo em várias gotas de CH₂Cl₂ e tratou-se com HCl 2 M, em Et₂O

(2 mL). Purificou-se o sólido isolado por cromatografia de fase inversa em coluna C-18 (Biotage C-18, 12 M+), numa unidade SP4, eluindo-se com um gradiente de CH₃CN/água a 4-60 % (14 CV). Dissolveu-se o resíduo em várias gotas de CH₂Cl₂ e adicionou-se HCl 2 M, em Et₂O (2 mL). Filtrou-se o precipitado formado, lavou-se com mais Et₂O e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida (11 mg, rendimento de 28 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,95 (d, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,25 (s largo, 3H), 7,97 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,21-2,13 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,55-1,44 (m, 1H); CLEM 402 (IQPA⁺) m/z (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,49 minutos (processo 2).

Exemplo 54



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida

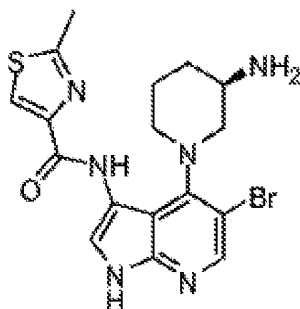
Etapa A: Tratou-se uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 3-metoxipropanoico (204,2 µL, 2,174 mmole) e trietilamina (605,9 µL, 4,347 mmole), em CH₂Cl₂ (10 mL), à temperatura ambiente, com BOP-Cl (202,7 mg, 2,174 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 24 horas. Depois, adicionou-se LiOH·H₂O 2 M, em água (3 mL) e

agitou-se, durante 30 minutos. Filtrou-se o precipitado formado, lavou-se com CH_2Cl_2 (3 x 2 mL) e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida (115 mg, rendimento de 42 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,05 (s largo, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,58 (t, 2H); CLEM (IQPA⁺) m/z 317,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, tempo de retenção = 2,57 minutos (processo 2).

Etapa B: agitou-se, a 160 °C, durante 24 horas, uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida (110 mg, 0,348 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (279 mg, 1,39 mmole), em n-BuOH (5 mL). Diluiu-se a mistura com EtOAc (100 mL) e lavou-se com salmoura (1 x 20 mL). A camada orgânica separou-se, secou-se (MgSO_4), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa em coluna C-18 (Biotage, coluna 25 M+), numa unidade SP4 Biotage, eluindo-se com um gradiente de CH_3CN a 10-85 % (25 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(3-metoxipropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo, sob a forma de um sólido. Dissolveu-se este material em TFA (3 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 20 minutos. Depois, eliminou-se o TFA *in vacuo* e dissolveu-se o resíduo em várias gotas de metanol e purificou-se por cromatografia de fase inversa em coluna C-18 (Biotage C-18, coluna 12 M+), numa unidade SP4 Biotage, eluindo-se com um gradiente de CH_3CN /água a 1-50 % (14 CV). Dissolveu-se o produto isolado em CH_2Cl_2 (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 M (2 mL). Dissolveu-se o sólido em MeOH, evaporou-se com CH_2Cl_2 (3 x 2 mL) e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida (28 mg, rendimento de 20 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400

MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,80 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,23 (s largo, 4H), 7,57 (s largo, 1H), 3,64 (t, 2H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,42-3,55 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,62 (t, 2H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 396, 398 (M+H)⁺, tempo de retenção= 2,09 minutos (processo 2).

Exemplo 55



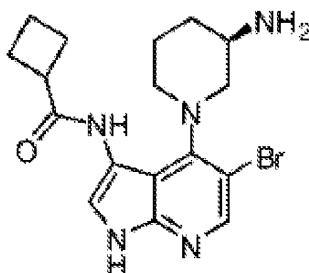
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiltiazol-4-carboxamida

Etapa A: Tratou-se uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico (311 mg, 2,17 mmole) e trietilamina (606 µL, 4,35 mmole), em CH₂Cl₂ (10 mL), à temperatura ambiente, com BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmole). Passada 1 hora, filtrou-se o sólido formado e lavou-se com CH₂Cl₂ (3 x 4 mL), para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiltiazol-4-carboxamida (210 mg, rendimento de 68 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,14 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 2,77 (s, 3H); CLEM (IQPA⁺) m/z 354,9, 356,9 (M+H)⁺, tempo de retenção = 3,39 minutos (processo 2).

Etapa B: agitou-se, a 160 °C, num tubo selado, uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-

2-metiltiazol-4-carboxamida (200 mg, 0,563 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (338 mg, 1,69 mmole), em n-BuOH. Passadas 18 horas, adicionou-se mais piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (113 mg, 0,563 mmole) à mistura e aqueceu-se, continuamente, a 160 °C, durante mais 18 horas. Concentrou-se a mistura *in vacuo* e purificou-se por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (Biotage Flash, coluna 25 M+), numa unidade SP4 Biotage, eluindo-se com um gradiente de CH₃CN/água a 10-85 % (25 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(2-metiltiazol-4-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo. Dissolveu-se este material em TFA puro (3 mL), agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo oleoso em várias gotas de metanol e tratou-se com uma solução etérea de HCl 2 M. Concentrou-se o precipitado resultante a pressão reduzida e dissolveu-se o resíduo em várias gotas de metanol e adicionou-se CH₃CN. Filtrou-se o precipitado formado e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiltiazol-4-carboxamida (25 mg, rendimento de 10 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,87 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,34 (s largo, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 3,85-3,24 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 435,0, 437,0 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,54 minutos (processo 2).

Exemplo 56



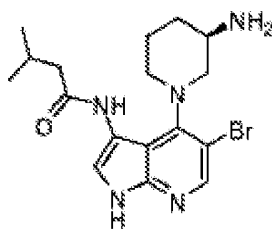
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]pi-
ridin-3-il)ciclobutanocarboxamida

Etapa A: Tratou-se uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido ciclobutanocarboxílico (218 mg, 2,17 mmole) e trietilamina (606 μ L, 4,35 mmole), em CH_2Cl_2 (10 mL), à temperatura ambiente, com BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 42 horas. Depois tratou-se a mistura reacional com $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 2 M (2 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Adicionou-se água (10 mL) à mistura reacional e filtrou-se o sólido formado, lavou-se com mais água e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclobutanocarboxamida (193 mg, rendimento de 71 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,04 (s largo, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H); CLEM (IQPA^+) m/z 311,9, 314,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tempo de retenção = 2,96 minutos (processo 2).

Etapa B: Agitou-se, a 160 $^\circ\text{C}$, num tubo selado, durante 18 horas, uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclobutanocarboxamida (188 mg, 0,602 mmole), piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (362 mg,

1,81 mmole) e trietilamina (168 μ L, 1,20 mmole), em n-BuOH (5 mL). Deixou-se a mistura arrefecer para a temperatura ambiente e depois diluiu-se com EtOAc (100 mL) e lavou-se com salmoura (2 x 20 mL). A camada orgânica separou-se, secou-se (MgSO_4), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo líquido por cromatografia de fase inversa em coluna C-18 (Biotage, 25 M+), numa unidade SP4 Biotage, eluindo-se com um gradiente de CH_3CN /água a 12-85 % (25 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(ciclobutanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (90 mg, rendimento de 30 %), sob a forma de um sólido. Dissolveu-se este material em TFA puro (3 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Depois, concentrou-se a mistura *in vacuo* e dissolveu-se o resíduo oleoso em várias gotas de CH_2Cl_2 e tratou-se com uma solução etérea de HCl 2 M. O sólido formado cristalizou em MeOH e CH_3CN , para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclobutanocarboxamida (65 mg, rendimento de 79 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,81 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,29 (s largo, 3H), 8,23 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 3,46-3,37 (m, 2H), 3,35-3,26 (m, 3H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 3H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 392, 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tempo de retenção = 2,28 minutos (processo 2).

Exemplo 57



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida

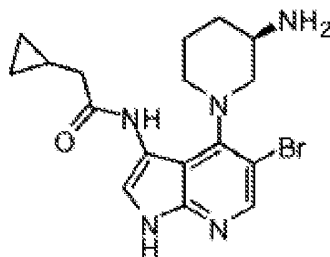
Etapa A: Tratou-se uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 3-metilbutanoico (ácido isovalérico) (222 mg, 2,17 mmole) e trietilamina (606 µL, 4,35 mmole), em CH₂Cl₂ (10 mL), tal como descrito no exemplo 56, etapa A, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida (182 mg, rendimento de 67 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,04 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 2,20 (d, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H), 0,96 (d, 6H); CLEM (IQPA⁺) m/z 314, 316 (M+H)⁺, tempo de retenção = 3,02 minutos (processo 2).

Etapa B: tratou-se uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida (177 mg, 0,563 mmole), piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (339 mg, 1,69 mmole) e trietilamina (157 µL, 1,13 mmole), em n-BuOH (5 mL), tal como no exemplo 56, etapa B e purificou-se o produto impuro por cromatografia de fase inversa em coluna C-18 (Biotage 25 M+), numa unidade SP4 Biotage, eluindo-se com um gradiente de CH₃CN/água a 15-85 % (25 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(3-metilbutanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (109 mg, rendimento de 39 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) m/z 494, 496 (M+H)⁺, tempo de retenção = 3,92 minutos (processo 2).

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, uma solução de 1-(5-bromo-3-(3-metilbutanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (97 mg, 0,20 mmole), em TFA puro (4 mL). Eliminou-se o TFA *in vacuo* e dissolveu-se o resíduo em várias

gotas de metanol e tratou-se com uma solução etérea de HCl 2 M (2 mL). Concentrou-se o precipitado resultante *in vacuo* e o resíduo oleoso obtido evaporou-se em CH₃CN (3 x 5 mL). Triturou-se o resíduo obtido com CH₃CN. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com mais CH₃CN e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida (89 mg, rendimento de 97 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,76 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,24 (s largo, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,21 (d, 2H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,48-1,39 (m, 1H), 0,92 (d, 6H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 394, 396 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,26 minutos (processo 2).

Exemplo 58



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida

Etapa A: Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 42 horas, uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 2-ciclopropilacético (218 mg, 2,17 mmole), trietilamina (606 µL, 4,35 mmole) e BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmole), em CH₂Cl₂ (10 mL). Depois, adicionou-se LiOH·H₂O 2 M (3 mL) e agitou-se a mistura, durante 18 horas. Depois, diluiu-se a mistura com CH₂Cl₂ (50 mL). As camadas separaram-se e secou-se a camada orgânica (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para

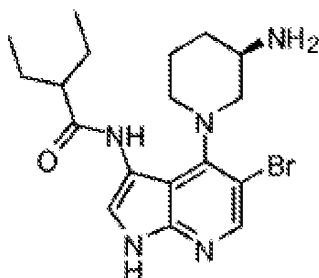
se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida (204 mg, rendimento de 75 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,04 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 2,24 (d, 2H), 1,10-1,03 (m, 1H), 0,52-0,47 (m, 2H), 0,24-0,20 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z (M+H) $^+$, tempo de retenção = 2,92 minutos (processo 2).

Etapa B: tratou-se uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida (204 mg, 0,654 mmole), piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (393 mg, 1,96 mmole) e trietilamina (182 μL , 1,31 mmole), em n-BuOH (5 mL), tal como no exemplo 56. Purificou-se o produto impuro por cromatografia de fase inversa em coluna C-18 (Biotage 25 M+), numa unidade SP4 Biotage, eluindo-se com um gradiente de CH_3CN /água a 15-85 % (25 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(2-ciclopropilacetamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (85 mg, rendimento de 26 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA $^+$) m/z 492, 494 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 3,75 minutos (processo 2).

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, uma solução de 1-(5-bromo-3-(2-ciclopropilacetamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (80 mg, 0,16 mmole), em TFA puro (3 mL). Depois, eliminou-se o TFA *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo oleoso obtido em várias gotas de CH_2Cl_2 e tratou-se com uma solução etérea de HCl 2 M (2 mL). Filtrou-se o sólido formado e lavou-se com mais CH_2Cl_2 (3 x 3 mL). Dissolveu-se este material em MeOH (0,5 mL) e adicionou-se CH_3CN até a mistura se tornar turva. Deixou-se a mistura em repouso, à temperatura ambiente. Filtrou-se o sólido formado, lavou-se com mais CH_3CN (2 x 2 mL), secou-se primeiro sob uma corrente

de azoto e depois em vácuo forte, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida (32 mg, rendimento de 42 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,81 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,22 (s largo, 3H), 7,54 (s, 1H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,36-3,26 (m, 2H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,31 (d, 2H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,13-1,06 (m, 1H), 0,54-0,51 (m, 2H), 0,24-0,21 (m, 2H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 392,1, 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tempo de retenção = 2,23 minutos (processo 2).

Exemplo 59



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-etilbutanamida

Etapa A: Tratou-se, gota a gota, uma solução de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), em piridina, a 0 °C, com cloreto de 2-etilbutanoílo (176 mg, 1,30 mmole). Passadas 7 horas, adicionou-se LiOH 2 M (5 mL) à mistura e continuou-se a agitação, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Depois, adicionou-se água (25 mL) e filtrou-se o sólido formado, lavou-se com água (3 x 5 mL) e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-etilbutanami-da (235 mg, rendimento de 82 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,06 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H), 1,62-

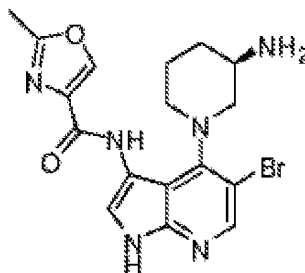
1,52 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 2H), 0,90 (t, 6H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 328, 330 (M+H)⁺, tempo de retenção = 3,20 minutos (processo 2).

Etapa B: purgou-se, em atmosfera de N₂, uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-etilbutanamida (225 mg, 0,686 mmole), piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (412 mg, 2,06 mmole) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (239 µL, 1,37 mmole), em n-BuOH (5 mL) e agitou-se, a 160 °C, num tubo selado, durante 16 horas. Depois, eliminou-se o dissolvente *in vacuo* e purificou-se o resíduo líquido por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (Biotage Flash 25 M+; C-18), numa unidade SP4 Biotage, eluindo-se com um gradiente de CH₃CN/água a 15-90 % (25 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(2-etilbutanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (201 mg, rendimento de 58 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 508, 510 (M+H)⁺, tempo de retenção = 4,15 minutos (processo 2).

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, uma solução de 1-(5-bromo-3-(2-etilbutanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (170 mg, 0,334 mmole), em TFA puro (4 mL). Depois eliminou-se o TFA *in vacuo* e dissolveu-se o resíduo oleoso em CH₂Cl₂ e tratou-se com HCl 2 N, em Et₂O. Concentrou-se a suspensão resultante *in vacuo* e evaporou-se em CH₃CN (3 x 5 mL). Triturou-se o resíduo sólido obtido com CH₃CN, filtrou-se, lavou-se com mais CH₃CN e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-etilbutanamida (125 mg, rendimento de 78 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,79 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,35 (s largo, 3H), 8,25 (s, 1H), 7,71 (s largo,

1H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 3H), 1,56-1,47 (m, 3H), 0,93-0,88 (m, 6H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 408, 410 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,33 minutos (processo 2).

Exemplo 60



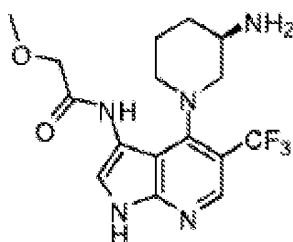
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida

Etapa A: Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 4 horas, uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 2-metiloxazol-4-carboxílico (276 mg, 2,17 mmole), trietilamina (606 µL, 4,35 mmole) e BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmole), em CH₂Cl₂ (10 mL). Em seguida, adicionou-se LiOH·H₂O 2 M (3 mL) e, passados 30 minutos, adicionou-se água (10 mL). Filtrou-se o sólido formado, lavou-se com água (2 x 5 mL) e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiloxazol-4-carboxamida (165 mg, rendimento de 56 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,15 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 2,52 (s, 3H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 338,9, 341,0 (M+H)⁺, tempo de retenção = 3,21 minutos (processo 2).

Etapa B: agitou-se, a 160 °C, num tubo selado, uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-

2-metiloxazol-4-carboxamida (160 mg, 0,472 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (378 mg, 1,89 mmole), em n-BuOH (3 mL). Deixou-se a mistura arrefecer para a temperatura ambiente e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo em MeOH (1 mL) e purificou-se por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (Biotage Flash 25 M+) numa unidade SP4, eluindo-se com um gradiente de CH₃CN/água a 10-85 % (25 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(2-metiloxazol-4-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo, sob a forma de um sólido. Tratou-se este material com TFA puro (3 mL) e, passados 30 minutos, concentrou-se a mistura *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo obtido em várias gotas de CH₂Cl₂ e tratou-se com uma solução etérea de HCl 2 M (3 mL). Filtrou-se o sólido formado, lavou-se com mais Et₂O e secou-se em vácuo forte, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metiloxazol-4-carbo-xamida (23 mg, rendimento de 12 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,85 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (s largo, 3H), 8,02 (s, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 419, 421 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,44 minutos (processo 2).

Exemplo 61



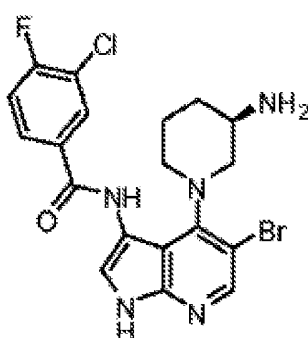
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida

Etapa A: adicionou-se cloreto de 2-metoxiacetilo (0,074 mL, 0,76 mmole) a uma solução de 4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (120 mg, 0,51 mmole, exemplo 12, etapas A-G), em piridina (5 mL), a 0 °C. Agitou-se a mistura reacional, a 0 °C, durante 10 minutos e eliminou-se a piridina *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo obtido em THF (5 mL), tratou-se com LiOH 2 N (3 mL) e agitou-se, durante 20 minutos. Depois, eliminou-se o THF a pressão reduzida e extraiu-se a pasta aquosa obtida com água (20 mL) e acetato de etilo (50 mL). A camada orgânica separou-se, lavou-se com salmoura, secou-se (Na₂SO₄) e concentrou-se *in vacuo*, para se obter N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (154 mg, rendimento de 98 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: agitou-se, a 156 °C, durante 10 horas, uma mistura de N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (154 mg, 0,501 mmole), piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (301 mg, 1,50 mmole) e DIEA (0,17 mL, 1,00 mmole), em NMP (2 mL). Eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo obtido em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e seguido de salmoura (10 mL). A camada orgânica separou-se, secou-se (Na₂SO₄) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, C-18, coluna 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 30-70 %; 30 CV). Dissolveu-se o sólido isolado em DCM (3 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo resultante em DCM (1 mL) e tratou-se com uma solução etérea

de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-amino-piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxi-acetamida (61 mg, rendimento de 27 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,42 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,96 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,54 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 372 (M+H) $^+$.

Exemplo 62



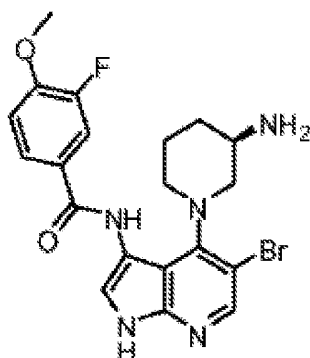
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida

Etapa A: Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2 horas, uma solução de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico (319 mg, 1,83 mmole), BOP-Cl (465 mg, 1,83 mmole) e trietilamina (0,606 mL, 4,35 mmole), em DCM (5 mL). Depois, adicionou-se uma solução aquosa 3 M de LiOH (3 mL) e agitou-se a mistura, durante 10 minutos. Em seguida, adicionou-se água (10 mL) e DCM (10 mL) e filtrou-se o precipitado resultante. Triturou-se o sólido isolado com $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ a 10:1 e filtrou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida (240 mg, rendimento de 71 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: agitou-se, a 155 °C, durante 16 horas, num tubo selado, uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida (240 mg, 0,621 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (373 mg, 1,86 mmole), em n-BuOH (3 mL). Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo resultante por CLAR de fase inversa (Gilson), para se obter 1-(5-bromo-3-(3-cloro-4-fluorobenzamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (110 mg, rendimento de 31 %).

Etapa C: tratou-se uma solução de 1-(5-bromo-3-(3-cloro-4-fluorobenzamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (110 mg, 0,194 mmole), em DCM (3 mL), com TFA (1 mL), à temperatura ambiente, durante 1 hora. Depois, concentrou-se a mistura *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo resultante numa quantidade mínima de DCM e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido obtido, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida (80 mg, rendimento de 76 %). RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,22 (s, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,50-1,33 (m, 2H); CLEM (IQPA⁺) m/z 466, 486 (M+H)⁺.

Exemplo 63



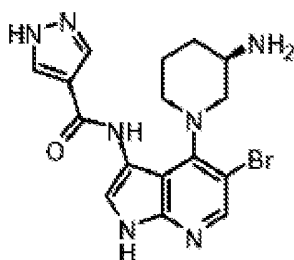
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida

Etapa A: Tratou-se uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,87 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 3-fluoro-4-metoxibenzoico (311 mg, 1,83 mmole), BOP-Cl (0,465 g, 1,83 mmole) e trietilamina (0,606 mL, 4,35 mmole), em DCM (5 mL), tal como descrito no exemplo 62, etapa A, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (300 mg, rendimento de 90 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 381,9, 383,9 (M+H)⁺, tempo de retenção = 3,23 minutos (processo 2).

Etapa B: agitou-se, a 155 °C, durante 16 horas, num tubo selado, uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (300 mg, 0,785 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (472 mg, 2,36 mmole), em n-BuOH (3 mL). Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo resultante por CLAR de fase inversa (Gilson), para se obter 1-(5-bromo-3-(3-fluoro-4-metoxibenzamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (120 mg, rendimento de 27 %).

Etapa C: tratou-se 1-(5-bromo-3-(3-fluoro-4-metoxibenzamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (150 mg, 0,27 mmole), em DCM (3 mL), com TFA (1 mL), seguido de uma solução etérea de HCl 1 M, de acordo com o processo descrito no exemplo 62, etapa C, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluoro-4-metoxibenzamida (90 mg, rendimento de 63 %). RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,20 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,12-3,09 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,46-1,30 (m, 2H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 462, 464 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 64



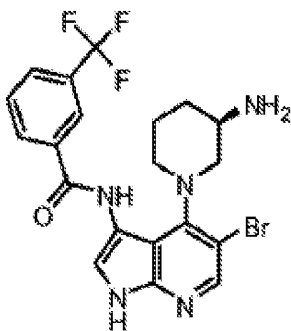
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

Etapa A: tratou-se uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (300 mg, 1,30 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-carboxílico (636 mg, 2,74 mmole), BOP-Cl (697 mg, 2,74 mmole) e trietilamina (0,909 mL, 6,52 mmole) em DCM (5 mL), tal como descrito no exemplo 62, etapa A, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-carboxamida (230 mg, rendimento de 39 %).

Etapa B: aqueceu-se para 155 °C, durante 48 horas, num tubo selado, uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-carboxamida (230 mg, 0,518 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (311 mg, 1,55 mmole), em n-BuOH (2,5 mL). Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo resultante por CLAR de fase inversa (Gilson), para se obter 1-(5-bromo-3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (60 mg, rendimento de 18 %).

Etapa C: tratou-se uma solução de 1-(5-bromo-3-(1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (120 mg, 0,192 mmole), em DCM (3 mL), com TFA (1 mL), à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Depois concentrou-se a mistura reacional *in vacuo* e fez-se a sua azeotropia com tolueno. Dissolveu-se o resíduo resultante em TFA puro (5 mL) e agitou-se, a 65 °C, durante 1 hora. Depois, concentrou-se a mistura reacional *in vacuo* e purificou-se o resíduo obtido por CLAR de fase inversa (Gilson), para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (50 mg, rendimento de 50 %). RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,26 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,68-1,65 (m, 1H), 1,55-1,51 (m, 1H), 1,36-1,34 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 404, 406 (M+H)⁺.

Exemplo 65



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

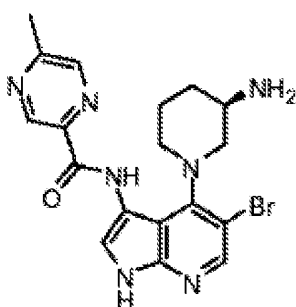
Etapa A: Tratou-se uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 3-(trifluorometil)benzoico (347 mg, 1,83 mmole), BOP-Cl (465 mg, 1,83 mmole) e trietilamina (0,606 mL, 4,35 mmole), em DCM (5 mL), tal como descrito no exemplo 62, etapa A, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (250 mg, rendimento de 71 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: tratou-se uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (250 mg, 0,622 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (374 mg, 1,87 mmole), em n-BuOH (3 mL), tal como descrito no exemplo 62, etapa B, para se obter 1-(5-bromo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (250 mg, rendimento de 69 %).

Etapa C: tratou-se 1-(5-bromo-3-(3-(trifluorometil)benzamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (150 mg, 0,258 mmole), com TFA (1 mL), seguido de HCl 1 M, tal como descrito no exemplo 62, etapa C, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-

5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (0,130 g, rendimento de 91 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05-8,04 (d, 1H), 7,88-7,86 (d, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 2H), 3,13-3,08 (m, 1H), 1,84-1,81 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,45-1,42 (m, 1H), 1,34-1,31 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 482, 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 66



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilpirazino-2-carboxamida

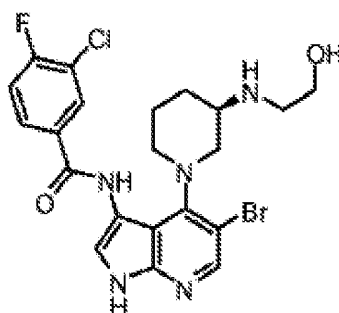
Etapa A: tratou-se uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (300 mg, 1,30 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 5-metilpirazino-2-carboxílico (378 mg, 2,74 mmole), BOP-Cl (697 mg, 2,74 mmole) e trietilamina (0,909 mL, 6,52 mmole), em DCM (5 mL), tal como descrito no exemplo 62, etapa A, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilpirazino-2-carboxamida (280 mg, rendimento de 61 %).

Etapa B: tratou-se uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilpirazino-2-carboxamida (280 mg, 0,800 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (480 mg, 2,40 mmole), em n-BuOH (3 mL), tal como descrito no exemplo 62, etapa B, para se obter 1-(5-bromo-3-

(5-metilpirazino-2-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo impuro, sem purificação por CLAR.

Etapa C: tratou-se uma solução de 1-(5-bromo-3-(5-metilpirazino-2-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo impuro (75 mg, 0,14 mmole), em DCM (3 mL), com TFA (1 mL), à temperatura ambiente. Passada 1 hora, concentrou-se a mistura *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo resultante numa quantidade mínima de DCM e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilpirazino-2-carboxamida (40 mg, rendimento de 56 %). RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,47 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,31-3,30 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,16-2,13 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 1H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,49-1,46 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 430, 432 (M+H)⁺.

Exemplo 67



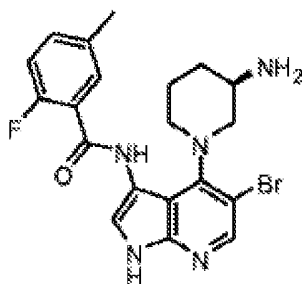
(R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-hidroxilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida

Etapa A: Adicionou-se 2-(terc-butildimetilsililoxi)-acetaldeído (0,037 mL, 0,19 mmole) a uma mistura de (R)-N-(4-

(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida (70 mg, 0,13 mmole, exemplo 62), DIEA (0,068 mL, 0,39 mmole) e ortoformiato de trimetilo (280 mg, 2,6 mmole), em MeOH (3 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Depois, adicionou-se NaBH₄ (9,8 mg, 0,26 mmole) e agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora. Verteu-se a mistura numa solução saturada de NaHCO₃ e extraiu-se com CH₂Cl₂. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO₄), filtraram-se e concentraram-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica, eluindo-se com MeOH:CH₂Cl₂ a 2 %, para se obter (R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida (32 mg, rendimento de 39 %).

Etapa B: tratou-se uma solução de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida (30 mg, 0,048 mmole), em THF (2 mL), à temperatura ambiente, com TBAF (0,048 mL, 0,048 mmole) e agitou-se, durante 10 minutos. Depois, concentrou-se a mistura *in vacuo* e purificou-se por CLAR de fase inversa (Gilson). Dissolveu-se o resíduo obtido numa quantidade mínima de DCM e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido formado, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-hidroxietilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-cloro-4-fluorobenzamida (0,015 g, rendimento de 54 %). RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,19 (s, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,42-2,94 (m, 7H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,44-1,36 (m, 2H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 510, 512 (M+H)⁺.

Exemplo 68



(R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-yl)-2-fluoro-5-metilbenzamida

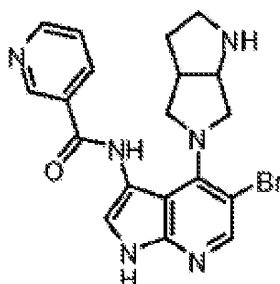
Etapa A: Tratou-se uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 2-fluoro-5-metilbenzoico (281 mg, 1,83 mmole), BOP-Cl (465 mg, 1,83 mmole) e trietilamina (0,606 mL, 4,35 mmole), em DCM (5 mL), tal como descrito no exemplo 62, etapa A, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-yl)-2-fluoro-5-metilbenzamida (200 mg, rendimento de 63 %).

Etapa B: tratou-se uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-yl)-2-fluoro-5-metilbenzamida (208 mg, 0,568 mmole) e piperidin-3-yl-carbamato de (R)-terc-butilo (341 mg, 1,70 mmole), em n-BuOH (2 mL), tal como descrito no exemplo 62, etapa B, para se obter 1-(5-bromo-3-(2-fluoro-5-metilbenzamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-yl)piperidin-3-yl-carbamato de (R)-terc-butilo (120 mg, rendimento de 39 %).

Etapa C: tratou-se uma solução de 1-(5-bromo-3-(2-fluoro-5-metilbenzamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-yl)piperidin-3-yl-carbamato de (R)-terc-butilo (120 mg, 0,22 mmole), em DCM (3 mL), com TFA, seguido de HCl 1 N, tal como descrito no exemplo 62, etapa C, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-

il)-2-fluoro-5-metilbenzamida (0,070 g, rendimento de 61 %).
 RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,17 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H),
 7,45 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 3,50-3,48
 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,18-3,13 (m, 1H), 3,06-3,03 (m,
 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,68-1,64 (m, 1H), 1,43-1,41 (m, 2H);
 CLEM (IQPA $^+$) m/z 446, 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 69



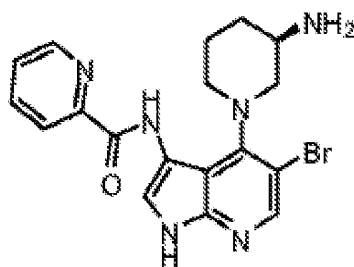
N-(5-bromo-4-(hexa-hidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H-il)-1H-pir-
 rolo[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Agitou-se, a 140 $^{\circ}\text{C}$, durante 5 horas, num tubo selado, uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (180 mg, 0,537 mmole, exemplo 1, etapa I), cloridrato de hexa-hidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (334 mg, 1,34 mmole) e DIEA (0,234 mL, 1,34 mmole), em n-BuOH (2 mL). Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido CLAR de fase inversa (Gilson), para se obter 5-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)hexa-hidropirrol-[3,4-b]pirrol-1-(2H)-carboxilato de terc-butilo (50 mg, rendimento de 18 %).

Etapa B: tratou-se uma solução de 5-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)hexa-hidropirro-
 lo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,070 g,

0,13 mmole), em DCM (3 mL), com TFA (1 mL), seguido de uma solução etérea de HCl 1 M, tal como descrito no exemplo 62, etapa C, para se obter cloridrato de N-(5-bromo-4-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (20 mg, rendimento de 28 %). RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 9,15 (s, 1H), 8,84-8,83 (m, 1H), 8,78-8,75 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,00-2,94 (m, 1H), 1,88-1,86 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 427, 429 (M+H) $^+$.

Exemplo 70



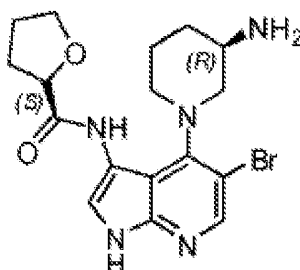
(R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida

Etapa A: Adicionou-se cloridrato de cloreto de picolinoílo (501 mg, 2,82 mmole) a uma solução de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (324 mg, 1,41 mmole, exemplo 1, etapa H), em piridina (5 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 10 minutos e eliminou-se a piridina *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo obtido em THF (5 mL), tratou-se com LiOH 2 N (3 mL) e agitou-se, durante 20 minutos. Eliminou-se o THF *in vacuo* e adicionou-se água (20 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida (389 mg, rendimento de 82 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$)

δ 12,17 (s largo, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 8,09 (dt, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H).

Etapa B: agitou-se, a 149 °C, durante 24 horas, num tubo selado, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)picolinamida (194 mg, 0,579 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,348 g, 1,74 mmole), em n-BuOH (2 mL) e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo obtido em acetato de etilo (20 mL) e lavou-se, sucessivamente, com água (10 mL) e salmoura (10 mL). Secou-se a camada orgânica (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (Biotage Flash 25 M+), numa unidade SP4 Biotage, eluindo-se com um gradiente de CH₃CN/água a 10-90 %, para se obter 1-(5-bromo-3-(picolinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo. Dissolveu-se este material em DCM (3 mL), tratou-se com TFA (0,5 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Depois, concentrou-se a mistura *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo resultante em DCM (1 mL) e tratou-se com uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-picolinamida (0,022 g, 0,0419 mmole, rendimento de 7 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,90 (s largo, 1H), 11,35 (s largo, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,36 (s largo, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,21-8,11 (m, 3H), 7,74 (t, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,27-2,14 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 415,1,417 (M+H)⁺.

Exemplo 71A



(S)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-2-carboxamida

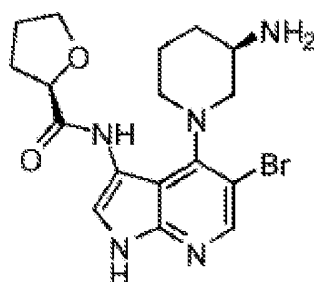
Etapa A: Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 7 horas, uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole), ácido (S)-tetra-hidro-furan-2-carboxílico (252 mg, 2,17 mmole), trietilamina (606 μ L, 4,35 mmole) e BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmole), em CH_2Cl_2 (10 mL). Depois, adicionou-se LiOH 2 M (5 mL) à mistura e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Depois, adicionou-se água (25 mL) e agitou-se, durante mais 30 minutos. Filtrou-se o sólido formado, lavou-se com água (3 x 5 mL) e secou-se, para se obter (S)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-2-carboxamida (202 mg, rendimento de 70,8 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) m/z 327,9, 329,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; tempo de retenção = 2,80 minutos (processo 2).

Etapa B: purgou-se, em atmosfera de N_2 , uma mistura de (S)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-2-carboxamida (195 mg, 0,594 mmole), piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (357 mg, 1,78 mmole) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (207 μ L, 1,19 mmole), em n-BuOH (5 mL) e agitou-se, a 160 °C, num tubo selado, durante 16 horas. Depois, eliminou-se o dissolvente *in vacuo* e purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (Biotage Flash 25 M+; C-18), numa

unidade SP4 Biotage, eluindo-se com um gradiente de CH₃CN/água a 15-90 % (25 CV), para se obter (R)-1-(5-bromo-3-((S)-tetra-hidrofuran-2-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,295 mmole, rendimento de 49,6 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 508,1, 510,1 (M+H)⁺; tempo de retenção = 3,85 minutos (processo 2).

Etapa C: Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, uma solução de (R)-1-(5-bromo-3-((S)-tetra-hidrofuran-2-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,295 mmole), em TFA puro (3 mL) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (Biotage C-18, 12 M+), numa unidade SP4 Biotage, eluindo-se com um gradiente de CH₃CN/água a 1-50 % (14 CV). Dissolveu-se o produto obtido numa quantidade mínima de MeOH, diluiu-se com CH₂Cl₂ (1 mL) e tratou-se com uma solução etérea de HCl 1 M (3 mL). Concentrou-se a suspensão resultante *in vacuo* e evaporou-se em CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Secou-se o sólido obtido em vácuo forte, para se obter cloridrato de (S)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-2-carboxamida (117 mg, 0,243 mmole, rendimento de 82,4 %), sob a forma de um sólido. RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,72 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,29 (s largo, 3H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,39 (t, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,33-3,21 (m, 2H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,27-2,19 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 1H), 1,491,40 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) *m/z* 408, 410,1 (M+H)⁺; tempo de retenção = 2,18 minutos (processo 2).

Exemplo 71B



(R)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-2-carboxamida

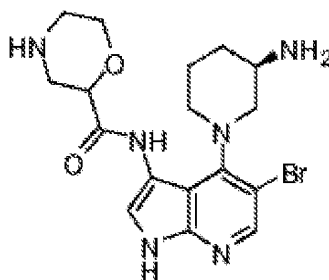
Etapa A: Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 7 horas, uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole), ácido tetra-hidro-furan-2-carboxílico (252 mg, 2,17 mmole), trietilamina (606 µL, 4,35 mmole) e BOP-Cl (203 mg, 2,17 mmole), em CH₂Cl₂ (10 mL). Depois, adicionou-se LiOH 2 M (5 mL) à mistura e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Depois, adicionou-se água (25 mL) à mistura e agitou-se, durante mais 30 minutos. Filtrou-se o sólido formado, lavou-se com água (3 x 5 mL) e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidrofuran-2-carboxamida (230 mg, rendimento de 80,6 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: purgou-se, em atmosfera de N₂, uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)tetra-hidro-furan-2-carboxamida (225 mg, 0,686 mmole), piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (412 mg, 2,06 mmole) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (239 µL, 1,37 mmole), em n-BuOH (5 mL) e agitou-se, a 160 °C, num tubo selado, durante 16 horas. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo* e purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (Biotage Flash 25 M+; C-18), numa unidade SP4

Biotage, eluindo-se com um gradiente de CH₃CN/água a 15-90 % (25 CV), para se obter (3R)-1-(5-bromo-3-(tetra-hidrofuran-2-carboxa-mido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (101 mg, 0,199 mmole, rendimento de 29,0 %), sob a forma de um sólido.

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, uma solução de (3R)-1-(5-bromo-3-(tetra-hidrofuran-2-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo, em TFA (3 mL) e depois concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia de fase inversa em coluna C-18 (Biotage Flash 12 M+, C-18), numa unidade SP4 Biotage, eluindo-se com um gradiente de CH₃CN/água a 1-50 % (14 CV). Reuniram-se as frações puras contendo o R-isómero (por comparação dos tempos de retenção do S-isómero, exemplo 71A), concentraram-se *in vacuo* e evaporaram-se em CH₃CN (3 x 5 mL). Dissolveu-se o resíduo sólido obtido numa quantidade mínima de metanol, diluiu-se com CH₂Cl₂ (1 mL) e tratou-se com uma solução etérea de HCl 2 M (3 mL). Concentrou-se a suspensão resultante *in vacuo* e evaporou-se em CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) e secou-se em vácuo forte, durante 24 horas, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-tetra-hidrofuran-2-carboxamida (16 mg, 21 % rendimento de), sob a forma de um sólido. RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,72 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (s largo, 3H), 7,89 (s, 1H), 4,37 (t, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 3H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 5H), 1,48-1,40 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 408,1, 410,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,32 minutos (processo 2).

Exemplo 72



N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]pi- ridin-3-il)morfolino-2-carboxamida

Etapa A: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora, uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-3-amina (350 mg, 1,52 mmole), ácido 4-(terc-butoxi-carbonil)morfolino-2-carboxílico (739 mg, 3,20 mmole), BOP-Cl (813 mg, 3,20 mmole) e trietilamina (1,06 mL, 7,61 mmole), em DCM (5 mL). Depois, adicionou-se LiOH 3 M (3 mL) e agitou-se, durante mais 10 minutos. Depois, adicionou-se água (10 mL) e DCM (10 mL) e filtrou-se o sólido formado. Lavou-se o produto sólido com DCM (10 mL) e secou-se, para se obter 2-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-3-ilcarbamoil)morfolino-4-carboxilato de terc-butilo (660 mg, rendimento de 97,9 %).

Etapa B: agitou-se, a 120 °C, durante 36 horas, uma mistura de 2-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilcarbamoil)morfolino-4-carboxilato de terc-butilo (660 mg, 1,49 mmole), piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (1,49 g, 7,44 mmole) e DIEA (1,30 mL, 7,44 mmole), em n-BuOH (6 mL). Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo impuro por CLAR de fase inversa (CH₃CN/água a 0-50 %), para se obter os diastereómeros separados de 2-(5-bromo-4-((R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilcarbamoil)morfolino-4-carboxilato

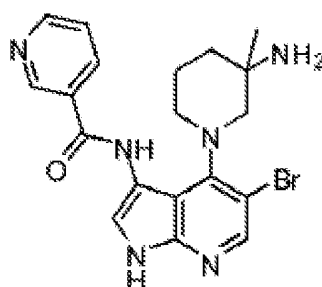
de terc-butilo, com os seguintes rendimentos: diastereómero #1 (70 mg, 7,5 %), diastereómero #2 (80 mg, 8,6 %).

Etapa C: Tratou-se uma solução do diastereómero #1 de 2-(5-bromo-4-((R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-3-ilcarbamoil)morfolino-4-carboxilato de terc-butilo, (70 mg, 0,11 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente, com TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional durante 1 hora. Concentrou-se a mistura até à secagem e purificou-se o resíduo resultante por CLAR de fase inversa (ACN em água a 0-50 %). Dissolveu-se o produto isolado numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter o diastereómero #1 de cloridrato de N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-3-il)morfolino-2-carboxamida, (50 mg, rendimento de 84 %). RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,18 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,47-3,31 (m, 5H), 3,20-3,13 (m, 2H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,55-1,53 (m, 1H); CLEM (IQPA⁺) m/z 423,425 (M+H)⁺.

Etapa D: tratou-se uma solução do diastereómero #2 de 2-(5-bromo-4-((R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilcarbamoil)morfolino-4-carboxilato de terc-butilo, (80 mg, 0,13 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente, com TFA (1 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo resultante por CLAR de fase inversa (ACN em água a 0-50 %). Depois, dissolveu-se o produto isolado numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se

com éter e secou-se, para se obter o diastereómero #2 de cloridrato de N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)morfolino-2-carboxamida (44 mg, rendimento de 64 %). RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,18 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,49-3,29 (m, 5H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 423,425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 73

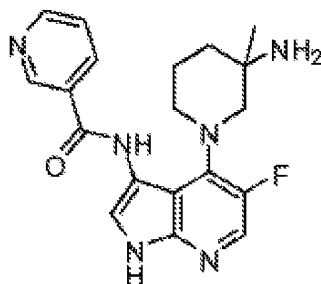


(N-(4-(3-Amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Agitou-se, a 143 °C (banho), durante 24 horas, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (100 mg, 0,298 mmole), 3-metilpiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (192 mg, 0,895 mmole) e DIEA (0,052 mL, 0,298 mmole), em n-BuOH (3 mL). Eliminou-se o dissolvente e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL), secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M+, gradiente de CH_3CN /água a 10-80 %; 30 CV). Dissolveu-se o produto isolado em DCM (2 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em DCM (1 mL) e

adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, para se obter cloridrato de N-(4-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (12,8 mg, rendimento de 7,96 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,09 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (s, 3H), 7,83 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 2,00 (s, 3H); CLEM (IQPA⁺) m/z 429 (M+H)⁺.

Exemplo 74

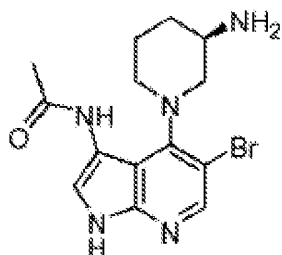


N-(4-(3-Amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Agitou-se, a 150 °C (banho), durante 24 horas, num tubo selado, uma mistura de N-(4,5-difluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (50 mg, 0,18 mmole; exemplo 13, etapa D), 3-metilpiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (78 mg, 0,37 mmole, exemplo C) e DIEA (0,032 mL, 0,182 mmole), em n-BuOH (1 mL). Eliminou-se o dissolvente e dissolveu-se o resíduo resultante em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL), secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade SP4 Biotage, coluna C-18 25 M, gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$ a 10-80 %; 30 CV). Dissolveu-se o produto

isolado em DCM (2 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em MeOH (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado por filtração, para se obter cloridrato de N-(4-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrol-[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (0,050 g, 56 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,04 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,95 (m, 2H), 8,27 (s, 2H), 8,18 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 1,22 (s, 3H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 369 (M+H) $^+$.

Exemplo 75



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)acetamida

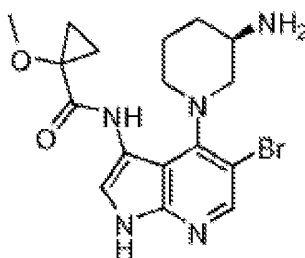
Etapa A: Colocou-se 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (750 mg, 3,26 mmole; exemplo 1, etapa H), TEA (1,4 mL, 9,78 mmole) e Ac_2O (0,7 mL, 6,85 mmole), em THF (15 mL) e agitou-se, durante 30 minutos. Filtrou-se a mistura reacional e secou-se o sólido, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)acetamida (595 mg, rendimento de 67 %), que se utilizou sem mais purificação.

Etapa B: colocou-se N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)acetamida (400 mg, 1,47 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (1,0 g, 5,15 mmole), em n-

butanol (4 mL) e aqueceu-se para 155 °C, num tubo selado, durante 18 horas. Depois, arrefeceu-se a mistura reacional e concentrou-se. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade Biotage Horizon, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 5-85 %), para se obter 1-(3-acetamido-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (543 mg, rendimento de 77 %).

Etapa C: colocou-se 1-(3-acetamido-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (70 mg, 0,15 mmole), em TFA (2 mL) e agitou-se, durante 30 minutos. Depois, concentrou-se a mistura reacional e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade Biotage Horizon, Coluna C-18 12 M, gradiente de CH₃CN/água a 0-45 % com TFA a 0,1 %). Depois, dissolveu-se o produto em MeOH a 10 %, em DCM (2 mL) e adicionou-se, gota a gota, a uma solução etérea agitada de HCl 2 M. Filtrou-se o precipitado e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)acetamida (15 mg, rendimento de 23 %). RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,21 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,58 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,25-3,10 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,69-1,50 (m, 2H). CLEM (IQPA⁺) m/z 351,9 (M+H)⁺, tempo de retenção = 1,87 minutos (processo 3).

Exemplo 76



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piperidin-3-il)-1-metoxiciclopropanocarboxamida

Etapa A: Adicionou-se NaH (738 mg, 18,44 mmole; dispersão em óleo a 60 %) a uma solução de 1-hidroxiciclopropanocarboxilato de metilo (1,83 g, 14,18 mmole), em THF anidro (15 mL), arrefecido num banho de gelo. Agitou-se a mistura durante 15 minutos e depois adicionou-se, lentamente, iodometano (3,22 g, 1,42 mL, 22,69 mmole) e agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Parou-se a mistura reacional com cloreto de amónio e extraiu-se com EtOAc (3 x 20 mL). Lavaram-se os extratos orgânicos combinados com água, secaram-se com MgSO₄ e filtraram-se. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida, para se obter 1-metoxiciclopropanocarboxilato de metilo. Adicionou-se uma solução aquosa 6 N de NaOH (4 mL) a uma solução de 1-metoxiciclopropanocarboxilato de metilo (1,08 g, 8,3 mmole), em THF anidro (5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 18 horas, depois acidificou-se com HCl aquoso 6 N e extraiu-se com EtOAc (3 x 15 mL). Secou-se a camada orgânica combinada com MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se, para se obter ácido 1-metoxiciclopropanocarboxílico (892 mg, rendimento de 54 %), sob a forma de um óleo. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,40 (s largo, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,15-1,10 (m, 2H), 1,08-1,04 (m, 2H).

Etapa B: adicionou-se, lentamente, trietilamina (550 mg, 0,757 mL, 5,43 mmole) a uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-indol-3-amina (250 mg, 1,087 mmole, exemplo 1, etapa H), ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (151 mg, 1,30 mmole) e cloreto bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (415 mg, 1,63 mmole), em diclorometano anidro (10 mL). Agitou-se a solução resultante, à temperatura ambiente, durante 3 horas. Concentrou-se a mistura e purificou-se o resíduo por

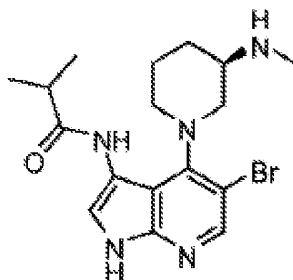
cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, coluna C-18 25 M, gradiente de CH₃CN/água a 10-75 %, 25 CV), para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metoxiciclopropanocarboxamida (216,5 mg, 60 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,04 (s largo, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 3,39 (s, 3H), 1,16-1,11 (m, 4H). CLEM (IQPA⁺) m/z 327,9 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,96 minutos.

Etapa C: adicionou-se piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (366 mg, 1,83 mmole) a uma suspensão de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metoxiciclopropanocarboxamida (200 mg, 0,61 mmole), em n-BuOH (3 mL). Aqueceu-se a mistura resultante, num tubo selado, a 160 °C, durante 24 horas. Diluiu-se a mistura arrefecida com água (40 mL) e extraiu-se com EtOAc (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com MgSO₄ e filtraram-se e concentrou-se o filtrado. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 15-85 %, 25 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(1-metoxiciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (103 mg, rendimento de 33 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) m/z 510 (M+2H)⁺, tempo de retenção = 3,84 minutos.

Etapa D: agitou-se 1-(5-bromo-3-(1-metoxiciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (103 mg, 0,203 mmole), em ácido trifluoroacético (3 mL), à temperatura ambiente, durante 1,5 horas. O dissolvente evaporou-se *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12 M+, gradiente CH₃CN/água a 1-50 %, 16 CV). Recolheu-se o produto isolado num volume mínimo de metanol e adicionou-se a uma solução agitada de HCl-Et₂O 2 N. Recolheu-se o sal

formado por filtração, lavou-se com acetonitrilo e secou-se em vácuo, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metoxiciclopropanocarboxamida (28 mg, rendimento de 28 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,30 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 3H), 3,30-3,13 (m, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,31-1,13 (m, 4H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 408, 410 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tempo de retenção = 2,14 minutos.

Exemplo 77



(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piriperidin-1-il-1H-pirrol-
[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Etapa A: Adicionou-se, gota a gota, trietilamina (0,757 mL, 5,43 mmole) a uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (250 mg, 1,087 mmole; exemplo 1, etapa H) e cloreto de isobutilo (139 mg, 0,137 mL, 1,30 mmole) em diclorometano anidro (10 mL) arrefecido num banho de gelo e agitou-se a solução, à temperatura ambiente, durante 3 horas. Concentrou-se a mistura. Agitou-se o resíduo em THF (10 mL), tratou-se com uma solução aquosa 2 N de LiOH (3 mL) e agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O dissolvente orgânico evaporou-se *in vacuo* e agitou-se o resíduo em água (20 mL). Recolheu-se o sólido separado por filtração, lavou-se com água e dicloro-

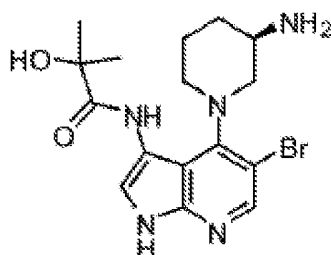
metano (10 mL) e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (228,5 mg, rendimento de 70 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,04 (s largo, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 1,11 (d, 6H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 299,9 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 2,80 minutos.

Etapa B: adicionou-se metil(piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (471 mg, 2,20 mmole; exemplo E) a uma suspensão de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (220 mg, 0,733 mmole), em n-BuOH (2,5 mL). Aqueceu-se a mistura resultante, num tubo selado, a 160 °C, durante 24 horas. Diluiu-se a mistura arrefecida com água (40 mL) e extraiu-se com EtOAc (3 x 20 mL). Secou-se a camada orgânica combinada com MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH_3CN /água a 15-90 %, 25 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (48 mg, rendimento de 13 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA $^+$) m/z 494,1, 497,1 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 4,18 minutos.

Etapa C: agitou-se 1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (65 mg, 0,12 mmole), em ácido trifluoroacético (3 mL), à temperatura ambiente, durante 1,5 horas. O dissolvente evaporou-se *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12 M+, gradiente de CH_3CN /água a 2-50 %, 16 CV). Recolheu-se o produto isolado num volume mínimo de metanol e adicionou-se a uma solução agitada de HCl-Et $_2$ O 2 N. Recolheu-se o sal formado por filtração, lavou-se com acetonitrilo e secou-se em vácuo, para se obter cloridrato de (R)-N-(5-bromo-4-(3-

(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-isobutiramida (29 mg, rendimento de 64 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,81 (s largo, 1H), 9,23 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,60-3,45 (m, 2H), 3,35-3,20 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,57 (t, 3H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 1H), 1,58-1,43 (m, 1H), 1,16 (d, 6H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 396,1, 397,1 ($\text{M}+2\text{H}$) $^+$, tempo de retenção = 2,13 minutos.

Exemplo 78



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida

Etapa A: Adicionou-se, gota a gota, acetato de 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (215 mg, 1,30 mmole), em diclorometano anidro (2 mL) a uma solução de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (250 mg, 1,087 mmole; exemplo 1, etapa H) e trietilamina (550 mg, 0,757 mL, 5,43 mmole), em diclorometano anidro (10 mL) arrefecido num banho de gelo. Agitou-se a solução resultante, à temperatura ambiente, durante 1 hora. O dissolvente evaporou-se. Depois, agitou-se o resíduo, em THF (10 mL), tratou-se com uma solução aquosa 2 N de LiOH (3 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 18 horas. A mistura evaporou-se a pressão reduzida e dissolveu-se o resíduo em EtOAc e lavou-se com água (3 x 20 mL). Secou-se a camada orgânica com MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropa-namida

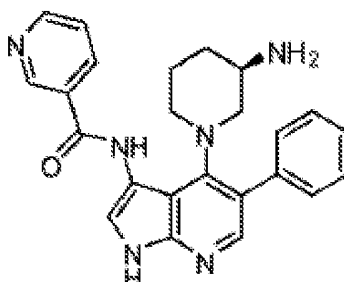
(289 mg, rendimento de 84 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,03 (s largo, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 5,84 (s, 1H), 1,37 (s, 6H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 317,9 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 2,51 minutos.

Etapa B: adicionou-se piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (538 mg, 2,69 mmole) e N,N-di-isopropiletilamina (347 mg, 0,468 mL, 2,69 mmole) a uma suspensão de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (283 mg, 0,895 mmole), em n-BuOH (3 mL). Aqueceu-se a mistura resultante para 150 °C, num tubo selado, durante 24 horas. Diluiu-se a mistura arrefecida com água e extraiu-se com EtOAc (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com MgSO_4 e filtraram-se e concentrou-se o filtrado num óleo e purificou-se por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH_3CN /água a 15-75 %, 25 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (242 mg, rendimento de 55 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA $^+$) m/z 496,2, 498,2 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 3,53 minutos.

Etapa C: Agitou-se, à temperatura ambiente, 1-(5-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (242 mg, 0,488 mmole), em ácido trifluoroacético (3 mL), durante 1,5 horas. O TFA evaporou-se *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12 M+, gradiente de CH_3CN /água a 2-55 %, 16 CV). Recolheu-se o produto isolado num volume mínimo de metanol e adicionou-se a uma solução agitada de HCl-Et $_2$ O 2 N. Recolheu-se o sal formado por filtração, lavou-se com acetonitrilo e secou-se em vácuo, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-

hidroxi-2-metilpropanamida (200 mg, rendimento de 87 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,71 (s largo, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,32 (s largo, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 3,69-3,48 (m, 3H), 3,34-3,23 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 1H), 1,39 (d, 6H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 396, 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tempo de retenção = 2,14 minutos.

Exemplo 79



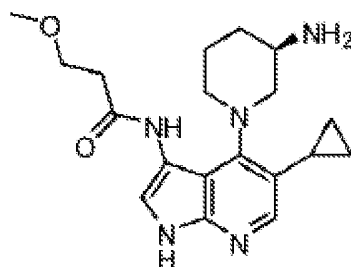
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fenil-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: adicionou-se ácido fenilborónico (28,4 mg, 0,233 mmole), tetraquis de PS-paládio (88,2 mg, 0,00970 mmole, 0,10 mmole/1 g) e carbonato de sódio 2 N (194 μL , 0,388 mmole) a 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (100 mg, 0,194 mmole; exemplo 1A, etapa 1), em dioxano desgaseificado (1 mL). Aqueceu-se a mistura reacional para 150 $^{\circ}\text{C}$, durante 1 hora, sob uma radiação de micro-ondas. Adicionou-se ácido fenilborónico (28,4 mg, 0,233 mmole) e carbonato de sódio 2 N (194 μL , 0,388 mmole) e aqueceu-se a mistura reacional para 150 $^{\circ}\text{C}$, durante mais 2 horas, sob uma radiação de micro-ondas e depois arrefeceu-se e filtrou-se. Diluiu-se o filtrado com DCM, secou-se com MgSO_4 , filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage Horizon, C-18 25 M+,

gradiente de CH₃CN/água a 10-90 %), para se obter 1-(3-(nicotinamido)-5-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (60 mg, rendimento de 60 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: agitou-se, durante 30 minutos, 1-(3-(nicotinamido)-5-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (60 mg, 0,12 mmole), em TFA (2 mL). Concentrou-se a mistura reacional e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (unidade Biotage Horizon, coluna C-18 12 S, gradiente de CH₃CN/água a 0-45 % com TFA a 0,1 %). Dissolveu-se o sólido resultante em MeOH a 10 %, em DCM (2 mL) e adicionou-se, gota a gota, a uma solução etérea agitada de HCl 2 M. A concentração originou cloridrato de (R)-N-(4-(3-amino-piperidin-1-il)-5-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-nicotinamida, sob a forma de um sólido (24 mg, rendimento de 39 %). RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 9,14 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,50-7,31 (m, 6H), 3,56 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,25-1,00 (m, 2H). CLEM (IQPA⁺) m/z 413,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,25 minutos (processo 3).

Exemplo 80



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-ciclopropil-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida

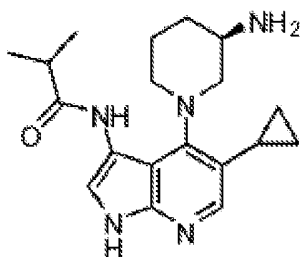
Etapa A: adicionou-se dicarbonato de di-terc-butilo (422 mg, 1,93 mmole), trietilamina (674 μ L, 4,83 mmole) e N,N-dimetilpiridin-4-amina (98,4 mg, 0,806 mmole) a uma solução de 1-(5-bromo-3-(3-metoxipropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (800 mg, 1,61 mmole; exemplo 54, etapa B), em CH_2Cl_2 (15 mL). Depois, agitou-se a mistura, à temperatura ambiente. Passadas 18 horas, adicionou-se mais dicarbonato de di-terc-butilo (422 mg, 1,93 mmole) e trietilamina (674 μ L, 4,83 mmole) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 5 horas. Depois, verteu-se a mistura em água e as camadas separaram-se. Extraíu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (2 x 30 mL) e secaram-se as camadas orgânicas combinadas (MgSO_4), filtraram-se e concentraram-se *in vacuo*. Purificou-se o produto impuro por cromatografia rápida em gel de sílica (Biotage Flash 40 S+, gradiente de EtOAc/hexano a 40 %), para se obter 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(3-metoxipropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (378 mg, rendimento de 39 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 596,2, 598 (M+H)⁺.

Etapa B: agitou-se, a 80 °C, durante 22 horas, uma mistura de 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(3-metoxipropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (370 mg, 0,620 mmole), ácido ciclopropilborónico (213 mg, 2,48 mmole), triciclo-hexilfosfina (20,9 mg, 0,0744 mmole), K_3PO_4 (461 mg, 2,17 mmole) e diacetoxipaládio (13,9 mg, 0,0620 mmole), em tolueno/água (mistura a 10:1, 9 mL). Depois diluiu-se a mistura com EtOAc (60 mL) e adicionou-se água (10 mL). As camadas separaram-se e extraíu-se a camada aquosa com EtOAc (3 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas (MgSO_4), filtraram-se e concentraram-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo oleoso por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+,

gradiente de CH₃CN/água a 20-90 %, 24 CV), para se obter 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)pipe-ridin-1-il)-5-ciclopropil-3-(3-metoxipropanamido)-1H-pirrol-[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (77 mg, rendimento de 22 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 558 (M+H)⁺.

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 50 minutos, uma solução de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)pipe-ridin-1-il)-5-ciclopropil-3-(3-metoxipropanamido)-1H-pirrol-[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (70 mg, 0,13 mmole), em TFA puro e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo numa mistura de MeOH:CH₂Cl₂ (1:2, 1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 M. Concentrou-se a suspensão formada *in vacuo* e lavou-se com CH₂Cl₂ (2 x 2 mL) e triturou-se com CH₃CN (3 mL). Secou-se o sólido resultante em vácuo forte, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopipe-ridin-1-il)-5-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida (15 mg, rendimento de 33 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,06 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,28 (s largo, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,42-3,33 (m, 3H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,10-2,05 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,01-0,95 (m, 2H), 0,75-0,69 (m, 2H). CLEM (IQPA⁺) *m/z* 358,1 (M+H)⁺.

Exemplo 81



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-ciclopropil-1H-pirrol-
[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

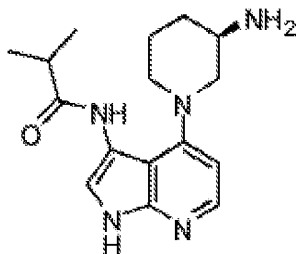
Etapa A: Colocou-se 1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,300 g, 0,624 mmole; exemplo 15, etapa B), em DCM (8 mL). Depois, adicionou-se Boc_2O (0,150 g, 0,687 mmole) e trietilamina (0,261 mL, 1,87 mmole), seguido da adição de DMAP (0,0381 g, 0,312 mmole). Agitou-se a mistura reacional, durante mais 30 minutos, depois verteu-se em água e extraiu-se com DCM. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO_4), filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia (DCM:MeOH a 500:8), para se obter 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,33 g, rendimento de 91 %).

Etapa B: colocou-se 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-piperidin-1-il)-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,340 g, 0,586 mmole), ácido ciclopropilborónico (0,201 g, 2,34 mmole), K_3PO_4 (0,435 g, 2,05 mmole), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,0131 g, 0,0586 mmole) e $\text{P}(\text{Ci})_3$ (0,0197 g, 0,0703 mmole), em tolueno:água a 10:1 (volume total de 4,4 mL) e desgaseificou-se em atmosfera de argon e depois aqueceu-se para 80 °C, durante 18 horas. Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente, verteu-se em água e extraiu-se com DCM. Secou-se a fração orgânica, filtrou-se e concentrou-se, para se obter o produto impuro, que foi purificado por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ a 5-95 %), para se obter tanto 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)-piperidin-1-il)-5-ciclopropil-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,15 g,

rendimento de 47 %) como uma pequena quantidade de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-isobutiramido-1H-pirrolo[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,01 g, rendimento de 3 %).

Etapa C: colocou-se 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-5-ciclopropil-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,150 g, 0,277 mmole), em DCM (5 mL). Depois, adicionou-se TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-ciclopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,085 g, rendimento de 74 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 7,88 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H) 3,53-3,49 (m, 1H) 3,42-3,37 (m, 2H), 3,32-3,27 (m, 1H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,70-3,63 (m, 1H), 2,14-2,12 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,69-1,66 (m, 1H), 1,54-1,52 (m, 1H), 1,12-1,09 (m, 6H), 0,99-0,96 (m, 2H), 0,66-0,62 (m, 2H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 342 (M+H) $^+$.

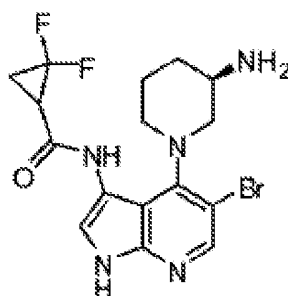
Exemplo 82



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Colocou-se 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,010 g, 0,020 mmole; exemplo 81, etapa B), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12 M+, ACN em água a 0-50 %). Depois, dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,002 g, rendimento de 27 %). CLEM (IQPA⁺) *m/z* 302 (M+H)⁺.

Exemplo 83



N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-difluorociclopropanocarboxamida

Etapa A: tratou-se uma mistura de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,869 mmole; exemplo 1, etapa H), ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico (212 mg, 1,74 mmole) e trietilamina (606 µL, 4,35 mmole), em CH₂Cl₂ (5 mL), à temperatura ambiente, com BOP-Cl (162 mg, 1,74 mmole). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Depois, adicionou-se LiOH·H₂O 2 M (3 mL) à

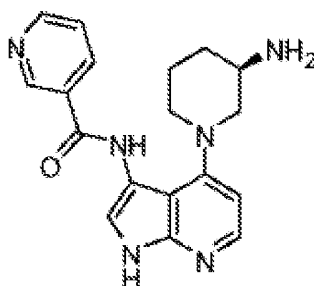
mistura e agitou-se, durante 30 minutos. Adicionou-se água (10 mL) e filtrou-se o sólido formado, lavou-se com mais água (3 x 5 mL) e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-difluorociclo-propanocarboxamida (158 mg, rendimento de 54 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 334, 336 (M+H)⁺.

Etapa B: carregou-se um tubo selado com N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-difluorociclopropanocarboxamida (150 mg, 0,449 mmole), piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (270 mg, 1,35 mmole), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (235 µL, 1,35 mmole) e n-BuOH (3 mL). Depois, fez-se borbulhar N₂ através da mistura, durante 5 minutos. Selou-se o tubo em atmosfera de N₂ e agitou-se, a 120 °C, durante 5 horas e depois a 130 °C, durante 48 horas. Concentrou-se a mistura *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 15-85 %, 23 CV), para se obter (3R)-1-(5-bromo-3-(2,2-difluorociclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (81 mg, rendimento de 35 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 514,1, 516,1 (M+H)⁺.

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, uma solução de (3R)-1-(5-bromo-3-(2,2-difluorociclopropano-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (80 mg, 0,16 mmole), em TFA puro (62 mL) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12 M+, gradiente de CH₃CN/água a 0-40 %, 14 CV). Dissolveu-se o resíduo em MeOH (1 mL) e adicionou-se, gota a gota, a uma solução etérea de HCl 2 N. Filtrou-se o sólido resultante e secou-se, para se obter cloridrato de N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-

2,2-difluorociclopropanocarboxamida (15 mg, rendimento de 20 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,91 (d, 1H), 9,87 (s largo, 1H), 8,25 (s largo, 3H), 8,23 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,49-3,42 (m, 3H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 2H), 2,12-2,09 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 1H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 414, 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 84

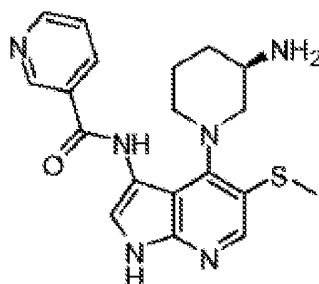


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Dissolveu-se 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (125 mg, 0,243 mmole; exemplo 1A, etapa A), em dioxano (20 mL) e arrefeceu-se para $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicionou-se, lentamente, MeLi (455 μL , 0,728 mmole) e agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos. Adicionou-se, lentamente, n-butil-lítio (146 μL , 0,364 mmole) e agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Depois, adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amónio e extraiu-se a mistura, várias vezes, com DCM. As camadas separaram-se, secaram-se, filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage Horizon, C-18 25 M+, gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$ a 0-80 % + acetato de amónio 10 mM e IPA a 1 %). Dissolveu-se o produto, em TFA (2 mL), agitou-se durante 30 minutos, concentrou-se e purificou-se por

cromatografia de fase inversa (Biotage Horizon, C-18 12 M+, gradiente de CH₃CN/água a 0-30 % + TFA a 0,1 %). Dissolveu-se novamente o produto, em MeOH a 10 %, em DCM (2 mL) e adicionou-se, gota a gota, a uma solução etérea agitada de HCl 2 M. Concentrou-se a mistura reacional, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (18,5 mg, rendimento de 17 %). RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 9,10 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,62 (dt, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,36 (m, 1H). CLEM (IQPA⁺) m/z 337,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 0,43 minutos (processo 3).

Exemplo 85



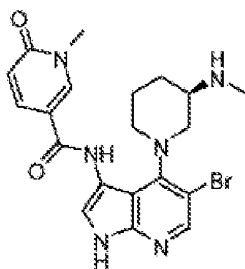
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Dissolveu-se 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (150 mg, 0,291 mmole; exemplo 1A, etapa A), em THF (20 mL) e arrefeceu-se para -78 °C. Depois, adicionou-se, lentamente, MeLi (546 µL, 0,873 mmole) e agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos. Depois, adicionou-se n-butil-lítio (128 µL, 0,320 mmole) e agitou-se a mistura reacional, durante mais 10 minutos, seguido da adição de 1,2-dimetildisulfano (31,5 mg, 0,335 mmole). Agitou-se a mistura

reacional, durante 30 minutos e depois parou-se com água. Extraiu-se a mistura reacional, várias vezes, com DCM. Secou-se a camada orgânica, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage Horizon, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 10-85 %), para se obter 1-(5-(metiltio)-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo 50 % puro, que se utilizou sem mais purificação.

Etapa B: Colocou-se 1-(5-(metiltio)-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (80 mg, 0,16 mmole), em TFA (2 mL) e agitou-se, durante 15 minutos. Depois, concentrou-se a mistura reacional e dissolveu-se em MeOH a 10 %, em DCM e depois lavou-se com bicarbonato de sódio saturado. Secou-se a camada orgânica, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por CL prep. de fase inversa. Depois dissolveu-se o produto em MeOH a 10 %, em DCM e adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 2 M. Concentrou-se a mistura reacional, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida (18,7 mg, rendimento de 17 %). RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 9,10 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,61 (dt, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,37 (m, 1H). CLEM (IQPA⁺) m/z 383,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 1,99 minutos (processo 3).

Exemplo 86



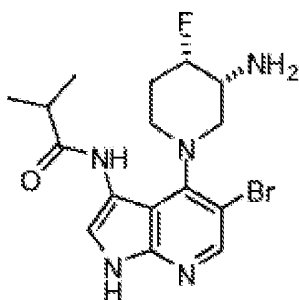
(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridino-3-carboxamida

Etapa A: Agitou-se, a 143 °C (banho), durante 24 horas, uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridino-3-carboxamida (0,26 g, 0,72 mmole; exemplo 23, etapa A), metil(piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (0,46 g, 2,15 mmole) e DIEA (0,38 mL, 2,15 mmole), em n-BuOH (2 mL). Eliminou-se o dissolvente e dissolveu-se o resíduo em THF (2 mL). Adicionou-se Boc₂O (0,39 g, 1,79 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 3 horas. Adicionou-se acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL), secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 10-90 %, 30 CV), para se obter 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridino-3-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,072 g, 15 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 659 (M+H)⁺.

Etapa B: adicionou-se TFA (0,020 mL, 0,26 mmole) a 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)piperidin-1-il)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridino-3-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,034 g, 0,052 mmole), em DCM (1 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em DCM (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado, para se obter cloridrato de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piri-

din-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridino-3-carboxamida (25 mg, 91 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,34 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,35 (m, 1H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 459 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 87

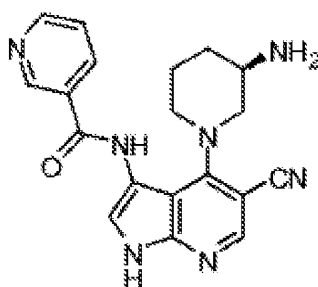


N-(4-(cis-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Agitou-se, a 155 °C (banho), durante 22 horas, uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,11 g, 0,37 mmole; exemplo 15, etapa A), cis-4-fluoropiperidin-3-il-carbamato de benzilo (0,19 g, 0,75 mmole; exemplo F) e DIEA (0,26 mL, 1,49 mmole), em n-BuOH (2 mL). Eliminou-se o dissolvente e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL), secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$ a 10-80 %, 30 CV). Dissolveu-se o produto isolado em DCM (3 mL) e adicionou-se TMS-I (0,16 mL, 1,12 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo*, adicionou-se água (10 mL) e éter (30 mL). Separou-se a camada aquosa, alcalinizou-se com carbonato de potássio a

30 %, para um pH de cerca de 9 e extraiu-se com DCM (2 x 20 mL). Secaram-se as camadas orgânicas combinadas (sulfato de sódio) e concentraram-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo em DCM (3 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (2 mL). Recolheu-se o sólido formado, para se obter cloridrato de N-(4-(cis-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-isobutiramida (36 mg, 21 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,25 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,11 (t, 6H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 398 (M+H) $^+$.

Exemplo 88



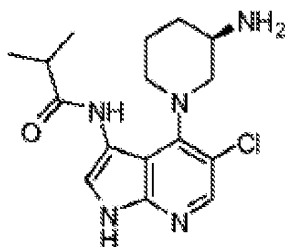
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida

Etapa A: Colocou-se 1-(5-bromo-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (883 mg, 1,71 mmole; exemplo 1A, etapa A), em DCM (8 mL). Depois, adicionou-se Boc_2O (411 mg, 1,88 mmole) e trietilamina (716 μL , 5,14 mmole), seguido da adição de DMAP (105 mg, 0,857 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Verteu-se a mistura reacional em água e extraiu-se com DCM. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO_4), filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia em gel de sílica (MeOH em DCM a 0-3 %), para se obter 5-bromo-4-(3-(terc-

butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (903 mg, rendimento de 85 %).

Etapa B: Colocou-se 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(nicotinamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (150 mg, 0,244 mmole), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (19 mg, 0,158 mmole), pó de zinco (4 mg, 0,0585 mmole), Pd_2dba_3 (4,5 mg, 0,00487 mmole) e dppf (5,4 mg, 0,00975 mmole), em DMA (5 mL) e aqueceu-se para 90 °C, durante 24 horas. Verteu-se a mistura reacional em água (20 mL) e extraiu-se com éter. A camada orgânica separou-se, lavou-se com salmoura e secou-se com sulfato de sódio. Depois de se eliminar o dissolvente, purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de água:ACN a 5-95 %). Dissolveu-se novamente o produto em MeOH a 10 %, em DCM e adicionou-se, lentamente, a uma solução etérea agitada de HCl 2 M (25 mL). Concentrou-se a mistura reacional, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-ciano-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-nicotinamida (24,8 mg, rendimento de 22 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 9,21 (s, 1H), 8,89 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,99 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,43 (m, 2H). CLEM (IQPA⁺) m/z 362,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, tempo de retenção = 1,78 minutos (processo 3).

Exemplo 89



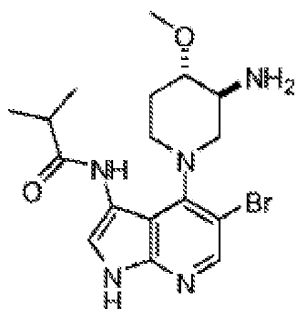
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Etapa A: Colocou-se 1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,300 g, 0,624 mmole; exemplo 15, etapa B), em THF (10 mL) e arrefeceu-se para -78 °C. Depois, adicionou-se MeLi (1,17 mL, 1,87 mmole) e agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos. Adicionou-se THF em excesso (10 mL), para ajudar a solubilidade. Depois, adicionou-se n-BuLi (0,525 mL, 1,31 mmole) e agitou-se, durante mais 10 minutos, seguido da adição de uma solução de hexacloroetano (0,296 g, 1,25 mmole), em THF (3 mL). Depois, agitou-se a mistura reacional, durante mais 10 minutos, a 0 °C, verteu-se em água e extraiu-se com DCM. Secaram-se as frações orgânicas, filtraram-se e concentraram-se, para se obter um óleo impuro, que se purificou por CLAR de fase inversa (ACN em água a 50-75 %), para se obter o produto 1-(5-cloro-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,100 g, rendimento de 36,7 %).

Etapa B: colocou-se 1-(5-cloro-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,100 g, 0,229 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo resultante por CLAR de fase inversa (ACN em água a 0-50 %). Depois, dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-

isobutiramida (0,050 g, rendimento de 53,3 %). RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,11 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,66-2,63 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,78-1,77 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 2H), 1,12-0,18 (m, 6H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 336 (M+H) $^+$.

Exemplo 90

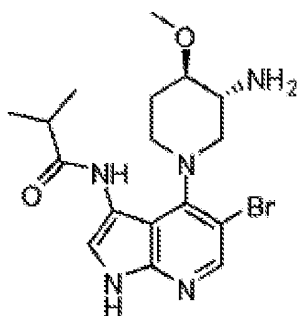


N-(4-(Trans-3-amino-4-metoxipiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Agitou-se, a 146 $^{\circ}\text{C}$ (banho), durante 22 horas, uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,18 g, 0,58 mmole; exemplo 15, etapa A), trans-4-metoxipiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,40 g, 1,75 mmole; exemplo G) e DIEA (0,31 mL, 1,75 mmole), em álcool terc-amílico (3 mL). Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo resultante em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL), secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$ a 10-80 %, 30 CV). Dissolveu-se o produto isolado em DCM (2 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em MeOH (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado, para se obter

cloridrato de N-(4-((trans-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,065 g, 23 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,22 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,39 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,11 (t, 6H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 411 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

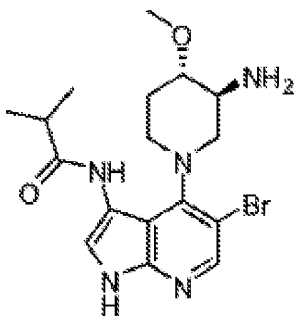
Exemplo 90A



N-(4-((3R,4R)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Separação quiral do exemplo 90: OD-H quiral (20 mm x 250 mm); hexano a 70 %, etanol:metanol a 1:1, a 30 %; velocidade de fluxo de 15 mL/min. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,23 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,41 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,23 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,11 (t, 6H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 410 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Determinou-se o excesso enantiomérico por CLAR quiral (OD-H quiral (4,6 mm x 250 mm); hexano a 70 %, 30 % etanol:metanol a 1:1, a 30 %; velocidade de fluxo de 0,8 mL/min), ee a 96,2 %.

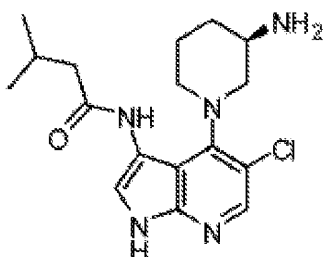
Exemplo 90B



N-(4-((3S,4S)-3-amino-4-metoxipiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-yl)isobutiramida

Separação quiral do exemplo 90: OD-H quiral (20 mm x 250 mm); hexano a 70 %, etanol:metanol a 1:1, a 30 %; velocidade de fluxo 15 mL/min. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,22 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,40 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,11 (t, 6H). CLEM (IQPA^+) m/z 410 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Determinou-se o excesso enantiomérico por CLAR quiral (OD-H quiral (4,6 mm x 250 mm); hexano a 70 %, etanol:metanol a 1:1, a 30 %; velocidade de fluxo 0,8 mL/min), ee a 100 %.

Exemplo 91



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-yl)-3-metilbutanamida

Etapa A: Carregou-se um frasco de fundo redondo de 250 mL com 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (1,6 g, 8,62 mmole; exemplo 8, etapa D), piperidin-3-yl-

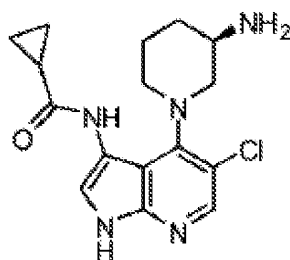
carbamato de (R)-terc-butilo (5,18 g, 25,9 mmole), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4,51 mL, 25,9 mmole) e NMP (15,5 mL). Depois, fez-se borbulhar N₂ através da mistura, durante 5 minutos e agitou-se, a 120 °C, em atmosfera de N₂, durante 16 horas, para se obter 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo impuro. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 366,1 (M+H)⁺.

Etapa B: Adicionou-se trietilamina (522 µL, 3,83 mmole) a uma alíquota de 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (200 mg, 0,547 mmole), em NMP (3 mL), a 0 °C, em atmosfera de N₂. Depois tratou-se a mistura, gota a gota, com cloreto de 3-metilbutanoílo (231 mg, 1,91 mmole) e agitou-se, a 0 °C. Passada 1 hora, diluiu-se a mistura reacional com CH₂Cl₂ (4 mL) e adicionou-se LiOH·H₂O 2 M (3 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Depois, diluiu-se a mistura com mais CH₂Cl₂ (50 mL) e lavou-se com água (3 x 10 mL). A camada orgânica separou-se, secou-se (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 40 M+, gradiente de CH₃CN/água a 15-85 %, 40 CV), para se obter 1-(5-cloro-3-(3-metilbutanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (130 mg, rendimento de 53 %), sob a forma de um sólido.

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, uma solução de 1-(5-cloro-3-(3-metilbutanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (128 mg, 0,284 mmole), em TFA puro (3 mL) e concentrou-se *in vacuo*. O resíduo oleoso evaporou-se em CH₃CN (4 x 10 mL), para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metilbutanamida (95 mg, rendimento de 79 %), sob a forma de

um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,77 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,22 (s largo, 3H), 8,12 (s, 1H), 7,58 (s largo, 1H), 3,47-3,31 (m, 3H), 3,25-3,17 (m, 1H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,25 (d, 2H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 1H), 0,98 (dd, 6H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 350 (M+H) $^+$.

Exemplo 92



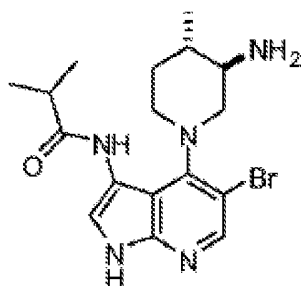
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarbamida

Etapa A: Adicionou-se trietilamina (1018 μL , 7,462 mmole) a uma alíquota de 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (390 mg, 1,066 mmole; exemplo 91, etapa A), em NMP (3 mL), a 0 $^{\circ}\text{C}$, em atmosfera de N_2 . Tratou-se a mistura, gota a gota, com cloreto de ciclopropanocarbonilo (580,4 μL , 6,396 mmole) e agitou-se, a 0 $^{\circ}\text{C}$, durante 1 hora. Depois, diluiu-se a mistura reacional com CH_2Cl_2 (4 mL). Adicionou-se $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 2 M (9 mL) e deixou-se a mistura em agitação, durante 24 horas. Depois, diluiu-se a mistura com MeOH/EtOAc a 2 % (100 mL) e lavou-se com água (4 x 20 mL). A camada orgânica separou-se, secou-se (MgSO_4), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 40 M+, gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$ a 15-85 %, 38 CV), para se obter 1-(5-cloro-3-(ciclopropa-nocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]-

piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo, sob a forma de um sólido.

Etapa B: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, uma solução de 1-(5-cloro-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (462 mg, 1,06 mmole), em TFA puro (4 mL) e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo oleoso obtido em CH₂Cl₂ (1 mL) e tratou-se com uma solução etérea de HCl 2 M (4 mL). O precipitado resultante evaporou-se em CH₃CN (4 x 10 mL), para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-ciclopropanocarboxamida (271 mg, rendimento de 63 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,79 (d, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,25 (s largo, 3H), 8,11 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,44-3,31 (m, 2H), 3,23-3,11 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H), 0,82 (d, 4H). CLEM (IQPA⁺) *m/z* 334 (M+H)⁺.

Exemplo 93

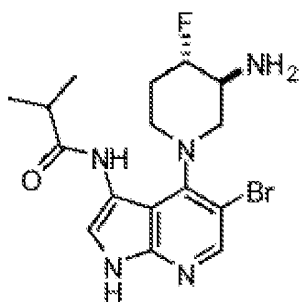


N-(4-(Trans-3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Agitou-se, a 146 °C (banho), durante 24 horas, uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-isobutiramida (0,20 g, 0,67 mmole; exemplo 15, etapa A), trans-4-metilpiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,43 g, 2,00 mmole; exemplo I) e DIEA (0,35 mL, 2,00 mmole), em n-

BuOH (3 mL). Eliminou-se o dissolvente e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL), secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 10-80 %, 30 CV). Dissolveu-se o produto isolado em DCM (2 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12 M+, gradiente de CH₃CN/água a 0-80 %, 20 CV). Dissolveu-se o produto isolado em MeOH (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado, para se obter cloridrato de N-(4-(trans-3-amino-4-metilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,011 g, 4 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,20 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,19 (m, 3H), 2,63 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,10 (t, 6H), 1,00 (d, 3H). CLEM (IQPA⁺) m/z 394 (M+H)⁺.

Exemplo 94

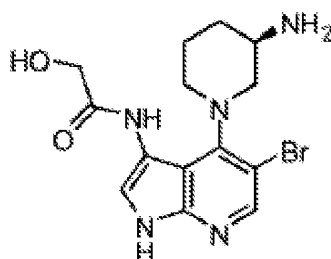


N-(4-(Trans-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Agitou-se, a 146 °C (banho), durante 40 horas, uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-

isobutiramida (0,10 g, 0,33 mmole; exemplo 15, etapa A), trans-4-fluoropiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,22 g, 1,00 mmole, exemplo J) e DIEA (0,17 mL, 1,00 mmole), em n-BuOH (3 mL). Eliminou-se o dissolvente e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL), secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 10-80 %, 20 CV). Dissolveu-se o produto isolado em DCM (2 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em MeOH (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado, para se obter cloridrato de N-(4-(trans-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol-[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,017 g, 11 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,24 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,83 (m 1H), 3,70 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,10 (m, 6H). CLEM (IQPA⁺) *m/z* 398 (M+H)⁺.

Exemplo 95



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida

Etapa A: Colocou-se 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,600 g, 2,61 mmole; exemplo 1, etapa H), ácido 2-acetoxiacético (0,647 g, 5,48 mmole), BOP-Cl (1,39 g,

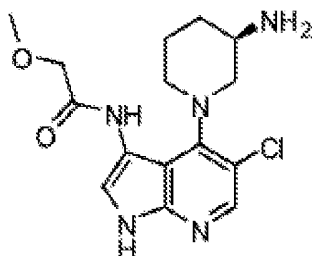
5,48 mmole) e trietilamina (1,82 mL, 13,0 mmole), em DCM (10 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Depois, adicionou-se uma solução aquosa de LiOH 3 M (3 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 2 horas, verteu-se em água e extraiu-se com DCM. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO_4), filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$ a 5-95 %), para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (0,400 g, rendimento de 53 %).

Etapa B: colocou-se N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (0,200 g, 0,694 mmole), piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,417 g, 2,08 mmole) e DIEA (0,363 mL, 2,08 mmole), em n-BuOH (2 mL) e aqueceu-se para 140 °C, durante 18 horas. Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se até à secagem. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$ a 5-75 %), para se obter 1-(5-bromo-3-(2-hidroxiacetamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,220 g, rendimento de 68 %).

Etapa C: colocou-se 1-(5-bromo-3-(2-hidroxiacetamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,220 g, 0,470 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$ a 5-50 %). Depois, dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com

MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (0,045 g, rendimento de 22 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,20 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,60-3,51 (m, 2H), 3,33-3,28 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 2H), 2,08-2,05 (m, 1H), 1,76-1,72 (m, 2H), 1,54-1,51 (m, 1H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 368, 370 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 96



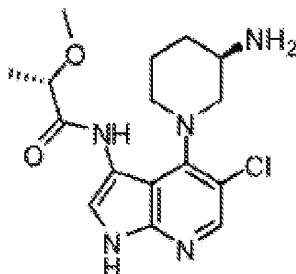
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida

Etapa A: Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora, uma solução de NMP (2 mL) de 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,200 g, 0,547 mmole; exemplo 91, etapa A), cloreto de 2-metoxiacetilo (0,302 mL, 3,28 mmole) e trietilamina (0,533 mL, 3,83 mmole). Depois, adicionou-se uma solução aquosa de LiOH 3 M (3 mL). Agitou-se a mistura reacional durante 10 minutos, verteu-se em água e extraiu-se com DCM. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO_4), filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH_3CN /água a 5-95 %), para se obter 1-(5-cloro-3-(2-metoxiacetamido)-1H-pirrol-

[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,185 g, rendimento de 77 %).

Etapa B: Colocou-se 1-(5-cloro-3-(2-metoxiacetamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,185 g, 0,422 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 5-50 %). Depois, dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxiacetamida (0,170 g, rendimento de 98 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,10 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,27-3,13 (m, 3H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,78-1,75 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 1H). CLEM (IQPA⁺) m/z 338 (M+H)⁺.

Exemplo 97



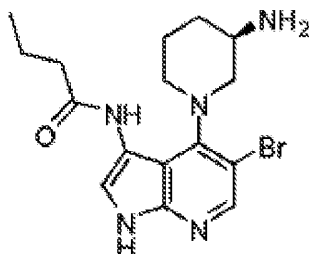
(S)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida

Etapa A: agitou-se, durante 18 horas, uma solução de NMP (2 mL) de 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,200 g, 0,547 mmole; exemplo 91, etapa A), ácido (S)-2-metoxipropanóico (0,310 mL, 3,28 mmole), BOP-Cl (0,835 g, 3,28 mmole) e trietilamina (0,533 mL, 3,83 mmole). Depois, adicionou-se uma solução aquosa de LiOH 3 M (3 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos, verteu-se em água e extraiu-se com DCM. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO₄), filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 5-95 %), para se obter o produto (R)-1-(5-cloro-3-((S)-2-metoxipropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,190 g, rendimento de 77 %).

Etapa B: colocou-se (R)-1-(5-cloro-3-((S)-2-metoxipropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,190 g, 0,420 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 5-95 %). Dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (S)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,100 g, rendimento de 56 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,09 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,05-3,99 (q, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,51-3,49 (m, 1H), 3,37 (s,

3H), 3,26-3,21 (m, 3H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,53-1,50 (m, 1H). CLEM (IQPA⁺) *m/z* 352 (M+H)⁺.

Exemplo 98



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)butiramida

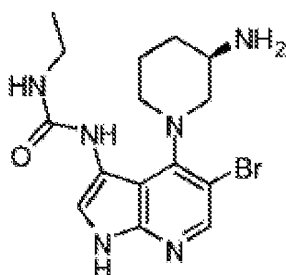
Etapa A: adicionou-se piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (7,84 g, 39,12 mmole) e N,N-di-isopropiletilamina (5,06 g, 6,82 mL, 39,12 mmole) a uma solução de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (3,00 g, 13,04 mmole; exemplo 1, etapa H), em NMP (32 mL). Aqueceu-se a mistura resultante para 120 °C, num banho de óleo, em atmosfera de azoto, durante 18 horas. Utilizou-se a mistura reacional impura na etapa seguinte. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 410 (M+H)⁺, tempo de retenção = 3,32 minutos.

Etapa B: Adicionou-se, gota a gota, cloreto de butirilo (234 mg, 2,19 mmole), em diclorometano anidro (0,5 mL) a uma solução de 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (150 mg, 0,366 mmole) e trietilamina (259 mg, 0,357 mL, 2,56 mmole), em NMP (0,900 mL), arrefecida num banho de gelo. Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com THF (10 mL), tratou-se com uma solução aquosa 2 N de LiOH (3 mL) e agitou-se durante 1 hora. O THF evaporou-se. Agitou-se o resíduo com água (20 mL) e extraiu-se com EtOAc

(3 x 20 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados com MgSO_4 , filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$ a 15-80 %, 25 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-butiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (176 mg, rendimento de 100 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) m/z 482,1, 382, 380 (M+H)⁺, tempo de retenção = 3,80 minutos.

Etapa C: Agitou-se 1-(5-bromo-3-butiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (176 mg, 0,366 mmole), em TFA (3 mL), à temperatura ambiente, durante 1,5 horas. O dissolvente evaporou-se *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12 M+, gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$ a 2-50 %, 16 CV). Recolheu-se o produto isolado num volume mínimo de metanol e adicionou-se a uma solução agitada de $\text{HCl-Et}_2\text{O}$ 2 N. Recolheu-se o sal formado por filtração, lavou-se com acetonitrilo e secou-se em vácuo, para se obter (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)butiramida (110 mg, rendimento de 66 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,27 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,52-3,23 (m, 4H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,38 (t, 2H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 3H), 1,58-1,42 (m, 1H), 0,97 (t, 3H). CLEM (IQPA⁺) m/z 380, 383,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,38 minutos.

Exemplo 99

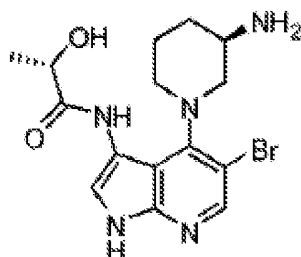


(R)-1-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-etilureia

Etapa A: colocou-se 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,150 g, 0,366 mmole; exemplo 98, etapa A), em NMP:piridina a 1:1 (volume total de 2 mL). Depois, adicionou-se isocianato de etano (0,146 mL, 1,83 mmole) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 30 minutos e depois concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12 M+, ACN em água a 5:95), para se obter 1-(5-bromo-3-(3-etilureído)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,130 g, rendimento de 74 %).

Etapa B: colocou-se 1-(5-bromo-3-(3-etilureído)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,130 g, 0,270 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12 M+, ACN em água a 0-50 %). Dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-1-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-etilureia (0,100 g, rendimento de 81,5 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,27 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,26-3,21 (m, 2H), 3,04-2,99 (m, 2H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 1H), 0,94-0,90 (m, 3H). CLEM (IQPA⁺) m/z 381, 383 (M+H)⁺.

Exemplo 100



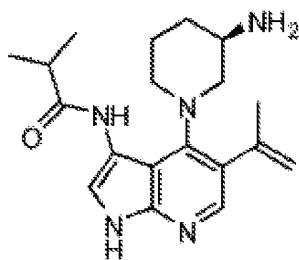
(S)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropanamida

Etapa A: colocou-se 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,200 g, 0,487 mmole; exemplo 98, etapa A), ácido (S)-2-acetoxipropanóico (0,386 g, 2,92 mmole), BOP-Cl (0,745 g, 2,92 mmole) e trietilamina (0,679 mL, 4,87 mmole), em DCM (6 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Depois, adicionou-se uma solução aquosa de LiOH 3 M (6 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos, verteu-se em água e extraiu-se com DCM. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO₄), filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 5-95 %), para se obter (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-hidroxiopropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,120 g, rendimento de 51 %).

Etapa B: colocou-se (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-hidroxiopropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,120 g, 0,249 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a

5-50 %). Dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter HCl de (S)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropanamida (0,070 g, rendimento de 62 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,20 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,37-4,32 (q, 1H), 3,61-3,55 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,54-1,51 (m, 1H), 1,35-1,33 (d, 3H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 382, 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 101



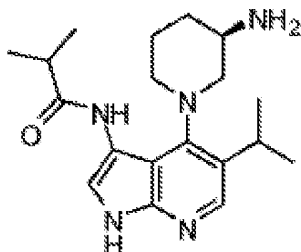
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Etapa A: adicionou-se 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (174 mg, 1,03 mmole), tetraquis de PS-paládio (470 mg, 0,0517 mmole, 0,10 mmole/1 g) e carbonato de sódio 2 N (775 μL , 1,55 mmole) a 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (300 mg, 0,517 mmole; exemplo 81, etapa A), em dioxano desgaseificado (1 mL). Aqueceu-se a mistura reacional para 120 $^{\circ}\text{C}$, durante 1 hora, sob uma radiação de micro-ondas. Adicionou-se 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (174 mg, 1,03 mmole) e carbonato de sódio 2 N (775 μL , 1,55 mmole) e aqueceu-se a mistura reacional para 120 $^{\circ}\text{C}$, durante mais 2

horas. Depois deixou-se arrefecer a mistura reacional e filtrou-se. Diluiu-se o filtrado com DCM e lavou-se com água. As camadas separaram-se. Secou-se a fase orgânica (MgSO₄) e concentrou-se e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 15-100 %), para se obter 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-isobutiramido-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (141 mg, rendimento de 50 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: colocou-se 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-isobutiramido-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato (R)-terc-butilo (20 mg, 0,0369 mmole), em TFA (2 mL) e agitou-se, durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura reacional e dissolveu-se novamente em MeOH a 10 %, em DCM. Adicionou-se esta solução, gota a gota, a uma solução etérea agitada de HCl 2 M. Depois concentrou-se a mistura reacional e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (13,8 mg, rendimento de 90 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,96 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,21 (s largo, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,14 (dd, 6H). CLEM (IQPA⁺) m/z 342,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,13 minutos (processo 3).

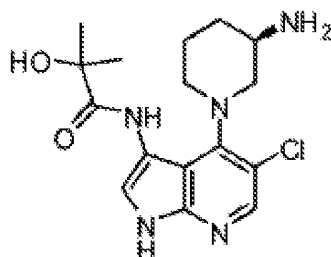
Exemplo 102



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Colocou-se 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-isobutiramido-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (125 mg, 0,231 mmole; exemplo 101, etapa A), Pd/C (123 mg, 0,115 mmole) e etanol (5 mL), sob uma atmosfera de hidrogénio, à pressão de 1 a 2 atm (balão), durante 24 horas. Depois, adicionou-se uma quantidade extra de 0,5 equivalentes de Pd/C (61,5 mg, 0,058 mmole) e agitou-se a mistura reacional, durante mais 16 horas. Filtrou-se a mistura reacional e concentrou-se e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Gilson, C-18, gradiente de CH₃CN/água a 0-95 % com TFA a 0,1 %). Depois, dissolveu-se o produto em MeOH a 10 %, em DCM (2 mL) e adicionou-se, gota a gota, a uma solução etérea de HCl 2 M. Concentrou-se a mistura reacional, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-isopropil-1H-pirrol-[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (29,1 mg, rendimento de 30 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,07 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,15 (t, 6H), 1,11 (dd, 6H). CLEM (IQPA⁺) m/z 344,2 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,26 minutos (processo 3).

Exemplo 103



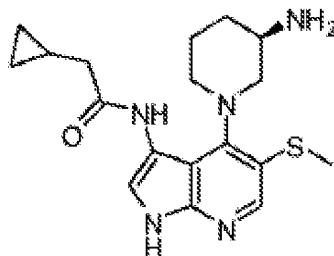
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida

Etapa A: Adicionou-se, gota a gota, uma solução de acetato de 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (540 mg, 0,469 mL, 3,28 mmole), em diclorometano anidro (2 mL) a uma solução de 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (200 mg, 547 mmole; exemplo 91, etapa A) e trietilamina (387 mg, 0,533 mL, 3,83 mmole), em NMP (15 mL), arrefecida num banho de gelo. Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Adicionou-se THF (10 mL). Tratou-se a mistura com uma solução aquosa de LiOH 2 N (10 mL) e agitou-se, durante a noite. Diluiu-se a mistura com água e extraiu-se com EtOAc (3 x 30 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados com MgSO₄, filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 20-75 %, 25 CV), para se obter 1-(5-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (221 mg, rendimento de 89 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) m/z 452, 454 (M+H)⁺, tempo de retenção = 3,44 minutos.

Etapa B: agitou-se 1-(5-cloro-3-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (221 mg, 0,489 mmole), em ácido

trifluoroacético (3 mL), à temperatura ambiente, durante 1,5 horas. O dissolvente evaporou-se *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 2-55 %, 25 CV). Recolheu-se o produto isolado num volume mínimo de metanol e adicionou-se a uma solução agitada de HCl-Et₂O 2 N. Recolheu-se o sal formado por filtração, lavou-se com acetonitrilo e secou-se em vácuo, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-amino-piperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]pi-ridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida (103 mg, rendimento de 50 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,05 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,64-3,48 (m, 2H), 3,53-3,22 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). CLEM (IQPA⁺) *m/z* 352,1, 354,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,02 minutos.

Exemplo 104

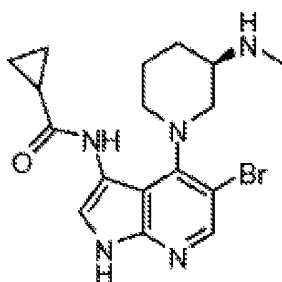


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida

Dissolveu-se 1-(5-bromo-3-(2-ciclopropilacetamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (225 mg, 0,457 mmole; exemplo 58, etapa B), em THF (25 mL) e arrefeceu-se para -78 °C. Adicionou-se, lentamente, MeLi (1142 µL, 1,83 mmole). Agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos. Adicionou-se, lentamente, n-butil-lítio (366 µL, 0,914 mmole). Agitou-se a mistura

reacional, durante 10 minutos e depois adicionou-se 1,2-dimetildisulfano (129 mg, 1,37 mmole). Agitou-se a mistura reacional, durante 30 minutos e depois parou-se com água. Extraíu-se a mistura reacional, várias vezes, com DCM. Secou-se a camada orgânica, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Gilson, C-18, gradiente de CH₃CN/água a 0-95 % com TFA a 0,1 %). Depois, dissolveu-se o produto em MeOH a 10 %, em DCM (2 mL) e adicionou-se, gota a gota, a uma solução etérea de HCl 2 M. Concentrou-se a mistura reacional, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrol-[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida (45 mg, rendimento de 23 %). RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 7,96 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,08-2,96 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,16 (d, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,54-1,39 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,01 (m, 2H). CLEM (IQPA⁺) m/z 360,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,19 minutos (processo 3).

Exemplo 105



(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol-[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Etapa A: Carregou-se um frasco de fundo redondo de 250 mL com 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (1,00 g, 4,35 mmole; exemplo 1, etapa H), metil(piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (1,86 g, 8,69 mmole), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,27 mL, 13,0 mmole) e NMP

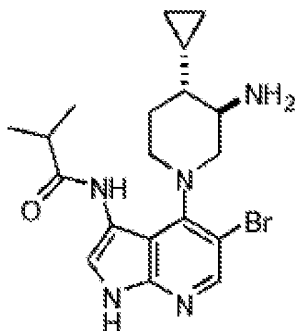
(10,8 mL). Fez-se borbulhar azoto através da mistura, durante 5 minutos. Agitou-se a mistura reacional, a 125 °C (banho de óleo), em atmosfera de azoto positiva, durante 20 horas, para se obter 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butilo impuro.

Etapa B: arrefeceu-se para 0 °C, uma solução de 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (305 mg, 0,7188 mmole), em NMP (3 mL) e adicionou-se piridina (1,5 mL). Depois, tratou-se a mistura, gota a gota, com cloreto de ciclopropanocarbonilo (195,7 µL, 2,156 mmole) e agitou-se, a 0 °C, durante 30 minutos. Depois, adicionou-se LiOH·H₂O 2 M (4 mL) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente. Passadas 48 horas, diluiu-se a mistura com EtOAc (100 mL) e lavou-se com água (3 x 20 mL). A camada orgânica separou-se, secou-se (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 40 M+, gradiente de CH₃CN/água a 15-85 %, 35 CV), para se obter cloridrato de 1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (127 mg, rendimento de 36 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 492 (M+H)⁺.

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, uma solução de 1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (125 mg, 0,254 mmole), em TFA puro (3 mL) e concentrou-se *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo oleoso em CH₂Cl₂ e evaporou-se em CH₃CN (5 mL), para se obter cloridrato de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (90 mg, rendimento de 76 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,81 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,21-

9,01 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 3,48-3,22 (m, 3H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,57 (t, 3H), 2,27-2,21 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 1H), 0,83 (d, 4H). CLEM (IQPA⁺) *m/z* 392,1, 394,1 (M+H)⁺.

Exemplo 106

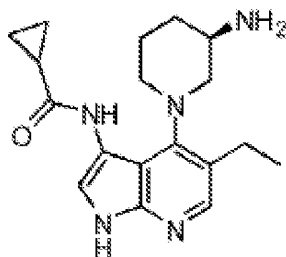


N-(4-(Trans-3-amino-4-ciclopropilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Agitou-se, a 146 °C (banho), durante 20 horas, uma mistura de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-isobutiramida (0,20 g, 0,67 mmole; exemplo 15, etapa A), trans-4-ciclopropilpiperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,48 g, 2,00 mmole; exemplo K) e DIEA (0,35 mL, 2,00 mmole), em n-BuOH (2 mL). Eliminou-se o dissolvente, dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL), secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 20-80 %, 25 CV). Dissolveu-se o produto isolado em DCM (2 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em DCM (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado, para se obter cloridrato de N-(4-(trans-3-amino-4-ciclopropilpiperidin-1-il)-5-bromo-1H-

pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,17 g, 52 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,21 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,16 (m, 1H), 1,07 (t, 6H), 0,77 (m, 1H), 0,39 (m, 1H), 0,14 (m, 1H), 0,11 (m, 1H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 420 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 107



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Etapa A: Adicionou-se dicarbonato de di-terc-butilo (150 mg, 0,687 mmole), DMAP (21 mg, 0,172 mmole) e trietilamina (174 mg, 0,239 mL, 1,72 mmole) a uma solução de 1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pipe-ridin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (274 mg, 0,573 mmole; exemplo 29, etapa B), em diclorometano anidro (6 mL). Agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, em atmosfera de azoto, durante 2 horas. Concentrou-se a mistura. Recolheu-se o resíduo em EtOAc, lavou-se com água (3 x 10 mL) e salmoura (3 x 10 mL), secou-se com MgSO_4 e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, dicarbonato de CH e de di-terc-butilo (150 mg, 0,687 mmole), de DMAP (21 mg, 0,172 mmole) e de trietilamina (174 mg, 0,239 mL, 1,72 mmole) CN/água a 20-95 %, 25 CV), para se obter 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-

pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (237 mg, rendimento de 71 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,03 (s largo, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 3,93-3,73 (m, 1H), 3,67-3,45 (m, 1H), 3,41-3,30 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,63 (s, 9H), 1,60 (s, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,22-1,05 (m, 2H), 1,03-0,85 (m, 2H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 580 ($\text{M}+2\text{H}$) $^+$, tempo de retenção = 4,53 minutos.

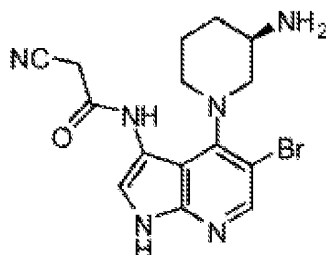
Etapa B: aqueceu-se para 100 $^\circ\text{C}$, em atmosfera de azoto, durante 18 horas, uma solução de 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (200 mg, 0,346 mmole), trifluoro(vinil)borato de potássio (60 mg, 0,449 mmole), sal de adição de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ -diclorometano (31 mg, 0,038 mmole) e trietilamina (39 mg, 0,053 mL, 0,38 mmole), em etanol (6 mL). Arrefeceu-se a mistura para a temperatura ambiente e evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$ a 20-80 %, 25 CV), para se obter 4-(3-(terc-butoxicarbonil-amino)-piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-5-vinil-1H-pirrol-[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (64 mg, rendimento de 35 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA $^+$) m/z 526 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tempo de retenção = 4,53 minutos.

Etapa C: adicionou-se Pd/C a 10 % (65 mg, 0,061 mmole) a uma solução de 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-5-vinil-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (64 mg, 0,12 mmole), em etanol (6 mL). Agitou-se a mistura, em atmosfera de hidrogénio (balão), durante 3,5 horas. Filtrou-se a mistura através de uma almofada de Celite $^\circ$ e lavou-se com metanol e o filtrado evaporou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por

cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 15-80 %, 25 CV), para se obter 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-5-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (29,4 mg, rendimento de 46 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 528 (M+H)⁺, tempo de retenção = 4,37 minutos.

Etapa D: agitou-se, à temperatura ambiente, 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-5-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (29 mg, 0,056 mmole), em ácido trifluoroacético (1,5 mL), durante 1,5 horas. Eliminou-se o ácido *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna C-18 (12 M+), numa Biotage SP4, eluindo-se com um gradiente de CH₃CN/água a 2-50 % (16 CV). Recolheu-se o produto isolado num volume mínimo de metanol e adicionou-se a uma solução agitada de HCl-Et₂O 2 N. Recolheu-se o sal formado por filtração, lavou-se com acetonitrilo e secou-se em vácuo, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-etil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (22 mg, rendimento de 98 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,27 (s largo, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,40 (s largo, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 1H), 3,32-3,10 (m, 3H), 2,78 (q, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 1H), 1,62-1,48 (m, 1H), 1,22 (t, 3H), 0,90-0,75 (m, 4H). CLEM (IQPA⁺) *m/z* 328,1, 329,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,28 minutos.

Exemplo 108



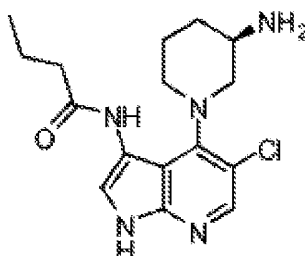
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-cianoacetamida

Etapa A: Adicionou-se ácido 2-cianoacético (0,332 g, 3,90 mmole), BOP-Cl (0,993 g, 3,90 mmole) e trietilamina (1,02 mL, 7,31 mmole) a uma solução de NMP (2 mL) de 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,200 g, 0,487 mmole; exemplo 98, etapa A). Depois, agitou-se a mistura reacional, durante 18 horas, depois verteu-se em água e extraiu-se com DCM. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO₄), filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 5-95 %), para se obter 1-(5-bromo-3-(2-cianoacetamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,06 g, rendimento de 26 %).

Etapa B: colocou-se 1-(5-bromo-3-(2-cianoacetamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,050 g, 0,10 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois concentrou-se até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 5-50 %). Dissolveu-se o produto resultante numa quantidade

mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-cianoacetamida (0,035 g, rendimento de 74 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,24 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,24-3,13 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,83-1,79 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 2H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 377, 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 109



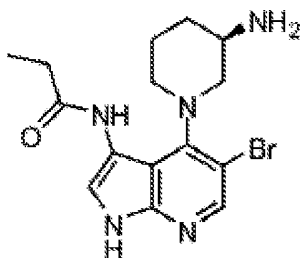
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)butiramida

Etapa A: adicionou-se, gota a gota, cloreto de butirilo (350 mg, 3,28 mmole), em diclorometano anidro (0,5 mL) a uma solução de 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (200 mg, 0,547 mmole; exemplo 91, etapa A) e trietilamina (387 mg, 0,533 mL, 3,83 mmole), em NMP (1,0 mL), arrefecido num banho de gelo. Agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Diluiu-se a mistura com THF (10 mL), tratou-se com uma solução aquosa de LiOH 2 N (3 mL) e agitou-se durante 1 hora. O THF evaporou-se e agitou-se o resíduo com água (20 mL) e extraiu-se com EtOAc (3 x 20 mL). Secaram-se os extratos orgânicos combinados com MgSO_4 , filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de

fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 15-80 %, 25 CV), para se obter 1-(3-butiramido-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (221 mg, rendimento de 93 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 336,1, 436,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 3,75 minutos.

Etapa B: agitou-se, em TFA (3 mL), à temperatura ambiente, durante 1,5 horas, 1-(3-butiramido-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (221 mg, 0,507 mmole). O dissolvente evaporou-se *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12 M+, gradiente de CH₃CN/água a 2-50 %, 16 CV). Recolheu-se o produto isolado num volume mínimo de metanol e adicionou-se a uma solução agitada de HCl-Et₂O 2 N. Recolheu-se o sal formado por filtração, lavou-se com acetonitrilo e secou-se em vácuo, para se obter (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)butiramida (153 mg, rendimento de 74 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,83 (s largo, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,35 (s largo, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 3,27-3,04 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,91-1,79 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 3H), 1,59-1,39 (m, 1H), 0,96 (t, 3H). CLEM (IQPA⁺) *m/z* 336,1, 338,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,38 minutos.

Exemplo 110



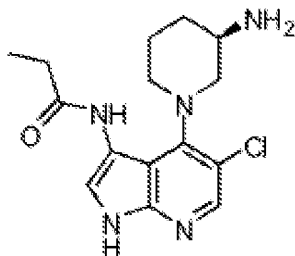
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]pi-
ridin-3-il)propionamida

Etapa A: Adicionou-se DCM (2 mL), piridina (0,5 mL) e cloreto de propionilo (0,180 g, 1,95 mmole) a 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,200 g, 0,487 mmole; exemplo 98, etapa A), em NMP (3 mL). Depois, agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora, à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se uma solução aquosa de LiOH 3 M (3 mL) e agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos. Depois, adicionou-se água (10 mL) e DCM (10 mL) e secou-se a fração orgânica, filtrou-se e concentrou-se, para se obter o produto impuro. A purificação por CLAR de fase inversa (ACN em água a 5-95 %), originou o produto 1-(5-bromo-3-propionamido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,120 g, rendimento de 52,8 %).

Etapa B: colocou-se 1-(5-bromo-3-propionamido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,150 g, 0,322 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo resultante por CLAR de fase inversa (ACN em água a 0-50 %). Dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)propionamida (0,110 g, rendimento de 77,9 %). RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,24 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,42-2,37 (q, 2H), 2,08-2,06 (m, 1H),

1,80-1,76 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 2H), 1,10-1,06 (t, 3H). CLEM (IQPA⁺) m/z 366, 368 (M+H)⁺.

Exemplo 111



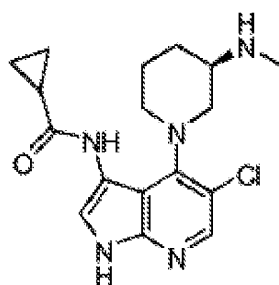
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)propionamida

Etapa A: adicionou-se DCM (2 mL) e piridina (1 mL) a 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,3 g, 0,820 mmole; exemplo 91, etapa A), em NMP (2 mL) e depois adicionou-se cloreto de propionilo (0,228 g, 2,46 mmole). Depois, agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora, à temperatura ambiente e depois adicionou-se uma solução aquosa de LiOH 3 M (3 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos. Depois, adicionou-se água (10 mL) e DCM (10 mL) e secou-se a fração orgânica, filtrou-se e concentrou-se. A purificação do produto impuro por CLAR de fase inversa (ACN em água a 5-95 %), originou o produto 1-(5-cloro-3-propionamido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,220 g, rendimento de 63,6 %).

Etapa B: colocou-se 1-(5-cloro-3-propionamido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,22 g, 0,521 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Purificou-se o resíduo

resultante por CLAR de fase inversa (ACN em água a 0-50 %). Dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-propionamida (0,190 g, rendimento de 92,3 %). RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,14 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,54-3,37 (m, 2H), 3,19-3,13 (m, 2H), 2,42-2,37 (q, 2H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,10-1,06 (t, 3H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 322 (M+H) $^+$.

Exemplo 112



(R)-N-(5-Cloro-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol-
[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

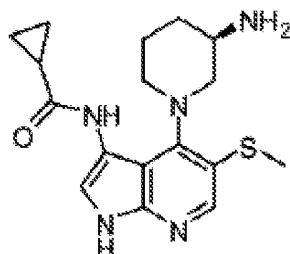
Etapa A: colocou-se 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,60 g, 3,2 mmole; exemplo 8, etapa D), metil(piperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (2,1 g, 9,7 mmole) e DIEA (1,7 mL, 9,7 mmole, d 0,742), em NMP (6 mL) e aqueceu-se para 120 $^{\circ}\text{C}$, durante 20 horas. Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e utilizou-se a solução NMP impura de 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butilo na etapa seguinte sem mais purificação.

Etapa B: Adicionou-se piridina (1 mL) e cloreto de ciclopropanocarbonilo (0,413 g, 3,95 mmole) a 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (0,300 g, 0,790 mmole), em NMP (2 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Depois, adicionou-se uma solução aquosa de LiOH 3 M (3 mL) e agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos. Depois adicionou-se água (10 mL) e DCM (10 mL) e a fração orgânica separou-se, secou-se, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo impuro por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 5-95 %), para se obter 1-(5-cloro-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (0,170 g, rendimento de 48 %).

Etapa C: colocou-se 1-(5-cloro-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (0,150 g, 0,335 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12 M+, gradiente de CH₃CN/água a 0-50 %). Dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(5-cloro-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,120 g, rendimento de 85 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,12 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 2H),

2,60 (s, 3H), 2,18-2,15 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 3H), 1,56-1,53 (m, 1H), 0,91-0,80 (m, 4H). CLEM (IQPA⁺) *m/z* 348 (M+H)⁺.

Exemplo 113

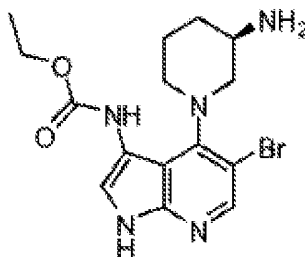


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-(metiltio)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Dissolveu-se 1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (820 mg, 1,71 mmole; exemplo 15, etapa B), em THF (35 mL) e arrefeceu-se para -78 °C. Adicionou-se, lentamente, MeLi (4285 µL, 6,86 mmole) e agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos. Adicionou-se, lentamente, n-butil-lítio (1714 µL, 4,29 mmole) e agitou-se a mistura reacional, durante 1 minuto. Depois, adicionou-se 1,2-dimetildisulfano (646 mg, 6,86 mmole). Agitou-se a mistura reacional, durante 30 minutos e depois parou-se com água. Extraíu-se a fase aquosa, várias vezes, com DCM. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas (MgSO₄), filtraram-se e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida de fase inversa em coluna C-18 (Gilson prep CL, eluindo-se com um gradiente de água:ACN a 5-95 % com TFA a 0,1 %, durante 20 minutos). Dissolveu-se o sólido resultante em TFA (2 mL) e agitou-se, durante 20 minutos. Depois, concentrou-se a mistura reacional e dissolveu-se o resíduo em MeOH a 10 %, em DCM e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 2 M. A concentração originou cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-(metiltio)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclo-

propanocarboxamida (177 mg, rendimento de 24,7 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,10 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,86-1,53 (m, 4H), 0,92-0,77 (m, 4H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 346,1 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 1,97 minutos (processo 3).

Exemplo 114



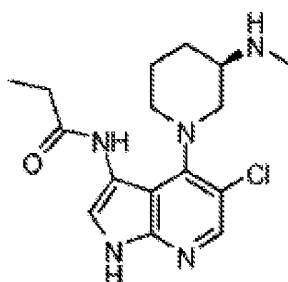
4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il-carbamato de (R)-etilo

Etapa A: Colocou-se 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,200 g, 0,487 mmole; exemplo 98, etapa A) e trietilamina (0,204 mL, 1,46 mmole), em DCM (5 mL), seguido da adição de dicarbonato de dietilo (0,237 g, 1,46 mmole). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Verteu-se a mistura reacional em água e extraiu-se com EtOAc. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO_4), filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$ a 5-95 %), para se obter 1-(5-bromo-3-(etoxicarbonilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,130 g, rendimento de 55 %).

Etapa B: colocou-se 1-(5-bromo-3-(etoxicarbonilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-

terc-butilo (0,120 g, 0,249 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12 M+, gradiente de CH₃CN/água a 0-50 %). Dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de 4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il-carbamato de (R)-etilo (0,090 g, rendimento de 79 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,23 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,11-4,06 (q, 2H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,40-3,43 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 2H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,19-1,16 (t, 3H). CLEM (IQPA⁺) m/z 382, 384 (M+H)⁺.

Exemplo 115



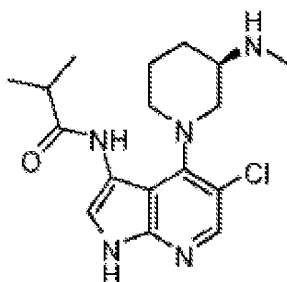
(R)-N-(5-Cloro-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)propionamida

Etapa A: Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora, 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (0,300 g, 0,790 mmole; exemplo 112, etapa A), em NMP (2 mL), piridina

(1 mL) e cloreto de propionílo (0,365 g, 3,95 mmole). Depois, adicionou-se uma solução aquosa de LiOH 3 M (3 mL) e agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos. Depois, adicionou-se água (10 mL) e DCM (10 mL) e a fração orgânica separou-se, secou-se, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo impuro por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 0-95 %), para se obter 1-(5-cloro-3-propionamido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (0,160 g, rendimento de 46 %).

Etapa B: colocou-se 1-(5-cloro-3-propionamido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (0,180 g, 0,413 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12 M+, gradiente de CH₃CN/água a 0-50 %). Dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(5-cloro-4-(3-(metilamino)-piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)propionamida (0,150 g, rendimento de 89 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,13 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,42-2,37 (q, 2H), 1,15-2,13 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,65-1,52 (m, 2H), 1,10-1,06 (t, 3H). CLEM (IQPA⁺) m/z 336 (M+H)⁺.

Exemplo 116



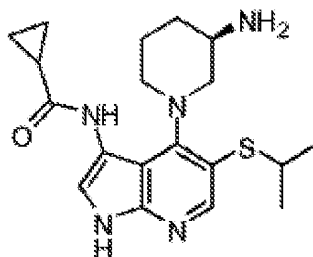
(R)-N-(5-Cloro-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol-
[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Etapa A: adicionou-se, piridina (1 mL) e cloreto de isobutirilo (0,421 g, 3,95 mmole) a 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (0,300 g, 0,790 mmole; exemplo 112, etapa A), em NMP (2 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Depois, adicionou-se uma solução aquosa de LiOH 3 M (3 mL) e agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos. Depois, adicionou-se água (10 mL) e DCM (10 mL) e a camada orgânica separou-se, secou-se, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo impuro por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12 M+, gradiente de CH₃CN/água a 5-95 %), para se obter 1-(5-cloro-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (0,180 g, rendimento de 51 %).

Etapa B: colocou-se 1-(5-cloro-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (0,180 g, 0,400 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 12 M+, gradiente de CH₃CN/água a

0-50 %). Dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(5-cloro-4-(3-(metilamino)-piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (0,150 g, rendimento de 89 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,16 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,49-3,37 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,82-1,78 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,12-1,08 (m, 6H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 350 (M+H) $^+$.

Exemplo 117

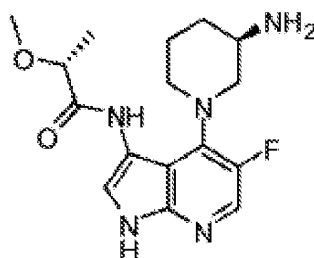


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(isopropiltio)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Colocou-se 1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (150 mg, 0,314 mmole; exemplo 29, etapa B), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-di-il)bis(difenilfosfina) (18,1 mg, 0,0314 mmole), Pd_2dba_3 (14,4 mg, 0,0157 mmole), propano-2-tiol (71,6 mg, 0,941 mmole) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (109 μL , 0,627 mmole), em dioxano (1 mL) e aqueceu-se para 150 $^\circ\text{C}$, sob uma radiação de micro-ondas, durante 2 horas. DCM e depois adicionou-se água à mistura reacional. As camadas separaram-se e lavou-se a camada orgânica com NaOH 1 M. Secou-se a camada orgânica, filtrou-se e concentrou-se.

Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 5-95 %). Depois, dissolveu-se o produto em TFA (2 mL) e agitou-se, durante 15 minutos. Concentrou-se a mistura reacional e dissolveu-se o resíduo resultante em MeOH a 10 %, em DCM e depois adicionou-se, gota a gota, a uma solução etérea agitada de HCl 2 M. Concentrou-se a mistura reacional, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(isopropiltio)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (72 mg, rendimento de 51 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,21 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,27-3,09 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,81-1,70 (m, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,08 (dd, 6H), 0,94-0,80 (m, 4H). CLEM (IQPA⁺) m/z 374,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,38 minutos (processo 3).

Exemplo 118



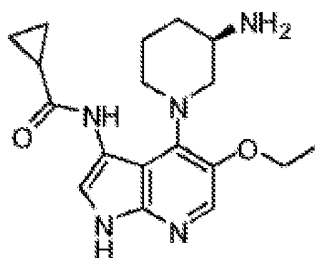
(R)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida

Etapa A: Adicionou-se TEA (0,82 mL, 5,91 mmole) a uma mistura de 4,5-difluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,20 g, 1,18 mmole; exemplo 13, etapa C), ácido (R)-2-metoxipropanóico (0,25 g, 2,37 mmole) e BOP-Cl (0,60 g, 2,37 mmole), em DCM (5 mL), à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se uma solução de LiOH 2 N (3 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 30 minutos e

adicionou-se água (10 mL) e acetato de etilo (30 mL). A camada orgânica separou-se, lavou-se com salmoura, secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em gel de sílica (hexano:acetato de etilo a 1:2), para se obter (R)-N-(4,5-difluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,21 g, 70 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: agitou-se, a 140 °C (banho), durante 12 horas, uma mistura de (R)-N-(4,5-difluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,21 g, 0,82 mmole), piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,33 g, 1,65 mmole) e DIEA (0,43 mL, 2,47 mmole), em n-BuOH (2 mL). Eliminou-se o dissolvente e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (20 mL), lavou-se com água (10 mL) e salmoura (10 mL), secou-se (sulfato de sódio) e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 10-80 %, 25 CV). Dissolveu-se o produto isolado em DCM (2 mL) e adicionou-se TFA (0,5 mL). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente. Dissolveu-se o resíduo em DCM (1 mL) e adicionou-se uma solução etérea de HCl 2 N (3 mL). Recolheu-se o sólido formado, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,31 g, 93 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,08 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,33 (d, 3H). CLEM (IQPA⁺) *m/z* 336 (M+H)⁺.

Exemplo 119



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-etoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Etapa A: Adicionou-se, gota a gota, sec-butil-lítio (27 mL, 38 mmole; 1,4 M em ciclo-hexano) a 4-fluoro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (5,0 g, 17 mmole; exemplo 1, etapa D), em THF (200 mL), a -78 °C e agitou-se a mistura reacional, durante 30 minutos. Adicionou-se, rapidamente, (1S)-(+)-(10-canforsulfonil)oxaziridina (9,4 g, 41 mmole), em THF (40 mL) e agitou-se a mistura reacional, a -78 °C, durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução saturada de cloreto de amônio (50 mL) e deixou-se a mistura reacional voltar para a temperatura ambiente. Passada 1 hora, extraiu-se a fase aquosa com AcOEt, secou-se com MgSO₄ e concentrou-se para se obter um sólido, que se triturou com éter. Filtrou-se o sólido (a maior parte era um subproduto de canfor) e concentrou-se o filtrado e purificou-se por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 40 M+, gradiente de água/ACN a 40/60 -> 0/100, 12 CV), para se obter 4-fluoro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ol (2,6 g, rendimento de 49 %), sob a forma de uma pasta.

Etapa B: adicionou-se carbonato de potássio (3,49 g, 25,3 mmole) e bromoetano (1,10 g, 10,1 mmole) a 4-fluoro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ol (2,6 g, 8,43 mmole), em DMF (5 mL). Aqueceu-se a mistura reacional para 60 °C, num tubo selado, durante 24 horas e depois

filtrou-se. Após concentração, purificou-se o filtrado por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de água/ACN a 90/10 -> 10/90, 20 CV), para se obter 5-etoxi-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (360 mg, rendimento de 12 %), sob a forma de um sólido.

Etapa C: adicionou-se ácido nítrico fumegante frio (de cerca de 0 até cerca de 5 °C) (10 mL) a 5-etoxi-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (340 mg, 0,944 mmole). Agitou-se a mistura reacional, a 0 °C, durante 15 minutos e depois adicionou-se gelo. Filtrou-se o sólido resultante e secou-se, para se obter 5-etoxi-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (165 mg, rendimento de 78 %), sob a forma de um sólido.

Etapa D: adicionou-se cloreto de estanho (674 mg, 3,55 mmole) a 5-etoxi-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (160 mg, 0,711 mmole), em HCl 6 N (5 mL), a cerca de 0 até cerca de 5 °C e depois agitou-se a mistura reacional, de cerca de 0 até cerca de 5 °C, durante 2 horas. Neutralizou-se a solução pela adição de NaOH 6 N e depois extraiu-se com CHCl₃/IPA (3:1). Secaram-se as fases orgânicas combinadas com MgSO₄ e concentraram-se, para se obter 5-etoxi-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (120 mg, rendimento de 86 %), sob a forma de um sólido.

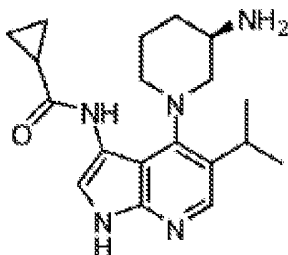
Etapa E: adicionou-se, gota a gota, cloreto de ciclopropanocarbonilo (63,1 µL, 0,676 mmole) a 5-etoxi-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (120 mg, 0,615 mmole), em piridina (5 mL), a 0 °C. Agitou-se a mistura reacional, de cerca de 0 até cerca de 5 °C, durante 2 horas e depois concentrou-se até à secagem. Adicionou-se água (10 mL) e extraiu-se com CHCl₃/IPA (3:1). Secaram-se as fases orgânicas combinadas com MgSO₄ e concentraram-se, para se obter N-(5-

etoxi-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ci-clopropano-carboxamida (90 mg, rendimento de 55 %), sob a forma de um sólido.

Etapa F: adicionou-se piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (205 mg, 1,0 mmole) a N-(5-etoxi-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (90 mg, 0,34 mmole), em n-butanol (2 mL). Agitou-se a mistura reacional, a 160 °C, durante 24 horas, num tubo selado. Depois de se arrefecer e concentrar, purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de água/ACN a 90/10 → 10/90, 30 CV), para se obter 1-(3-(ciclopropanocarboxamido)-5-etoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (39 mg), sob a forma de um sólido.

Etapa G: adicionou-se TFA (3 mL) a 1-(3-(ciclopropanocarboxamido)-5-etoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (39 mg, 0,088 mmole) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Após concentração, dissolveu-se o resíduo em MeOH (0,5 mL) e adicionou-se a uma solução etérea de HCl 2 N. Recolheu-se o sólido resultante e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-etoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (28 mg, rendimento de 93 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,80 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,05 (q, 2H), 3,68-3,12 (m, 4H), 2,06-1,45 (m, 5H), 1,36 (t, 3H), 1,02 (t, 1H), 0,80-0,70 (m, 4H). CLEM (IQPA⁺) m/z 344,1 (M+H)⁺.

Exemplo 120



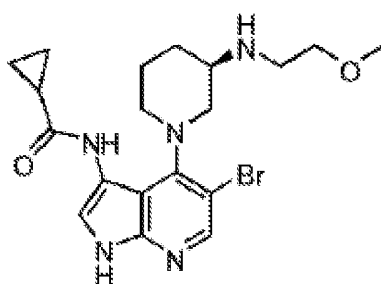
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-isopropyl-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Etapa A: Adicionou-se 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (436 mg, 2,59 mmole), PS-tetraquis-(trifenilfosfino)paládio (786 mg, 0,0864 mmole, 0,10 mmole/1 g) e carbonato de sódio 2 N (1296 μ L, 2,59 mmole) a 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (500 mg, 0,864 mmole; exemplo 107, etapa A), em dioxano desgaseificado (1 mL). Aqueceu-se a mistura reacional para 120 $^{\circ}$ C, durante uma hora, sob uma radiação de micro-ondas. Depois, aqueceu-se a mistura reacional para 150 $^{\circ}$ C, durante 30 minutos. Filtrou-se a mistura reacional e extraiu-se com DCM. Concentrou-se a camada orgânica e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Gilson, C-18, gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{água}$ a 5-95 %), para se obter 1-(3-(ciclopropanocarboxamido)-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (236 mg, rendimento de 62 %).

Etapa B: colocou-se 1-(3-(ciclopropanocarboxamido)-5-(prop-1-en-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (236 mg, 0,53 mmole), 2,2,2-trifluoroacetato (290 mg, 0,524 mmole) e Pd/C a 10 % (558 mg, 0,524 mmole), em etanol (10 mL). Depois, hidrogenou-se a mistura reacional de cerca de 1 até cerca de 2 atm (balão), à

temperatura ambiente, durante 18 horas. Filtrou-se a mistura reacional através de uma almofada de celite e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Gilson, C-18, gradiente de CH₃CN/água a 5-95 %). Depois, dissolveu-se o produto em TFA e agitou-se, durante 15 minutos. Concentrou-se a mistura reacional e dissolveu-se o resíduo resultante em MeOH a 10 %, em DCM e adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 2 M. Concentrou-se a mistura reacional e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Gilson, C-18, gradiente de CH₃CN/água a 0-60 %). Depois, dissolveu-se o produto em MeOH a 10 %, em DCM e adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 2 M. Concentrou-se a mistura reacional, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (21 mg, rendimento de 10 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,07 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,30-3,05 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 1,77 (m, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,16 (d, 6H), 0,93-0,82 (m, 4H). CLEM (IQPA⁺) m/z 342,1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,37 minutos (processo 3).

Exemplo 121

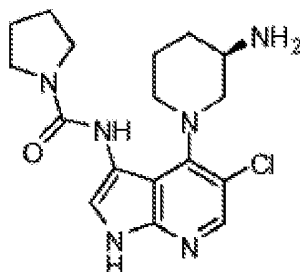


(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(2-metoxietilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Colocou-se cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,100 g, 0,222 mmole; exemplo 29, etapa C), 1-bromo-

2-metoxietano (0,0246 mL, 0,266 mmole) e DIEA (0,154 mL, 0,887 mmole, d 0,742), em DMF (2 mL) e aqueceu-se para 80 °C, durante 18 horas. Verteu-se a mistura reacional em água e extraiu-se com EtOAc. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO₄), filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 20-50 %). Depois, dissolveu-se o produto numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter (R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-metoxietilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,03 g, 30 %). RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,23 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 3H), 3,28-3,11 (m, 5H), 3,18 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,82-1,61 (m, 4H), 0,90-0,82 (m, 4H). CLEM (IQPA⁺) m/z 436, 438 (M+H)⁺.

Exemplo 122



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirrolidino-1-carboxamida

Etapa A: Adicionou-se piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (1619 mg, 8,08 mmole) a uma mistura de 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,69 mmole; exemplo 8, etapa D) e N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1408 µL, 8,08 mmole), em NMP (6,75 mL). Fez-se borbulhar N₂ através da mistura, durante 5 minutos e agitou-se a mistura

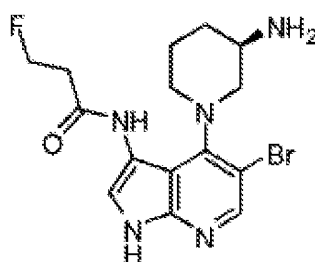
reacional, a 120 °C, em atmosfera de N₂, durante 24 horas. Deixou-se a mistura arrefecer, diluiu-se com EtOAc/Et₂O a 20 % (200 mL) e lavou-se com água (5 x 50 mL). Depois, secou-se a camada orgânica com MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo impuro. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 366 (M+H)⁺.

Etapa B: adicionou-se di(1H-imidazol-1-il)metanona (2185 mg, 13,5 mmole) a uma solução agitada de 1-(3-amino-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo impuro (986 mg, 2,70 mmole), em THF (10 mL) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente. Passadas 18 horas, concentrou-se a mistura reacional *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo obtido em EtOAc (100 mL) e lavou-se com água (4 x 20 mL) e salmoura (1 x 20 mL). A camada orgânica separou-se, secou-se (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 15-85 %). Extraíu-se o produto da fase aquosa em EtOAc (3 x 50 mL). Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água (2 x 10 mL), secaram-se (MgSO₄), filtraram-se e concentraram-se *in vacuo*, para se obter 1-(5-cloro-3-(pirrolidino-1-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (920 mg, rendimento de 74 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 463,1 (M+H)⁺.

Etapa C: agitou-se, à temperatura ambiente, durante 10 minutos, uma solução de 1-(5-cloro-3-(pirrolidino-1-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (130 mg, 0,281 mmole), em TFA puro (4 mL) e depois eliminou-se o TFA *in vacuo*. Dissolveu-se o resíduo oleoso resultante em CH₃OH (5 mL) e evaporou-se em CH₃CN (2 x

5 mL), para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirrolidino-1-carboxamida (112 mg, rendimento de 91 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 1,68 (s largo, 1H), 8,25 (s, 3H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 4H), 3,34-3,22 (m, 3H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,90-1,87 (m, 4H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,67-1,41 (m, 2H). CLEM (IQPA⁺) m/z 363 (M+H)⁺.

Exemplo 123

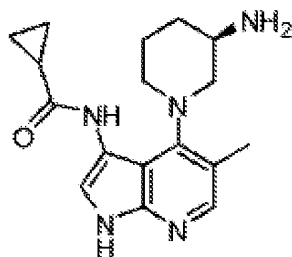


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluoropropanamida

Etapa A: Colocou-se 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,280 g, 0,682 mmole; exemplo 98, etapa A), ácido 3-fluoropropanóico (0,314 g, 3,41 mmole), BOP-Cl (0,869 g, 3,41 mmole) e trietilamina (0,761 mL, 5,46 mmole), em DCM (5 mL) e agitou-se, durante 1 hora. Depois, adicionou-se uma solução aquosa de LiOH 3 M (5 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora, verteu-se em água e extraiu-se com DCM. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO_4), filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH_3CN /água a 5-95 %), para se obter 1-(5-bromo-3-(3-fluoropropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,050 g, rendimento de 15 %).

Etapa B: Colocou-se 1-(5-bromo-3-(3-fluoropropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (50 mg, 0,103 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 0-50 %). Dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter o produto cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-fluoro-propanamida (0,018 g, rendimento de 38 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,24 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,66-4,65 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 2H), 2,85-2,84 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 1H), 1,79-1,76 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 1H), 1,56-1,53 (m, 1H). CLEM (IQPA⁺) m/z 384, 386 (M+H)⁺.

Exemplo 124



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Etapa A: adicionou-se trietilamina (551 µL, 3,96 mmole) a uma suspensão de um sal de cloridrato de (R)-N-(4-(3-amino-

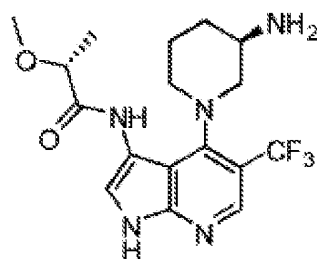
piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (357 mg, 0,791 mmole; exemplo 29, etapa C), em CH₂Cl₂ (15 mL), à temperatura ambiente. Tratou-se a solução resultante com dicarbonato de di-terc-butilo (363 mg, 1,66 mmole), seguido de N,N-dimetilpiridin-4-amina (9,67 mg, 0,0791 mmole) e agitou-se, à temperatura ambiente. Passadas 18 horas, diluiu-se a mistura com CH₂Cl₂ (100 mL) e lavou-se com água (3 x 20 mL). A camada orgânica separou-se, secou-se (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia em gel de sílica (Biotage, 40 S+, gradiente de EtOAc/hexano a 20 %), para se obter 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (173 mg, rendimento de 38 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 578,1, 580,1 (M+H)⁺.

Etapa B: tratou-se uma solução de 5-bromo-4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (175 mg, 0,303 mmole), em dioxano (5 mL), à temperatura ambiente, com carbonato de potássio (107 mg, 0,771 mmole), Pd(PPh₃)₄ (31,5 mg, 0,0272 mmole) e 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (34,2 mg, 0,272 mmole). Fez-se borbulhar N₂ através da mistura, durante 5 minutos e aqueceu-se a mistura para a temperatura de refluxo, durante 24 horas, em atmosfera de N₂. Depois, diluiu-se a mistura com EtOAc (20 mL) e lavou-se com água (1 x 5 mL). A camada orgânica separou-se, secou-se (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 40-95 %, 24 CV), para se obter 4-(3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato

de (R)-terc-butilo (86 mg, rendimento de 55 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) *m/z* 514,1 (M+H)⁺.

Etapa C: adicionou-se TFA (3 mL) a 4-(3-(terc-butoxi-carbonilamino)piperidin-1-il)-3-(ciclopropanocarboxamido)-5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridino-1-carboxilato de (R)-terc-butilo sólido (70 mg, 0,14 mmole) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Depois, eliminou-se o TFA *in vacuo* e dissolveu-se o resíduo oleoso resultante em MeOH (1 gota) e CH₂Cl₂ (2 mL). Tratou-se esta solução com uma solução etérea de HCl 2 M (3 mL). Concentrou-se o precipitado formado *in vacuo* e o resíduo evaporou-se em CH₃CN (3 x 5 mL) e secou-se em vácuo forte, durante 24 horas, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (48 mg, rendimento de 91 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 12,27 (s largo, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,38 (s largo, 3H), 8,09 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,44-3,29 (m, 2H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,85-1,79 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 1H), 0,88-0,79 (m, 4H). CLEM (IQPA⁺) *m/z* 314 (M+H)⁺.

Exemplo 125



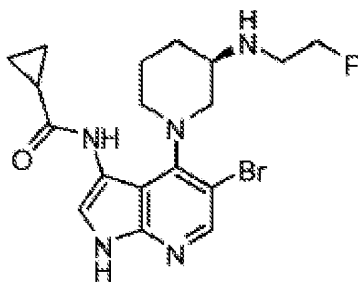
(R)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida

Etapa A: adicionou-se, lentamente, trietilamina (430 mg, 0,592 mL, 4,25 mmole) a uma mistura de 4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 0,849 mmole; exemplo 12, etapa G), ácido (R)-2-metoxipropanoico (106 mg, 1,02 mmole) e cloreto bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (238 mg, 0,934 mmole), em diclorometano anidro (10 mL). Agitou-se a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 16 horas. Concentrou-se a mistura e agitou-se o resíduo em THF (5 mL) e tratou-se com água (20 mL). Recolheu-se o sólido, que se tinha separado por filtração e lavou-se com água e depois secou-se em vácuo, para se obter (R)-N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol-[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (263 mg, rendimento de 96 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,49 (s largo, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 3,93 (q, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,36 (d, 3H).

Etapa B: adicionou-se piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (456 mg, 2,28 mmole) e N,N-di-isopropiletilamina (294 mg, 0,396 mL, 2,28 mmole) a uma suspensão de (R)-N-(4-cloro-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (244 mg, 0,759 mmole), em n-BuOH (3 mL). Aqueceu-se a mistura resultante, num tubo selado, em atmosfera de azoto, a 160 °C, durante 24 horas. Diluiu-se a mistura arrefecida com água e extraiu-se com EtOAc (3 x 20 mL). Secou-se a camada orgânica combinada com MgSO_4 e filtrou-se e concentrou-se o filtrado num óleo, que se purificou por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH_3CN /água a 15-80 %, 25 CV), para se obter (R)-1-(3-((R)-2-metoxipropanamido)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (151 mg, 41 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA⁺) m/z 386,1, 486,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, tempo de retenção = 3,85 minutos.

Etapa C: Agitou-se (R)-1-(3-((R)-2-metoxipropanamido)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato (152 mg, 0,292 mmole), em ácido trifluoroacético (3 mL), à temperatura ambiente, durante 1,5 horas. O dissolvente evaporou-se *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 10-60 %, 25 CV). Recolheu-se o produto isolado num volume mínimo de metanol e adicionou-se a uma solução agitada de HCl-Et₂O 2 N. Recolheu-se o sal formado por filtração, lavou-se com acetonitrilo e secou-se em vácuo, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (76 mg, rendimento de 53 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,54 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 4,03-4,0 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,43-3,33 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,42 (d, 3H). CLEM (IQPA⁺) m/z 386, 387 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,30 minutos.

Exemplo 126

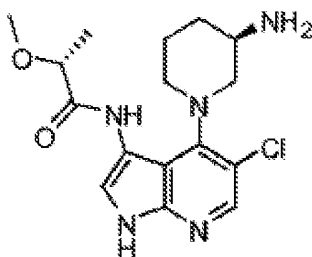


(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(2-fluoroetilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Colocou-se cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,112 g, 0,248 mmole; exemplo 29, etapa C), 1-bromo-

2-fluoroetano (0,0222 mL, 0,298 mmole) e DIEA (0,173 mL, 0,993 mmole, d 0,742), em DMF (2 mL) e aqueceu-se para 80 °C, durante 36 horas. Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente, verteu-se em água e extraiu-se com EtOAc. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO₄), filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 40 M+, gradiente de água:ACN a 5-50 %). Dissolveu-se o produto numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(5-bromo-4-(3-(2-fluoroetilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,018 g, rendimento de 15 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,23 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,69-4,67 (m, 1H), 4,56-4,55 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,42-3,16 (m, 5H), 2,22-2,19 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 3H), 1,57-1,55 (m, 1H), 0,90-0,80 (m, 4H). CLEM (IQPA⁺) m/z 424, 426 (M+H)⁺.

Exemplo 127

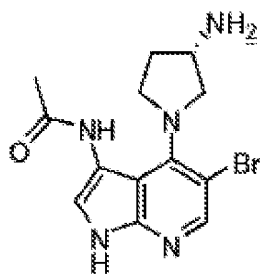


(R)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida

Adicionou-se NMP (4 mL), DIEA (2,47 g, 19,1 mmole), ácido (R)-2-metoxipropanoico (1,42 g, 13,7 mmole) e BOP-Cl (3,48 g, 13,7 mmole) a uma solução de 1-(3-amino-5-cloro-1H-

pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo impuro (1,00 g, 2,73 mmole; exemplo 91, etapa A), em NMP (3,3 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 30 minutos. Depois, adicionou-se LiOH 3 M (25 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Adicionou-se água e DCM à mistura reacional e as camadas separaram-se. Secou-se a camada orgânica, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 40 M+, gradiente de água:ACN a 5-95 %), para se obter cloridrato de (R)-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (655 mg, rendimento de 56 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,03 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,99 (q, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,34 (d, 3H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 352,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tempo de retenção = 2,28 minutos (processo 3).

Exemplo 128



(S)-N-(4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)acetamida

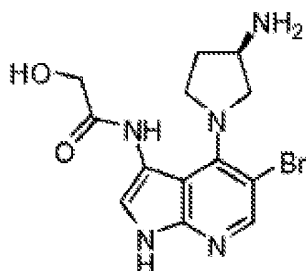
Etapa A: Colocou-se 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (750 mg, 3,26 mmole; exemplo 1, etapa H), TEA (1363 μL , 9,78 mmole) e Ac_2O (646 μL , 6,85 mmole), em THF (15 mL), à temperatura ambiente e agitou-se, durante 30 minutos. Depois, filtrou-se a mistura reacional e secou-se o

produto sólido, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)acetamida (595 mg, 2,19 mmole, rendimento de 67 %).

Etapa B: colocou-se N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)acetamida (0,190 g, 0,698 mmole), DIEA (0,365 mL, 2,10 mmole) e pirrolidin-3-il-carbamato de (S)-terc-butilo (0,390 g, 2,10 mmole), em n-BuOH (2 mL) e aqueceu-se para 135 °C, durante 8 horas. Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se até à secagem. Purificou-se o resíduo por cromatografia em gel de sílica (DCM:MeOH a 500:18), para se obter 1-(3-acetamido-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-il-carbamato de (S)-terc-butilo (0,240 g, rendimento de 78 %).

Etapa C: colocou-se 1-(3-acetamido-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-il-carbamato de (S)-terc-butilo (0,250 g, 0,570 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de água:ACN a 0-50 %). Dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (S)-N-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-acetamida (0,21 g, rendimento de 90 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,17 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 2H), 3,79-3,70 (m, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,02-1,96 (m, 2H). CLEM (IQPA⁺) m/z 338, 340 (M+H)⁺.

Exemplo 129



(R)-N-(4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]- piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida

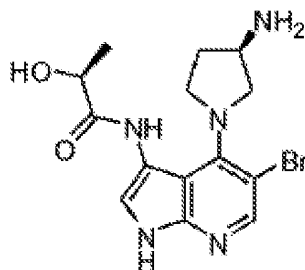
Etapa A: colocou-se 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,600 g, 2,61 mmole; exemplo 1, etapa H), ácido 2-acetoxiacético (0,647 g, 5,48 mmole), BOP-Cl (1,39 g, 5,48 mmole) e trietilamina (1,82 mL, 13,0 mmole), em DCM (10 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Depois, adicionou-se uma solução aquosa de LiOH 3 M (3 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 2 horas, verteu-se em água e extraiu-se com DCM. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO₄), filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 5-95 %), para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (0,400 g, rendimento de 53 %).

Etapa B: colocou-se N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (0,200 g, 0,694 mmole), pirrolidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,388 g, 2,08 mmole) e DIEA (0,121 mL, 0,694 mmole, d 0,742), em n-BuOH e aqueceu-se para 135 °C, durante 8 horas. Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se até à secagem. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 5-75 %), para se obter o

produto 1-(5-bromo-3-(2-hidroxiacetamido)-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-4-il)pirrolidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,150 g, rendimento de 48 %).

Etapa C: colocou-se 1-(5-bromo-3-(2-hidroxiacetamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,150 g, 0,330 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 0-50 %). Dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida (0,120 g, rendimento de 85 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,17 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 2H), 2,41-2,38 (m, 1H), 2,05-2,02 (m, 1H). CLEM (IQPA⁺) m/z 354, 356 (M+H)⁺.

Exemplo 130



(S)-N-(4-((R)-3-Aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropanamida

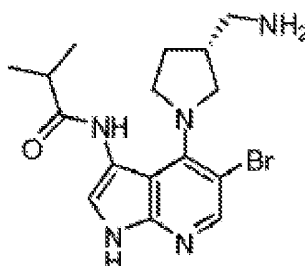
Etapa A: colocou-se 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]-piridin-3-amina (0,350 g, 1,52 mmole; exemplo 1, etapa H), ácido (S)-2-acetoxipropanoico (0,422 g, 3,20 mmole), BOP-Cl (0,813 g, 3,20 mmole) e trietilamina (1,06 mL, 7,61 mmole), em DCM (5 mL) e agitou-se, durante 1 hora. Depois, adicionou-se uma solução aquosa de LiOH 3 M (3 mL) e agitou-se a mistura reacional, durante 1 hora e depois verteu-se em água e extraiu-se com DCM. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO₄), filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 0-60 %), para se obter (S)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropanamida (0,040 g, rendimento de 9 %).

Etapa B: colocou-se (S)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropanamida (0,040 g, 0,13 mmole), pirrolidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,074 g, 0,40 mmole) e DIEA (0,069 mL, 0,40 mmole, d 0,742), em n-BuOH (1 mL) e aqueceu-se para 135 °C, durante 8 horas. Depois, arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente e concentrou-se até à secagem. Purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 0-60 %), para se obter (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-hidroxiopropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,040 g, rendimento de 65 %).

Etapa C: colocou-se (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-hidroxiopropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,040 g, 0,085 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Depois,

purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 0-50 %). Dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (S)-N-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiopropanamida (0,022 g, rendimento de 58 %). RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,16 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,32-4,30 (q, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 1H), 1,34-1,32 (d, 3H); CLEM (IQPA⁺) m/z 368, 370 (M+H)⁺.

Exemplo 131



(R)-N-(4-(3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida

Etapa A: Adicionou-se, gota a gota, uma solução de cloreto de isobutilo (500 mg, 0,492 mL, 4,695 mmole), em diclorometano anidro (2 mL) a uma solução de 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (900 mg, 3,912 mmole; exemplo 1, etapa H) e trietilamina (1,78 g, 2,73 mL, 19,56 mmole), em diclorometano anidro (30 mL), arrefecida num banho de gelo. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente, durante 1,5 horas. A mistura evaporou-se a pressão reduzida. Agitou-se o resíduo em THF (30 mL), tratou-se com uma solução aquosa de LiOH 2 N (8 mL) e agitou-se, durante 2 horas. O

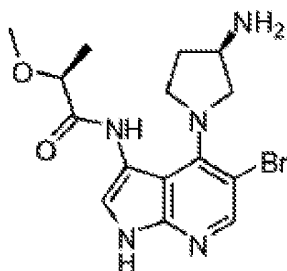
dissolvente evaporou-se *in vacuo* e agitou-se o resíduo em água (30 mL). Recolheu-se o sólido, que se tinha separado por filtração, lavou-se com água e diclorometano (10 mL) e secou-se em vácuo, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (778,5 mg, rendimento de 66 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,04 (s largo, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 1,11 (d, 6H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 299,9 (M) $^+$, tempo de retenção = 2,80 minutos.

Etapa B: adicionou-se pirrolidin-3-il-metilcarbamato de (S)-terc-butilo (505 mg, 2,52 mmole) a uma suspensão de N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida (252 mg, 0,84 mmole) e N,N-di-isopropiletilamina (326 mg, 0,439 mL, 2,52 mmole), em n-BuOH (2,5 mL). Aqueceu-se a mistura resultante, num tubo selado, em atmosfera de azoto, a 160 °C, durante 18 horas. Diluiu-se a mistura arrefecida com água e extraiu-se com EtOAc (3 x 20 mL). Secou-se a camada orgânica combinada com MgSO_4 e filtrou-se e concentrou-se o filtrado num óleo e purificou-se por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH_3CN /água a 20-85 %, 25 CV), para se obter (1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (R)-terc-butilo (245 mg, rendimento de 61 %), sob a forma de um sólido. CLEM (IQPA $^+$) m/z 480,1, 482,1 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 3,66 minutos.

Etapa C: agitou-se, em TFA (3 mL), à temperatura ambiente, durante 1,5 horas, (1-(5-bromo-3-isobutiramido-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de (R)-terc-butilo (245 mg, 0,510 mmole). O dissolvente evaporou-se *in vacuo* e purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH_3CN /água a 2-55 %, 25 CV). Recolheu-se o

produto isolado num volume mínimo de metanol e adicionou-se a uma solução agitada de HCl-Et₂O 2 N. Recolheu-se o sal formado por filtração, lavou-se com acetonitrilo e secou-se em vácuo, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-(aminometil)pirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-isobutiramida (128 mg, rendimento de 55 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,74 (s largo, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (s largo, 1H), 7,63 (d, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,16 (d, 6H). CLEM (IQPA⁺) *m/z* 380, 382, 1 (M+H)⁺, tempo de retenção = 2,11 minutos.

Exemplo 132A



(S)-N-(4-((R)-3-Aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida

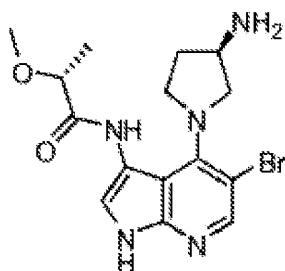
Etapa A: Colocou-se 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,5 g, 2,17 mmole; exemplo 1, etapa H), (S)-2-metoxipropanamida (0,471 g, 4,56 mmole), BOP-Cl (1,16 g, 4,56 mmole) e trietilamina (1,51 mL, 10,9 mmole), em DCM (10 mL) e agitou-se, durante 18 horas, à temperatura ambiente, depois verteu-se em água e extraiu-se com DCM. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO₄), filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 5-95 %), para se obter (S)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida.

b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,6 g, rendimento de 87 %).

Etapa B: colocou-se (S)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,6 g, 1,9 mmole), pirrolidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (1,1 g, 5,7 mmole) e DIEA (0,99 mL, 5,7 mmole), em n-BuOH (4 mL) e aqueceu-se para 135 °C, durante 12 horas. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente, concentrou-se e purificou-se por cromatografia em gel de sílica (DCM:MeOH a 500:15), para se obter (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-metoxipropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,55 g, rendimento de 60 %).

Etapa C: Colocou-se (R)-1-(5-bromo-3-((S)-2-metoxipropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,41 g, 0,85 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 0-50 %). Dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (S)-N-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,35 g, rendimento de 90 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,17 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,03-3,96 (m, 3H), 3,95-3,79 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,31-1,29 (d, 3H). CLEM (IQPA⁺) m/z 382, 384 (M+H)⁺.

Exemplo 132B



(R)-N-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida

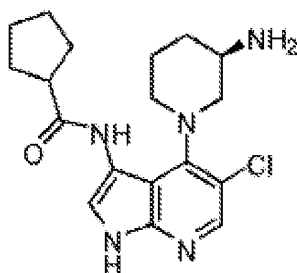
Etapa A: Colocou-se 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (0,5 g, 2,17 mmole; exemplo 1, etapa H), ácido (R)-2-metoxipropanoico (0,475 g, 4,56 mmole), BOP-Cl (1,16 g, 4,56 mmole) e trietilamina (1,51 mL, 10,9 mmole), em DCM (5 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Depois, adicionou-se uma solução aquosa de LiOH 3 M (3 mL). Agitou-se a mistura reacional, durante 10 minutos, depois verteu-se em água e extraiu-se com DCM. Secaram-se as frações orgânicas combinadas (MgSO₄), filtraram-se e concentraram-se, para se obter o produto impuro, que se purificou por cromatografia em gel de sílica (DCM:MeOH a 500:15), para se obter (R)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida.

Etapa B: colocou-se (R)-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,6 g, 1,9 mmole), pirrolidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (1,1 g, 5,7 mmole) e DIEA (0,99 mL, 5,7 mmole, d 0,742), em n-BuOH (4 mL) e aqueceu-se para 135 °C, durante 12 horas. Arrefeceu-se a mistura reacional para a temperatura ambiente, concentrou-se e purificou-se por cromatografia em gel de sílica (DCM:MeOH a 500:15), para se obter (R)-1-(5-bromo-3-((R)-2-metoxipropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-

pirrolidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,56 g, rendimento de 61 %).

Etapa C: colocou-se (R)-1-(5-bromo-3-((R)-2-metoxipropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirrolidin-3-il-carbamato de terc-butilo (0,150 g, 0,311 mmole), em DCM (3 mL), à temperatura ambiente. Depois, adicionou-se TFA (1 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e concentrou-se até à secagem. Depois, purificou-se o resíduo resultante por cromatografia de fase inversa (Biotage SP4, C-18 25 M+, gradiente de CH₃CN/água a 0-50 %). Dissolveu-se o produto resultante numa quantidade mínima de DCM (com MeOH para ajudar a solubilidade) e adicionou-se uma solução etérea agitada de HCl 1 M. Filtrou-se o sólido resultante, lavou-se com éter e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-((R)-3-aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida (0,110 g, rendimento de 78 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,16 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,31-1,29 (d, 3H). CLEM (IQPA⁺) m/z 382, 384 (M+H)⁺.

Exemplo 133



(R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida

Etapa A: fez-se uma suspensão de 5-cloro-4-fluoro-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1,00 g, 4,6 mmole) e platina em Fe a 0,5 % (0,452 g, 0,06 mmole), em THF (12,4 mL) com IPA (6,2 mL). Hidrogenou-se a mistura, a 20 psi, durante 20 horas e depois eliminou-se o catalisador por filtração. Concentrou-se o filtrado até à secagem e isolou-se 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (923 mg, rendimento de 107 %), sob a forma de um sólido.

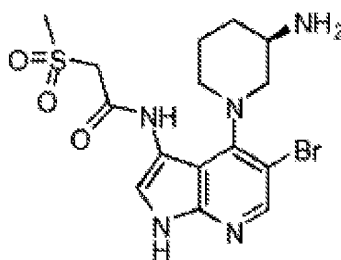
Etapa B: adicionou-se, gota a gota, N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (279 mg, 2,16 mmole), seguido de cloreto de ciclopentanocarbonilo (143 mg, 1,08 mmole) a 5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (200 mg, 1,08 mmole), em THF (10 mL), a 0 °C. Agitou-se a mistura reacional, a 0 °C, durante 1 hora e depois concentrou-se até à secagem. Triturou-se o resíduo em água e depois filtrou-se. Lavou-se o sólido com ACN e secou-se em vácuo, para se obter N-(5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (186 mg, rendimento de 61 %), sob a forma de um sólido.

Etapa C: adicionou-se piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (192 mg, 0,96 mmole) a N-(5-cloro-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (90 mg, 0,32 mmole), em s-BuOH (2 mL) e aqueceu-se a mistura reacional para 130 °C, durante 30 horas, num tubo selado. Depois de se arrefecer, concentrou-se a mistura reacional até à secagem, dissolveu-se em AcOEt (10 mL) e lavou-se com ácido cítrico aquoso a 10 % e salmoura. Diluiu-se a fase aquosa com hexanos (10 mL) e passou-se através de uma almofada curta de gel de sílica. Lavou-se o gel de sílica com AcOEt/hexanos (1/1, 100 mL) e concentraram-se as fases orgânicas combinadas *in vacuo*. O sólido resultante cristalizou em AcOEt, para se obter 1-(5-cloro-3-(ciclopentanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-

b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (85 mg, rendimento de 58 %), sob a forma de um sólido.

Etapa D: agitou-se, em HCl 4 N em IPA (5 mL), a cerca de 30-40 °C, durante 24 horas, 1-(5-cloro-3-(ciclopentanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (80 mg, 0,17 mmole). Concentrou-se a mistura reacional até à secagem, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopentanocarboxamida (72 mg, rendimento de 115 %), sob a forma de um sólido.

Exemplo 134



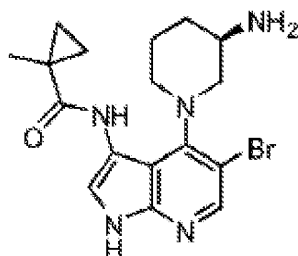
(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-(metilsulfonil)acetamida

Etapa A: Adicionou-se ácido 2-(metilsulfonil)acético (601 mg, 4,35 mmole), cloreto bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fosfínico (1107 mg, 4,35 mmole) e trietilamina (1100 mg, 10,9 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,17 mmole), em DCM (100 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se Na₂CO₃ aquoso 2 N (50 mL). Filtrou-se a suspensão resultante e lavou-se o sólido com DCM e água. Depois da secagem, obteve-se N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-(metilsulfonil)acetamida (503 mg, rendimento de 66,1 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: aqueceu-se para 135 °C, num tubo selado, durante 24 horas, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-(metilsulfonyl)acetamida (300 mg, 0,857 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (515 mg, 2,57 mmole), em s-BuOH (5 mL). Depois de se arrefecer, concentrou-se o resíduo e purificou-se por cromatografia de fase inversa (SP4, 25 M, gradiente de água/ACN a 80/20 -> 0/100, 30 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(2-(metilsulfo-nil)acetamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (306 mg, rendimento de 67,3 %), sob a forma de um sólido.

Etapa C: dissolveu-se 1-(5-bromo-3-(2-(metilsulfonyl)-acetamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (300 mg, 0,566 mmole), em TFA (10 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Concentrou-se a mistura reacional até à secagem, dissolveu-se em MeOH (4 mL) e depois adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 2 N. Filtrou-se o precipitado resultante e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-(metilsulfonyl)acetamida (98 mg, rendimento de 40,3 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,95 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,18-8,26 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 4,47 (dd, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,50 (m, 1H). CLEM (IQPA⁺) m/z 432,3 (M+2H)⁺.

Exemplo 135



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metilciclopropanocarboxamida

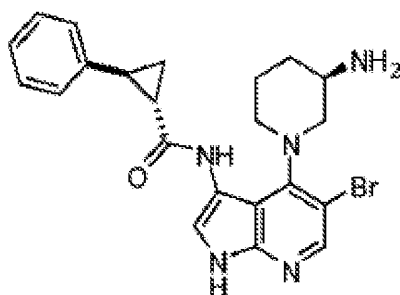
Etapa A: Adicionou-se ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (435 mg, 4,35 mmole), cloreto bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (553 mg, 2,17 mmole) e trietilamina (1100 mg, 10,9 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,17 mmole), em DCM (100 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se Na₂CO₃ aquoso 2 N (50 mL). Filtrou-se a suspensão resultante e lavou-se o sólido com DCM e água. Depois da secagem, obteve-se N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metilciclopropanocarboxamida (464 mg, rendimento de 68,4 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: aqueceu-se para 135 °C, num tubo selado, durante 24 horas, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metilciclopropanocarboxamida (464 mg, 1,49 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (298 mg, 1,49 mmole), em s-BuOH (5 mL). Depois de se arrefecer, concentrou-se o resíduo e purificou-se por cromatografia de fase inversa (SP4, 25 M, gradiente de água/ACN a 80/20 -> 0/100, 30 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(1-metilciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (382 mg, rendimento de 52,2 %), sob a forma de um sólido.

Etapa C: dissolveu-se 1-(5-bromo-3-(1-metilciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (380 mg, 0,772 mmole), em TFA (10 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Concentrou-se a mistura reacional até à secagem, dissolveu-se em MeOH (4 mL) e depois adicionou-se a uma solução etérea

agitada de HCl 2 N. Filtrou-se o precipitado resultante e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-amino-piperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metilciclopropanocarboxamida (150 mg, rendimento de 49,5 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,78 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,27 (s largo, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 3,40-3,26 (m, 4H), 3,04 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,06 (m, 2H), 0,63 (m, 2H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 392,3 (M).

Exemplo 136



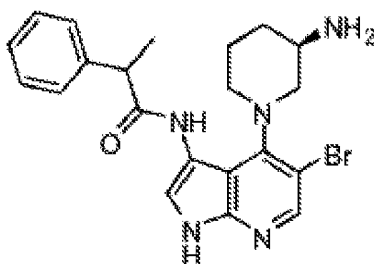
Trans-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida

Etapa A: Adicionou-se ácido trans-2-fenilciclopropanocarboxílico (705 mg, 4,35 mmole), cloreto bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (1107 mg, 4,35 mmole) e trietilamina (1100 mg, 10,9 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,17 mmole), em DCM (100 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se Na_2CO_3 aquoso 2 N (50 mL). Filtrou-se a suspensão resultante e lavou-se o sólido com DCM e água. Depois da secagem, obteve-se trans-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (503 mg, rendimento de 61,8 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: aqueceu-se para 135 °C, num tubo selado, durante 24 horas, trans-N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenil-ciclopropanocarboxamida (500 mg, 1,34 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (1338 mg, 6,68 mmole), em s-BuOH (5 mL). Depois de se arrefecer, concentrou-se o resíduo e purificou-se por cromatografia de fase inversa (SP4, 25 M, gradiente de água/ACN a 80/20 -> 0/100, 30 CV), para se obter (R)-1-(5-bromo-3-(trans-2-fenilciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (359 mg, rendimento de 48,5 %), sob a forma de um sólido.

Etapa C: dissolveu-se (R)-1-(5-bromo-3-(trans-2-fenilciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (350 mg, 0,631 mmole), em TFA (10 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Concentrou-se a mistura reacional até à secagem, dissolveu-se em MeOH (4 mL) e depois adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 2 N. Filtrou-se o precipitado resultante e secou-se, para se obter cloridrato de trans-N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilciclopropanocarboxamida (230 mg, rendimento de 80,2 %), sob a forma de um sólido (mistura de diastereoisómeros). RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,84 (d, 1H), 9,71 (d, 1H), 8,25 (s largo, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 3H), 3,50-3,30 (m, 4H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,35 (m, 0,5H), 2,16 (m, 0,5H), 2,0-1,85 (m, 1H), 1,70-1,26 (m, 5H). CLEM (IQPA⁺) m/z 454,4 (M).

Exemplo 137



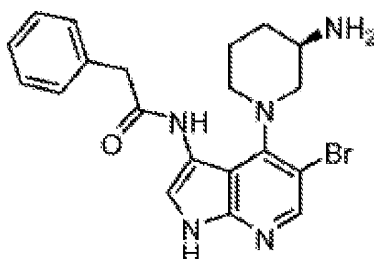
N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilpropanamida

Etapa A: adicionou-se ácido 2-fenilpropanoico (653 mg, 4,35 mmole), cloreto bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (1107 mg, 4,35 mmole) e trietilamina (1100 mg, 10,9 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,17 mmole), em DCM (100 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se Na₂CO₃ aquoso 2 N (50 mL). Filtrou-se a suspensão resultante e lavou-se o sólido com DCM e água. Depois da secagem, obteve-se N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilpropanamida (384 mg, rendimento de 48,8 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: aqueceu-se para 135 °C, num tubo selado, durante 24 horas, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilpropanamida (170 mg, 0,469 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (282 mg, 1,41 mmole), em s-BuOH (5 mL). Depois de se arrefecer, concentrou-se o resíduo e purificou-se por cromatografia de fase inversa (SP4, 25 M, gradiente de água/ACN a 80/20 -> 0/100, 30 CV), para se obter (3R)-1-(5-bromo-3-(2-fenilpropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (142 mg, rendimento de 55,8 %), sob a forma de um sólido.

Etapa C: dissolveu-se (3R)-1-(5-bromo-3-(2-fenilpropanamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de terc-butilo (140 mg, 0,258 mmole), em TFA (10 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Concentrou-se a mistura reacional até à secagem, dissolveu-se em MeOH (4 mL) e depois adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 2 N. Filtrou-se o precipitado resultante e secou-se, para se obter cloridrato de N-(4-((R)-3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilpropanamida (100 mg, rendimento de 87,6 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,82 (d, 1H), 9,35 (d, 1H), 8,30 (s largo, 2H), 8,22 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,44-7,25 (m, 5H), 4,03-3,90 (m, 1H), 3,45-2,75 (m, 6H), 2,09-1,94 (m, 1H), 1,70-1,35 (m, 3 H), 1,45 (dd, 3 H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 442,4 (M).

Exemplo 138



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilacetamida

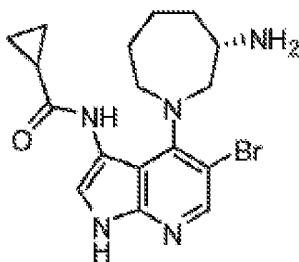
Etapa A: adicionou-se ácido 2-fenilacético (592 mg, 4,35 mmole), cloreto bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (1107 mg, 4,35 mmole) e trietilamina (1100 mg, 10,9 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (500 mg, 2,17 mmole), em DCM (100 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se Na_2CO_3 aquoso 2 N (50 mL). Filtrou-se a suspensão resultante e lavou-se o sólido com DCM e água. Depois da secagem,

obteve-se N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilacetamida (606 mg, rendimento de 80,1 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: aqueceu-se para 135 °C, num tubo selado, durante 24 horas, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilacetamida (300 mg, 0,86 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (518 mg, 2,58 mmole), em s-BuOH (5 mL). Depois de se arrefecer, concentrou-se o resíduo e purificou-se por cromatografia de fase inversa (SP4, 25 M, gradiente de água/ACN a 80/20 → 0/100, 30 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(2-fenilacetamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (320 mg, rendimento de 70 %), sob a forma de um sólido.

Etapa C: dissolveu-se 1-(5-bromo-3-(2-fenilacetamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (310 mg, 0,587 mmole), em TFA (10 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Concentrou-se a mistura reacional até à secagem, dissolveu-se em MeOH (4 mL) e depois adicionou-se a uma solução etérea agitada de HCl 2 N. Filtrou-se o precipitado resultante e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-fenilacetamida (280 mg, rendimento de 111 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,82 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,30-8,20 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,46-3,18 (m, 4H), 3,00 (d, 1H), 2,05 (d, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,58-1,38 (m, 2H). CLEM (IQPA⁺) m/z 428,4 (M).

Exemplo 139



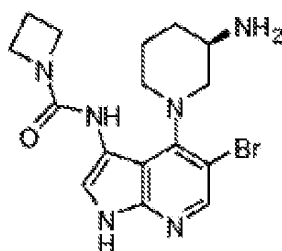
(S)-N-(4-(3-Aminoazepan-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Etapa A: adicionou-se azepan-3-il-carbamato de (S)-terc-butilo (431 mg, 2,01 mmole; disponível comercialmente em Moon, Sung-Hwan, et al. "An Efficient Conversion of Chiral α -Amino Acids to Enantiomerically Pure 3-Amino Cyclic Amines". Synthetic Communications. Vol. 28, Nº. 21 (1998): p. 3919-3926) a N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (200 mg, 0,671 mmole), em n-BuOH (3 mL) e aqueceu-se a mistura reacional, durante 18 horas, para 160 °C, num tubo selado. Após concentração, purificou-se o resíduo por cromatografia (SP4, 25 M, gradiente de água/ACN a 100/0 -> 0/100, 40 CV), para se obter 1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)azepan-3-il-carbamato de (S)-terc-butilo (30 mg, rendimento de 9 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: agitou-se, em TFA (5 mL), durante 1 hora, 1-(5-bromo-3-(ciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)azepan-3-il-carbamato de (S)-terc-butilo (30 mg, 0,061 mmole). Após concentração, dissolveu-se o resíduo numa quantidade mínima de metanol e depois adicionou-se, gota a gota, a uma solução etérea de HCl 2 N. Recolheu-se o sólido resultante e secou-se, para se obter cloridrato de (S)-N-(4-(3-aminoazepan-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-ciclopropanocarboxamida (16 mg, rendimento de 67 %), sob a

forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,09 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,48 (s largo, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 3,30-3,00 (m, 4H), 2,09-1,55 (m, 8H), 0,90-0,75 (m, 4H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 392,0 (M).

Exemplo 140

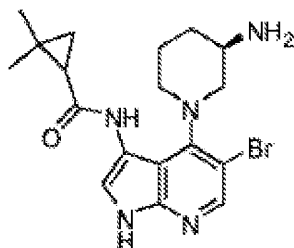


(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)azetidino-1-carboxamida

Etapa A: adicionou-se di(1H-imidazol-1-il)metanona (3,2 g, 19 mmole) a 1-(3-amino-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (2,0 g, 4,9 mmole; exemplo 98, etapa A), em THF (100 mL) e agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 18 horas. Utilizou-se a solução reacional tal qual. Adicionou-se azetidina (113 mg, 1,98 mmole) a 1-(5-bromo-3-(1H-imidazol-1-carboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (200 mg, 0,397 mmole), em THF (20 mL) e agitou-se a mistura reacional, durante 18 horas. Concentrou-se a mistura reacional até à secagem e depois purificou-se por cromatografia de fase inversa (SP4, 25 M, gradiente de água/ACN a 90/10 -> 0/100, 30 CV), para se obter 1-(3-(azetidino-1-carboxamido)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (90 mg, rendimento de 46,0 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: dissolveu-se 1-(3-(azetidino-1-carboxamido)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (74 mg, 0,15 mmole), em TFA (3 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Após concentração, dissolveu-se o resíduo em MeOH (1 mL) e adicionou-se, gota a gota, a uma solução etérea de HCl 2 N. Filtrou-se o sólido resultante e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)azetidino-1-carboxamida (43 mg, rendimento de 73 %), sob a forma de um sólido. RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,84 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,66 (dd, 2H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,26-3,10 (m, 5H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 4H), 1,52 (s largo, 1H). CLEM (IQPA $^+$) m/z 394,4 (M+H).

Exemplo 141



N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopropanocarboxamida

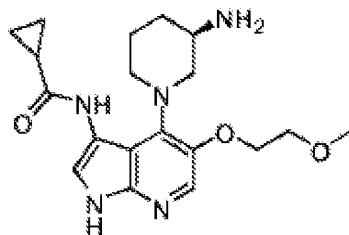
Etapa A: adicionou-se ácido 2,2-dimetilciclopropanocarboxílico (0,992 g, 8,69 mmole), cloreto bis(2-oxo-oxazolidin-3-il)fosfínico (2,21 g, 8,69 mmole) e trietilamina (2,20 g, 21,7 mmole) a 5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (1 g, 4,35 mmole), em DCM (100 mL). Agitou-se a mistura reacional, à temperatura ambiente, durante 1 hora e depois adicionou-se Na_2CO_3 aquoso 2 N. Filtrou-se a mistura e lavou-se o sólido com água e secou-se, para se obter N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-

dimetilciclopropanocarboxamida (672 mg, rendimento de 47,4 %), sob a forma de um sólido.

Etapa B: agitou-se, a 130 °C, durante 18 horas, N-(5-bromo-4-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopropanocarboxamida (500 mg, 1,53 mmole) e piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (921 mg, 4,60 mmole), em s-BuOH (10 mL). Concentrou-se a mistura reacional e purificou-se por cromatografia de fase inversa (SP4, 25 M, gradiente de água/ACN a 90/10 -> 0/100, 30 CV), para se obter (1R)-3-(5-bromo-3-(2,2-dimetilciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)ciclo-hexil-carbamato de terc-butilo (360 mg, rendimento de 46,5 %), sob a forma de um sólido.

Etapa C: dissolveu-se (1R)-3-(5-bromo-3-(2,2-dimetilciclopropanocarboxamido)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)ciclo-hexil-carbamato de terc-butilo (341 mg, 0,675 mmole), em TFA (5 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Após concentração, dissolveu-se o resíduo em MeOH (2 mL) e adicionou-se, gota a gota, a uma solução etérea de HCl 2 N. Filtrou-se o sólido resultante e secou-se, para se obter cloridrato de N-(4-((3R)-3-aminociclo-hexil)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2,2-dimetilciclopropanocarboxamida (237 mg, rendimento de 86,7 %), sob a forma de um sólido (mistura de diastereoisômeros a 1/1). RMN do ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11,78 (s, 0,5H), 11,73 (s, 0,5H), 9,48 (s, 0,5H), 9,41 (s, 0,5H), 8,36-8,26 (m, 3H), 8,18 (s, 0,5H), 8,17 (s, 0,5H), 7,48 (s, 0,5H), 7,44 (s, 0,5H), 3,55-3,0 (m, 6H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,84-1,40 (m, 4H), 1,14-1,08 (m, 6H), 0,96 (m, 1H), 0,90 (s, 1H). CLEM (IQPA⁺) m/z 406,4 (M+H).

Exemplo 142



(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirrol-
lo[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida

Etapa A: adicionou-se 1-bromo-2-metoxietano (0,586 g, 4,21 mmole) e carbonato de potássio (1,16 g, 8,43 mmole) a 4-fluoro-1-(tri-isopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ol (1,3 g, 4,21 mmole; exemplo 119, etapa A), em DMF (13 mL). Aqueceu-se a mistura reacional para 65 °C, num tubo selado, durante 18 horas, arrefeceu-se e depois filtrou-se. Concentrou-se o filtrado e purificou-se por cromatografia de fase inversa (SP4, 25 M, gradiente de água/ACN a 90/10 -> 0/100, 30 CV), para se obter 4-fluoro-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (440 mg, rendimento de 49,7 %), sob a forma de um óleo.

Etapa B: adicionou-se 4-fluoro-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (440 mg, 2,09 mmole) a HNO₃ fumegante (4 mL), a 0-5 °C e agitou-se a mistura reacional, durante 15 minutos. Adicionou-se gelo e filtrou-se o sólido resultante e secou-se, para se obter 4-fluoro-5-(2-metoxietoxi)-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (360 mg, rendimento de 67 %), sob a forma de um sólido.

Etapa C: adicionou-se SnCl₂ (1337 mg, 7,05 mmole) a 4-fluoro-5-(2-metoxietoxi)-3-nitro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (360 mg, 1,41 mmole), em HCl 6 N (10 mL), a 0-5 °C e agitou-se a mistura reacional, a 0-5 °C, durante 1 hora.

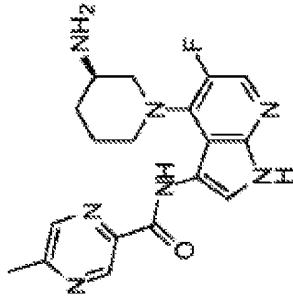
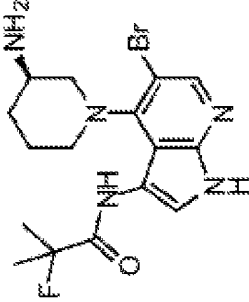
Neutralizou-se a solução pela adição de NaOH 6 N e depois extraiu-se com CHCl₃/IPA a 3/1. Secaram-se as fases orgânicas combinadas com MgSO₄ e concentraram-se, para se obter 4-fluoro-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-amina (300 mg, rendimento de 95 %), sob a forma de um óleo.

Etapa D: adicionou-se piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (307 mg, 1,53 mmole) a N-(4-fluoro-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (150 mg, 0,511 mmole), em s-BuOH (3 mL) e agitou-se a mistura reacional, a 150 °C, durante 24 horas, num tubo selado. Depois de se arrefecer e concentrar, purificou-se o resíduo por cromatografia de fase inversa (SP4, 25 M, gradiente de água/ACN a 90/10 -> 0/100, 30 CV), para se obter 1-(3-(ciclopropanocarboxamido)-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirrol-[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (113 mg, rendimento de 46,7 %), sob a forma de um sólido.

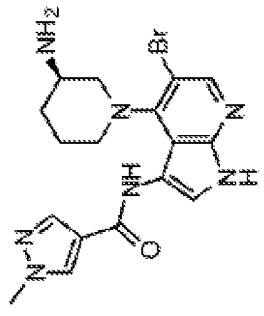
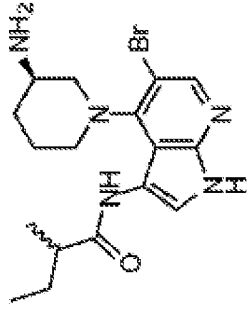
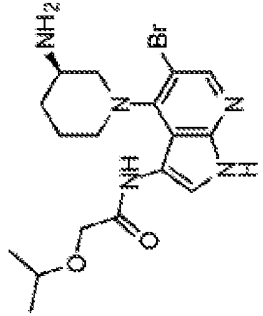
Etapa E: dissolveu-se 1-(3-(ciclopropanocarboxamido)-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piperidin-3-il-carbamato de (R)-terc-butilo (0,110 g, 0,232 mmole), em HCl 5 N (2,32 mL, 11,6 mmole), em IPA e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 2 horas. Concentrou-se a mistura reacional até à secagem, fez-se uma suspensão em acetonitrilo (5 mL) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Filtrou-se o precipitado resultante e secou-se, para se obter cloridrato de (R)-N-(4-(3-aminopiperidin-1-il)-5-(2-metoxietoxi)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,094 g, rendimento de 90,7 %), sob a forma de um sólido. RMN do ¹H (400 MHz, D₂O) δ 7,82 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,75-3,81 (m, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,93 (m 2H). CLEM (IQPA⁺) m/z 374,2 (M+H).

Os exemplos 143-184 ilustrados no quadro 1 também podem ser preparados de acordo com os processos descritos antes.

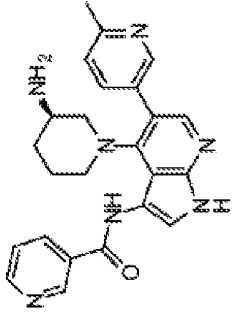
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
143		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-metilpirazino-2-carboxamida	RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,81 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,01-1,99 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,49-1,47 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 370 (M+H) $^+$
144		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropanamida	RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,85 (s largo, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,31 (s largo, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,70-3,45 (m, 2H), 3,35-3,26 (m, 2H), 3,10-3,0 (m, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 2H), 1,67 (d, 3H), 1,61 (d, 3H), 1,56-1,40 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 400 (M+2H) $^+$, tempo de retenção = 2,26 minutos

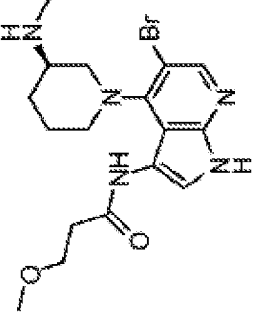
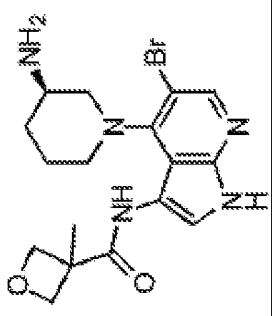
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
145		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida	RMN do ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,50-3,43 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,38-1,35 (m, 1H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 418, 420 (M+H) ⁺
146		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metilbutanamida	RMN do ¹ H DO (400 MHz, (CD ₃) ₂ SO) δ 11,74 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,29-8,11 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 3,45-3,17 (m, 5H), 3,07-2,92 (m, 1H), 2,10-1,92 (m, 1H), 1,86-1,24 (m, 5H), 1,08 (m, 3H), 0,85 (m, 3H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 394, 396 (M+H) ⁺
147		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-isopropoxiacetamida	RMN do ¹ H (400 MHz, (CD ₃) ₂ SO) δ 11,81 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,28 (s largo, 3H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (s largo, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,42-

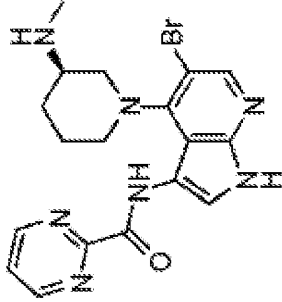
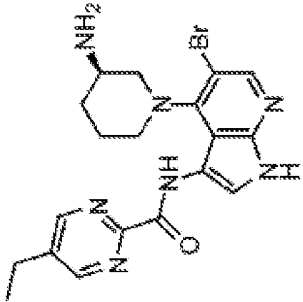
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
			3,34 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,24 (dd, 6H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 410, 412 (M+H) ⁺
148		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida	RMN do ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 9,15 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,54 (t, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,08 (m, 2H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 428,2 (M+H) ⁺ , tempo de retenção = 1,94 minutos (processo 3)

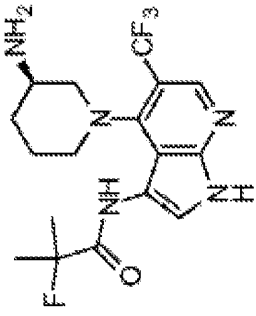
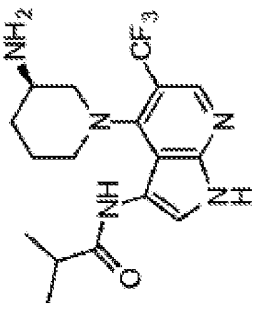
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
149		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metoxipropanamida	RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,81 (s, 1H), 9,34 (s largo, 1H), 9,13-9,05 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,56 (s largo, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,33-3,29 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,09-3,04 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,57 (t, 4H), 2,26-2,22 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,55-1,44 (m, 1H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 410, 412 (M+H) $^+$
150		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-3-metiloxetano-3-carboxamida	CLEM (IQPA $^+$) m/z 408, 410 (M+H) $^+$

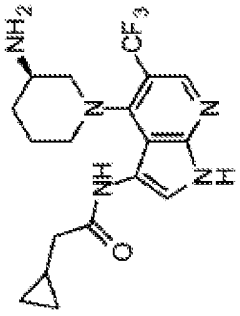
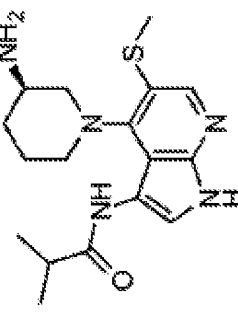
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
151		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)pirimidino-2-carboxamida	RMN do ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8,66 (s, largo, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,56-3,43 (m, 3H), 3,40-3,26 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,94-1,79 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,50-1,33 (m, 1H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 430,1, 432,1 (M+H) ⁺ , tempo de retenção = 2,11 minutos
152		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-5-etilpirimidino-2-carboxamida	RMN do ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8,63 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 3,65-3,40 (m, 3H), 2,68-2,59 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,80-1,73 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,22-1,13 (m, 3H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 444,1 (M) ⁺ , tempo de retenção = 2,30 minutos

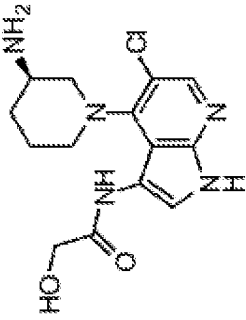
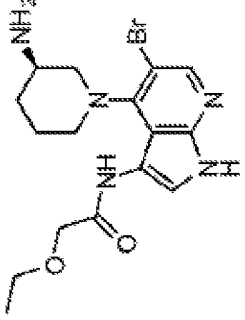
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
153		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropanamida	RMN do ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8,56 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,45-3,31 (m, 2H), 3,15-2,98 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,70 (3, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,60-1,45 (m, 1H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 388,1, 389,1 (M+H) ⁺ , tempo de retenção = 2,25 minutos
154		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	RMN do ¹ H (400 MHz, (CD ₃) ₂ SO) δ 12,24 (s largo, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,29 (s largo, 2H), 7,61 (d, 1H), 6,20-5,76 (m, 2H), 3,05-2,80 (m, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,73-1,58 (m, 1H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,16 (dd, 6H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 370,1, 371,1 (M+H) ⁺ , tempo de retenção = 2,02 minutos

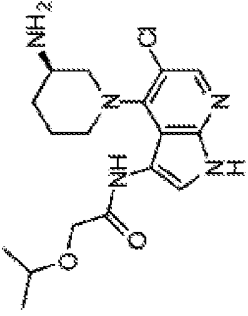
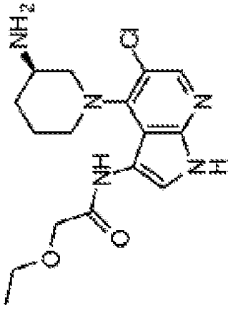
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
155		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida	RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12,06 (s largo, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s largo, 2H), 7,36 (d, 1H), 3,05-3,00 (m, 3H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,73-2,65 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,62-1,50 (m, 1H), 1,48-1,35 (m, 1H), 1,34-1,20 (m, 1H), 0,94-0,84 (m, 1H), 0,34-0,25 (m, 2H), 0,05-0,01 (m, 2H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 382,1 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 2,13 minutos
156		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(metiltio)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,10 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,10 (m, 6H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 348,1 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 1,99 minutos (processo 3)

Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
157		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxiacetamida	RMN do ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8,14 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,11-2,08 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H) 1,56-1,52 (m, 1H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 324 (M+H) ⁺
158		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-etoxiacetamida	RMN do ¹ H (400 MHz, (CD ₃) ₂ SO) δ 11,80 (d, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,36 (s largo, 3H), 8,26 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 4,12 (d, 2H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,25 (t, 3H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 396, 398 (M+H) ⁺

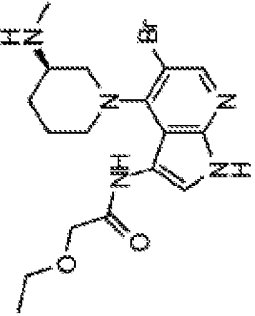
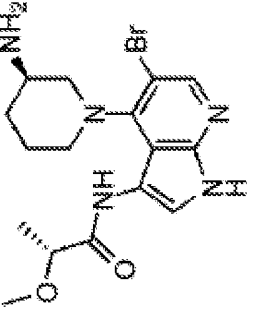
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
159		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-isopropoxiacetamida	RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,81 (d, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,34 (s largo, 3H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (s largo, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 3H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,23 (dd, 6H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 366,1 (M+H) $^+$
160		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-etoxiacetamida	RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,79 (d, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,35 (s largo, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 3,75-3,67 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 3H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,25 (t, 3H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 352,1 (M+H) $^+$

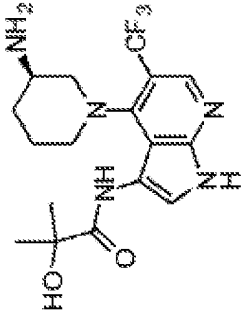
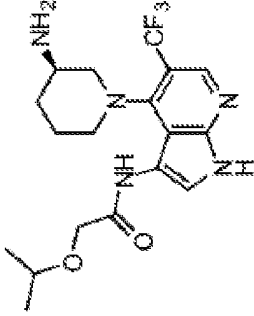
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
161		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piridín-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridín-3-il)-2-isopropoxiacetamida	RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,81 (s, 1H), 9,33 (s largo, 1H), 8,93-8,83 (m, 1H), 8,61 (s largo, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 2H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,63-3,40 (m, 3H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,61 (t, 3H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,23 (dd, 6H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 424,1, 426,1 (M+H) $^+$
162		N-(5-Bromo-4-((R)-3-(metilamino)piridín-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridín-3-il)-2-isopropoxipropionamida	RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,80 (s, 1H), 9,36-9,31 (m, 1H), 9,13 (s largo, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (s largo, 1H), 4,73-4,57 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,387-3,19 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,01-1,84 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 1H), 1,37 (dd, 3H), 1,20

Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM	
			(dd, 6H); (M+H) ⁺	CLEM (IQPA ⁺) m/z 440,2
163		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-etoxiacetamida	RMN do ¹ H (400 MHz, (CD ₃) ₂ SO) δ 11,79 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,33 (s largo, 1H), 9,16-9,06 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,32-3,22 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 3H), 2,33-2,26 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,24 (t, 3H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 410,1, 412,1 (M+H) ⁺	
164		(R)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida	RMN do ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8,18 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,00 (q, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,83-1,64 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,35 (d, 3H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 398,0 (M+H) ⁺ , tempo de retenção = 2,26	

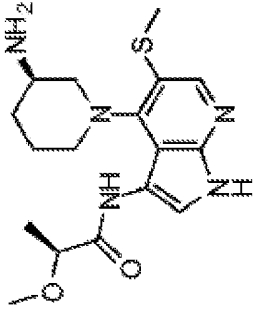
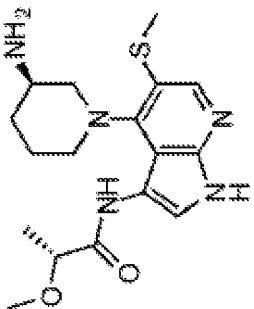
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
			minutos (processo 3)
165		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida	RMN do ¹ H (400 MHz, (CD ₃) ₂ SO) δ 12,04 (s largo, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,29 (s largo, 2H), 8,11 (d, 1H), 3,81-3,49 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,16-3,0 (m, 3H), 2,19-2,08 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 7H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 386,1, 387,1 (M+H) ⁺ , tempo de retenção = 2,14 minutos
166		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-isopropoxiacetamida	RMN do ¹ H (400 MHz, (CD ₃) ₂ SO) δ 12,19 (s largo, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,25 (s largo, 2H), 7,89 (s, 1H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,44-3,26 (m, 2H), 3,13-2,96 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,58-1,40 (m, 1H), 1,23 (d, 3H), 1,21 (d, 3H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 400,1 (M+H) ⁺ , tempo de retenção = 2,32 minutos

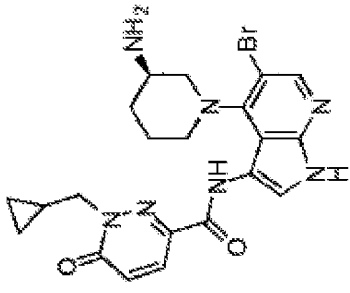
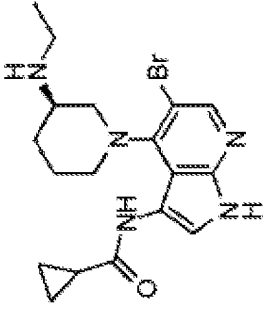
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
			minutos
167		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(metilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazino-3-carboxamida	RMN do ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8,22 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,27 (m, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,41 (m, 1H). CLEM (IQPA ⁺) m/z 460 (M+H) ⁺
168		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-isopropil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazino-3-carboxamida	RMN do ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8,27 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,14-3,24 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,32 (d, 6H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 474 (M+H) ⁺

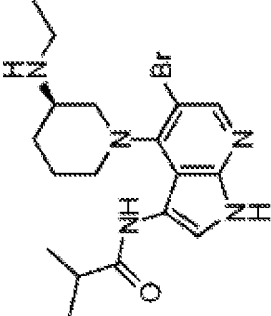
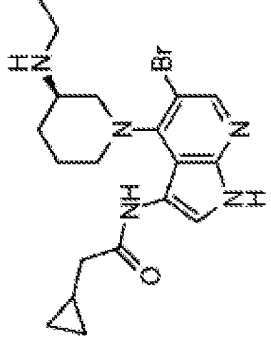
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
169A		(S)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-yl)-5-(metiltio)-2-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida	RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,12 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,04 (q, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 2H), 1,34 (d, 3H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 398,0 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 2,08 minutos (processo 3)
169B		(R)-N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-yl)-5-(metiltio)-2-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-metoxipropanamida	RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,13 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,01 (q, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 3,21 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 2H), 1,37 (d, 3H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 364,1 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 2,26 minutos (processo 3)

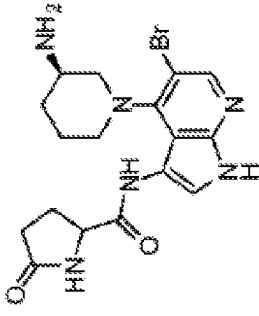
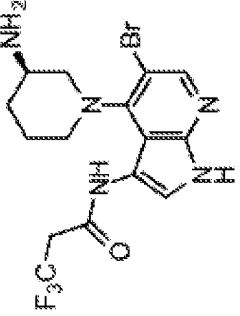
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
170		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazino-3-carboxamida	RMN do ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 7,94 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,93 (m, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,11 (m, 1H), 0,94 (m, 1H), 0,14 (m, 2H), 0,01 (m, 2H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 486 (M+H) ⁺
171		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(etilamino)piperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida	RMN do ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8,25 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 3H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,14 (t, 3H), 0,91-0,82 (m, 4H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 406,1, 408 (M+H) ⁺

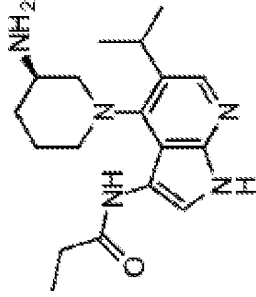
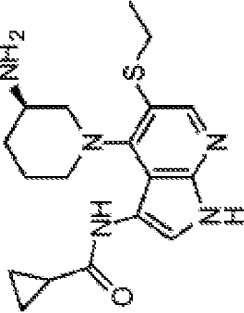
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
172		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(etilamino)piriperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	RMN do ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8,25 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 2H), 3,02 (q, 2H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,70-1,46 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 9H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 408,1, 410,1 (M+H) ⁺
173		(R)-N-(5-Bromo-4-(3-(etilamino)piriperidin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-ciclopropilacetamida	RMN do ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 11,82 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,06 (s largo, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,55 (s largo, 1H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 2H), 2,33 (d, 2H), 2,29-2,24 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,22 (t, 3H), 1,13-1,06 (m, 1H), 0,57-0,50 (m, 2H), 0,25-0,21 (m, 2H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 420,1, 422 (M+H) ⁺

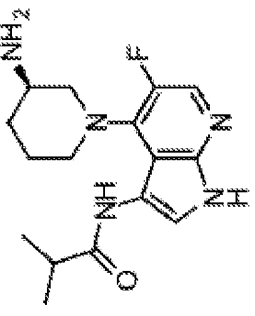
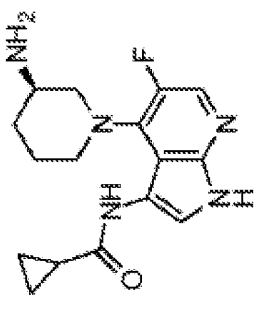
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
174		N-(4-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-il]blpiridin-3-il)-5-oxopirrolidino-2-carboxamida	RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,24 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 2H), 3,23-3,11 (m, 2H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,41-2,34 (m, 2H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,70-1,48 (m, 2H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 421 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 2,38 minutos
175		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-il]blpiridin-3-il)-3,3-trifluoropropanamida	RMN do ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11,82 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,31 (s largo, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,06 (s largo, 2H), 3,65-3,00 (m, 5H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,90-1,29 (m, 3H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 420 (M) $^+$, tempo de retenção = 2,47 minutos

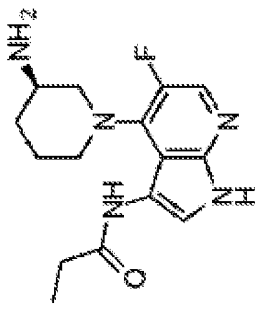
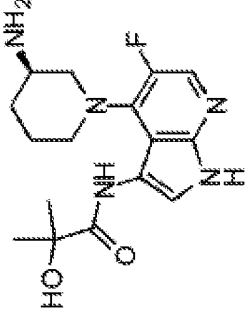
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
176		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)propionamida	RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,08 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,42 (q, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,16 (dd, 6H), 1,09 (t, 3H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 330,1 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 2,25 minutos (processo 3)
177		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-(etiltio)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida	RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,17 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,74 (q, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,84-1,64 (m, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,04 (t, 3H), 0,93-0,80 (m, 4H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 360,0 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 2,21 minutos (processo 3)

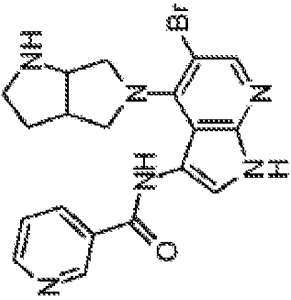
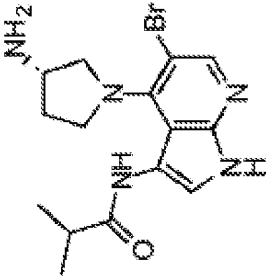
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
178		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,08 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,36-3,20 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,11-1,06 (m, 6H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 320,1, 321,1 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 2,11 minutos
179		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)ciclopropanocarbocboxamida	RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,36-3,20 (m, 2H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,83-1,54 (m, 4H), 0,92-0,80 (m, 4H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 318 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 1,99 minutos

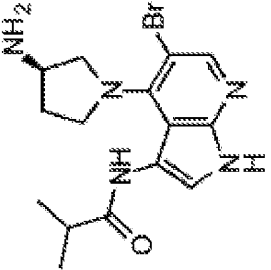
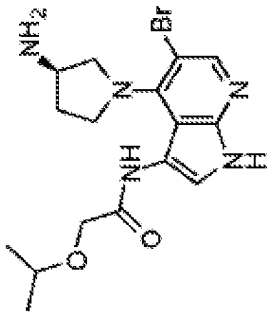
Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
180		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)propionamida	RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 2H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 3H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 306, 307, 1 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 1,95 minutos
181		(R)-N-(4-(3-Aminopiperidin-1-il)-5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-hidroxil-2-metilpropanamida	RMN do ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,52-3,39 (m, 2H), 3,33-3,17 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,81-1,50 (m, 3H), 1,37 (m, 6H); CLEM (IQPA $^+$) m/z 366, 1 (M+H) $^+$, tempo de retenção = 2,06 minutos

Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
182		N-(5-Bromo-4-(hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)nicotinamida	RMN do ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 9,15 (s, 1H), 8,84-8,83 (m, 1H), 8,78-8,75 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,54-3,50 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 2H), 2,90-2,87 (m, 1H) 1,96-1,86 (m, 2H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 427, 429 (M+H) ⁺
183A		(S)-N-(4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	RMN do ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8,15 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,08-1,06 (d, 6H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 366, 368 (M+H) ⁺

Quadro 1

Ex #	Estrutura	Nome	RMN / CLEM
183B		(R)-N-(4-(3-Aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)isobutiramida	RMN do ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8,16 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,00-3,93 (m, 2H), 3,84-3,73 (m, 2H), 3,69-3,60 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,83-2,33 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,08-1,06 (d, 6H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 366, 368 (M+H) ⁺
184		(R)-N-(4-(3-aminopirrolidin-1-il)-5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-2-isopropoxiacetamida	RMN do ¹ H (400 MHz, D ₂ O) δ 8,17 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,97-3,95 (m, 2H), 3,81-3,62 (m, 4H), 2,37-2,35 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,11-1,10 (d, 6H); CLEM (IQPA ⁺) m/z 396, 398 (M+H) ⁺

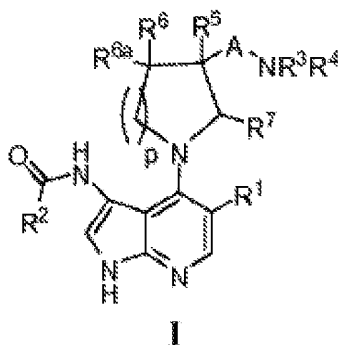
Embora a presente invenção tenha sido escrita em conjugação com algumas modalidades, deve entender-se que ela não pretende limitar a presente invenção a essas modalidades. Pelo contrário, entende-se que a presente invenção cobre todas as alternativas, modificações e equivalentes que possam estar incluídos dentro do âmbito da presente invenção, conforme se define nas reivindicações. Assim, a descrição anterior considera-se apenas como ilustrativa dos princípios da presente invenção.

As palavras "compreende", "compreendendo", "incluir", "incluindo" e "inclui", quando utilizadas na presente memória descritiva e nas reivindicações que se seguem, pretendem especificar a presença ou a adição de características, números, componentes ou etapas estabelecidas, mas não pretendem eliminar a presença ou a adição de uma ou mais de outras características, números, componentes, etapas ou grupos.

Lisboa, 20 de Outubro de 2015.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto selecionado entre os compostos de fórmula I:



e os seus estereoisómeros, tautómeros e sais, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de:

A se seleccionar entre uma ligação direta ou CR^aR^b ;

R^1 seleccionar-se entre hidrogénio, halogéneo, CN, alquilo C_1-C_6 , alcenilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-S-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, cicloalquilo C_3-C_6 , um grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, fenilo e um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, alcenilo, cicloalquilo, heterocíclico, fenilo ou heteroarilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre halogéneo, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_3 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_3)$ e NR^cR^d ;

R^2 seleccionar-se entre alquilo C_1-C_6 , $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NH-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, um cicloalquilo C_3-C_6 , saturado ou parcialmente insaturado, fenilo, grupo heterocíclico, com 4 a 6 átomos no núcleo, saturado ou parcialmente insaturado, um heteroarilo, com 5 ou 6 átomos no núcleo, um arilo bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo, um grupo heterocíclico bicíclico, com 8 a 10 átomos no núcleo e um heteroarilo bicíclico, com 8 a 10

átomos no núcleo, em que os grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocíclico, heteroarilo e arilo que estão eventualmente substituídos com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, oxo (exceto com fenilo, arilo ou heteroarilo), CF_3 , ciclopropilo, ciclopropilmetilo, $-\text{SO}_2\text{R}^1$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{S}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ e fenilo, em que o grupo fenilo está eventualmente substituído com um ou mais grupos selecionados entre OH, CN, halogéneo, CF_3 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$ e $\text{NR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}}$;

R^3 e R^4 selecionarem-se, independentemente, entre hidrogénio ou alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, eventualmente substituído com OH, F, $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$ ou cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, ou R^3 e R^4 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formarem um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^5 selecionar-se entre hidrogénio e CH_3 ou

A representar $\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, R^{a} e R^{b} representarem hidrogénio e R^3 e R^5 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formarem um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo; R^6 selecionar-se entre hidrogénio, F, OH, $-\text{OCH}_3$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ e ciclopropilo ou

A representar uma ligação direta, $\text{R}^{6\text{a}}$ representar hidrogénio e R^3 e R^6 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formarem um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

$\text{R}^{6\text{a}}$ selecionar-se entre hidrogénio, F, OH e CH_3 ;

R^7 representar hidrogénio ou

A representar $\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ e R^3 e R^7 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formarem um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

R^{a} representar hidrogénio ou

R^4 e R^{b} estarem ausentes e R^3 e R^{a} , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formarem um anel aromático, com 5 ou 6 átomos no núcleo;

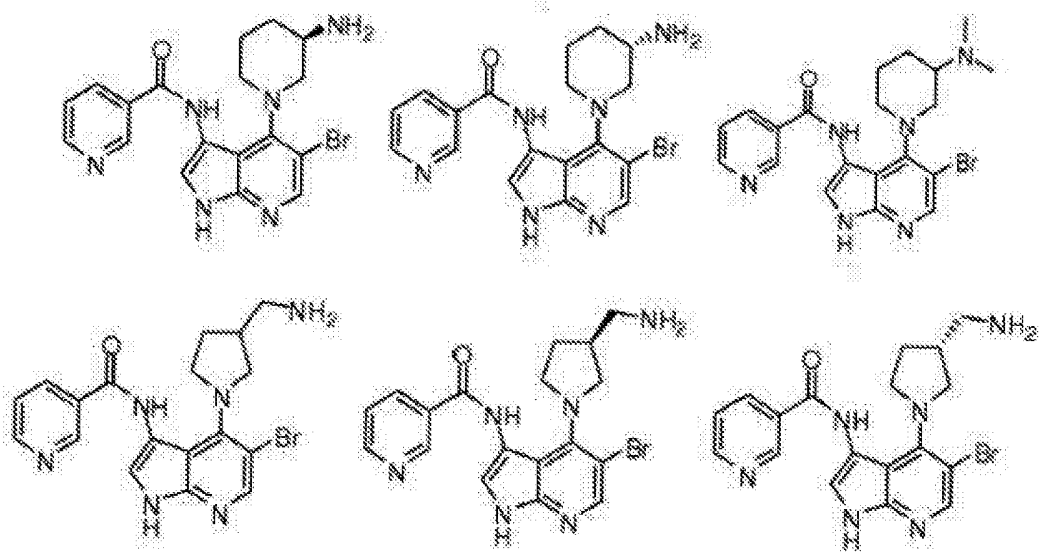
R^b representar hidrogénio ou estar ausente;
 R^e e R^d selecionarem-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C_1-C_3 ou
 R^e e R^d , em conjunto com o átomo ao qual estão ligados, formarem um anel, com 5 ou 6 átomos no núcleo;
 R^e e R^f selecionarem-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C_1-C_3 ;
 R^g e R^h selecionarem-se, independentemente, entre hidrogénio e alquilo C_1-C_3 ;
 R^i representar alquilo C_1-C_3 ; e
 p representar 0, 1, 2 ou 3.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de p representar 1 ou 2.
3. Composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto de R^1 se seleccionar entre hidrogénio, Br, Cl, F, CN, CF_3 , metilo, etilo, isopropilo, prop-1-en-2-ilo, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, fenilo e 6-metilpiridin-3-ilo.
4. Composto, tal como reivindicado em uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de R^2 se seleccionar entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-CH(CH_3)$ fenilo, $-CH_2$ (fenilo), $-OCH_2CH_3$, $-NH-(CH_2CH_3)$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-(trifluorometil)ciclopropilo, 1-(metoxi)-ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2-fenil-ciclopropilo, 2,2-

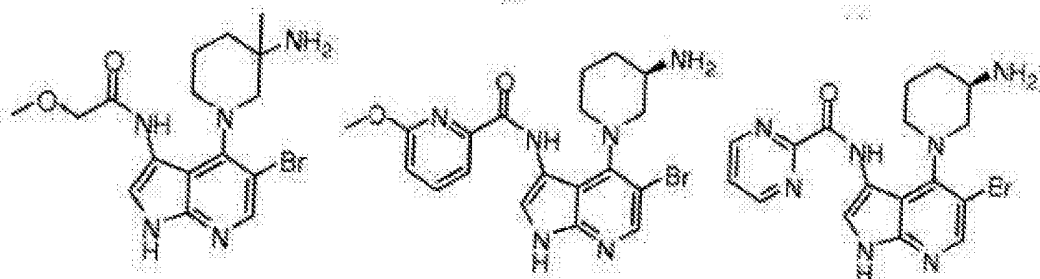
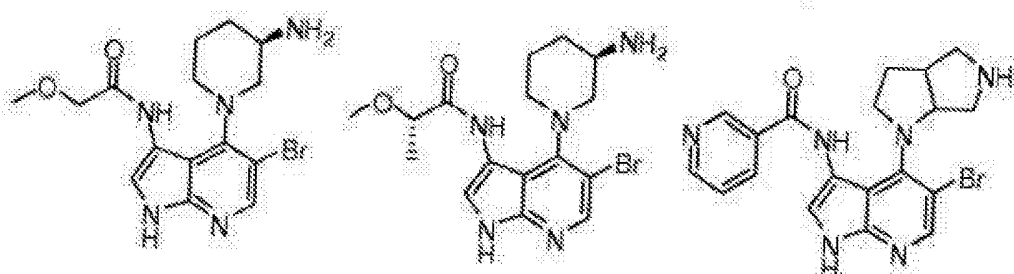
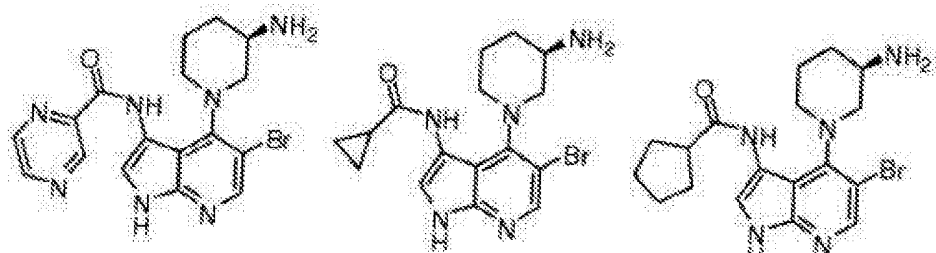
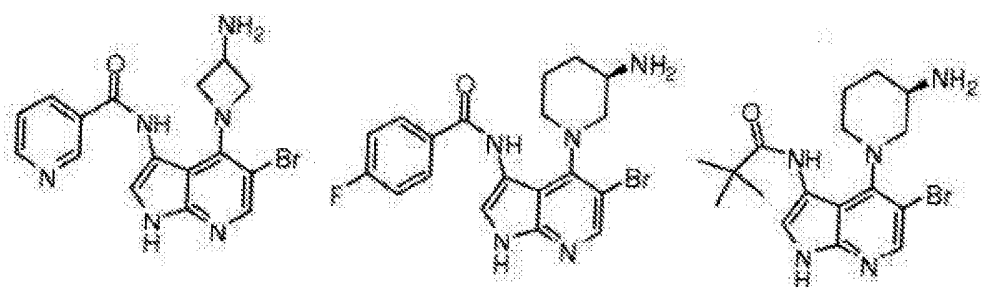
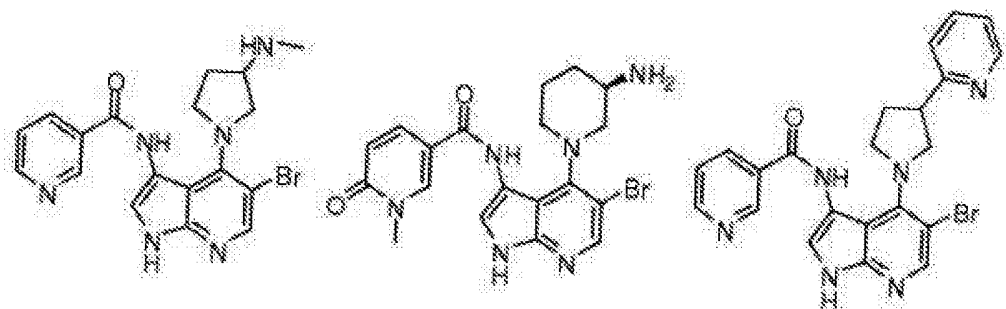
dimetilciclopropilo, fenilo, 3-metil-fenilo, 4-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-tri-fluorometilfenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 3-metiloxetan-3-ilo, azetidin-1-ilo, tetra-hidrofuran-2-ilo, tetra-hidrofuran-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ilo, 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ilo, 1-isopropil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-ilo, 1-(ciclopropilmetil)-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-ilo, morfolin-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilo, pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-metiloxazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-metilpiridin-2-ilo, 5-cloropiridin-2-ilo, 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, 2-metilpiridin-3-ilo, 5-metilpiridin-3-ilo, 5-cloropiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-etilpirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo e quinoxalin-2-ilo.

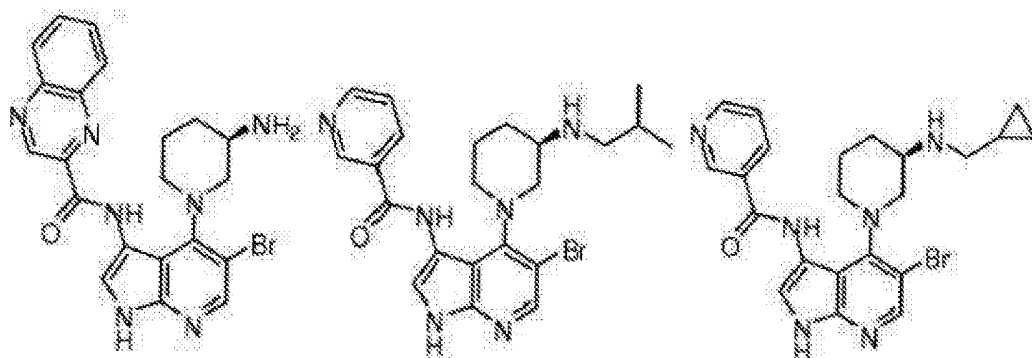
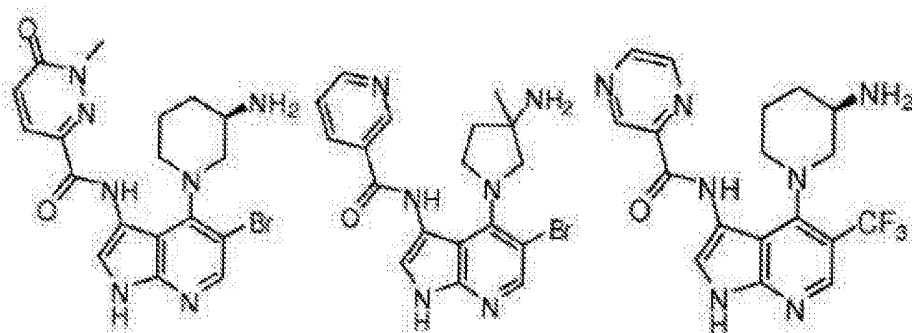
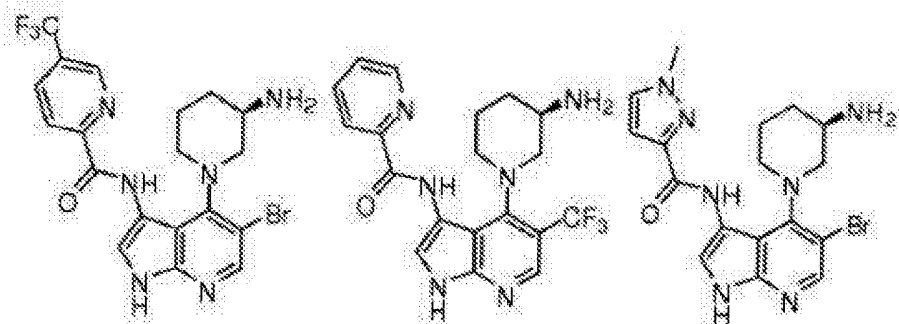
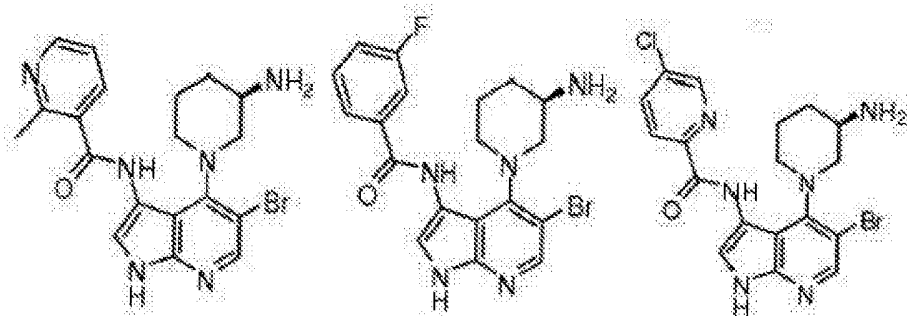
5. Composto, conforme reivindicado em uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de A representar uma ligação direta.
6. Composto, conforme reivindicado em uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de A representar CR^aR^b .
7. Composto, conforme reivindicado em uma qualquer das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo facto de R^3 se seleccionar entre hidrogénio, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_2OCH_3$, $-CH_3CH_2F$ e ciclopropilmetilo.

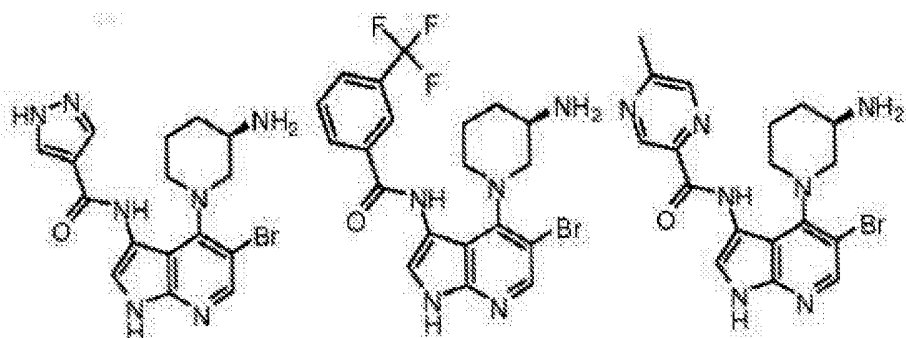
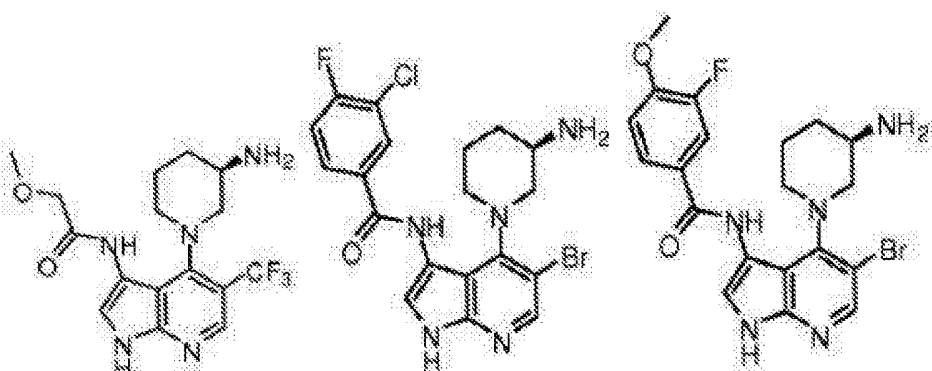
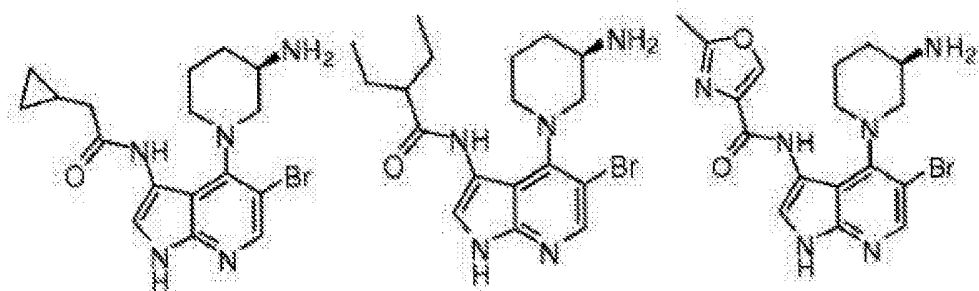
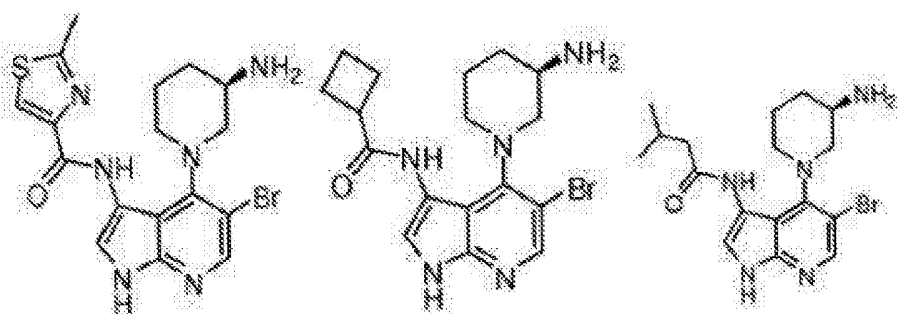
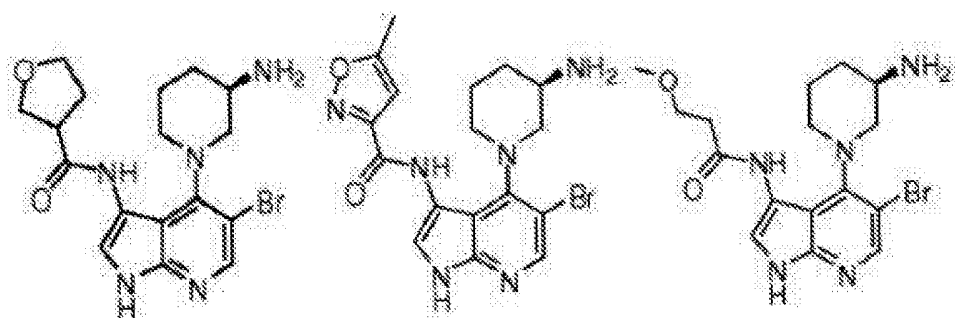
8. Composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo facto de R^4 se seleccionar entre hidrogénio e metilo.
9. Composto, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de R^4 e R^b estarem ausentes e R^3 e R^a , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formarem um anel aromático com 5 ou 6 átomos no núcleo.
10. Composto, conforme reivindicado em uma qualquer das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo facto de R^5 se seleccionar entre hidrogénio e CH_3 .
11. Composto, conforme reivindicado em uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de A representar CR^aR^b , R^a e R^b representarem hidrogénio e R^3 e R^5 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formarem um anel com 5 ou 6 átomos no núcleo, ou A representar uma ligação direta, R^{6a} representar hidrogénio e R^3 e R^6 , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, formarem um anel com 5 ou 6 átomos no núcleo.
12. Composto, conforme reivindicado em uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de R^6 se seleccionar entre hidrogénio, F, $-OCH_3$, metilo e ciclopropilo.
13. Composto de fórmula I, tal como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ter as estruturas:

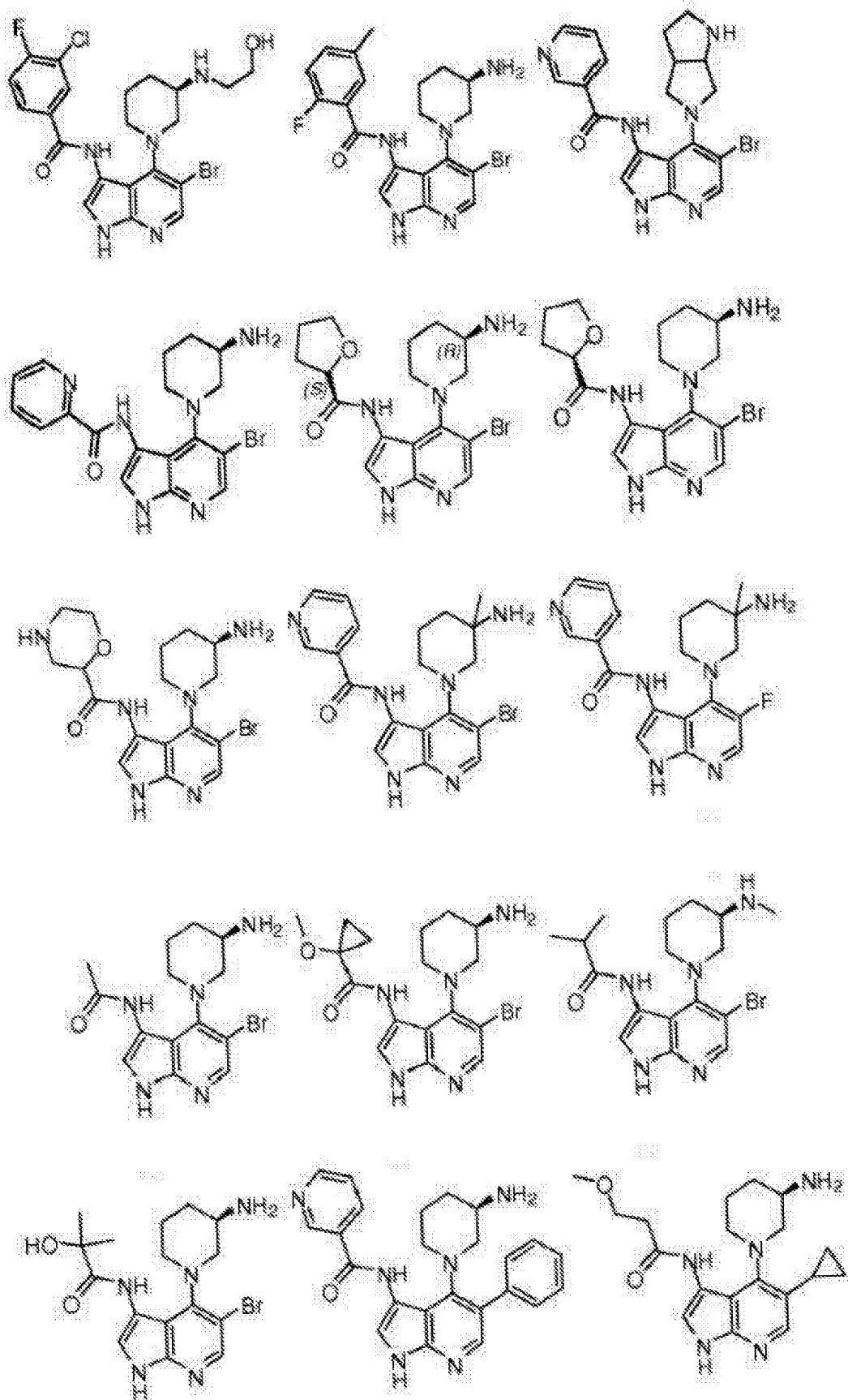


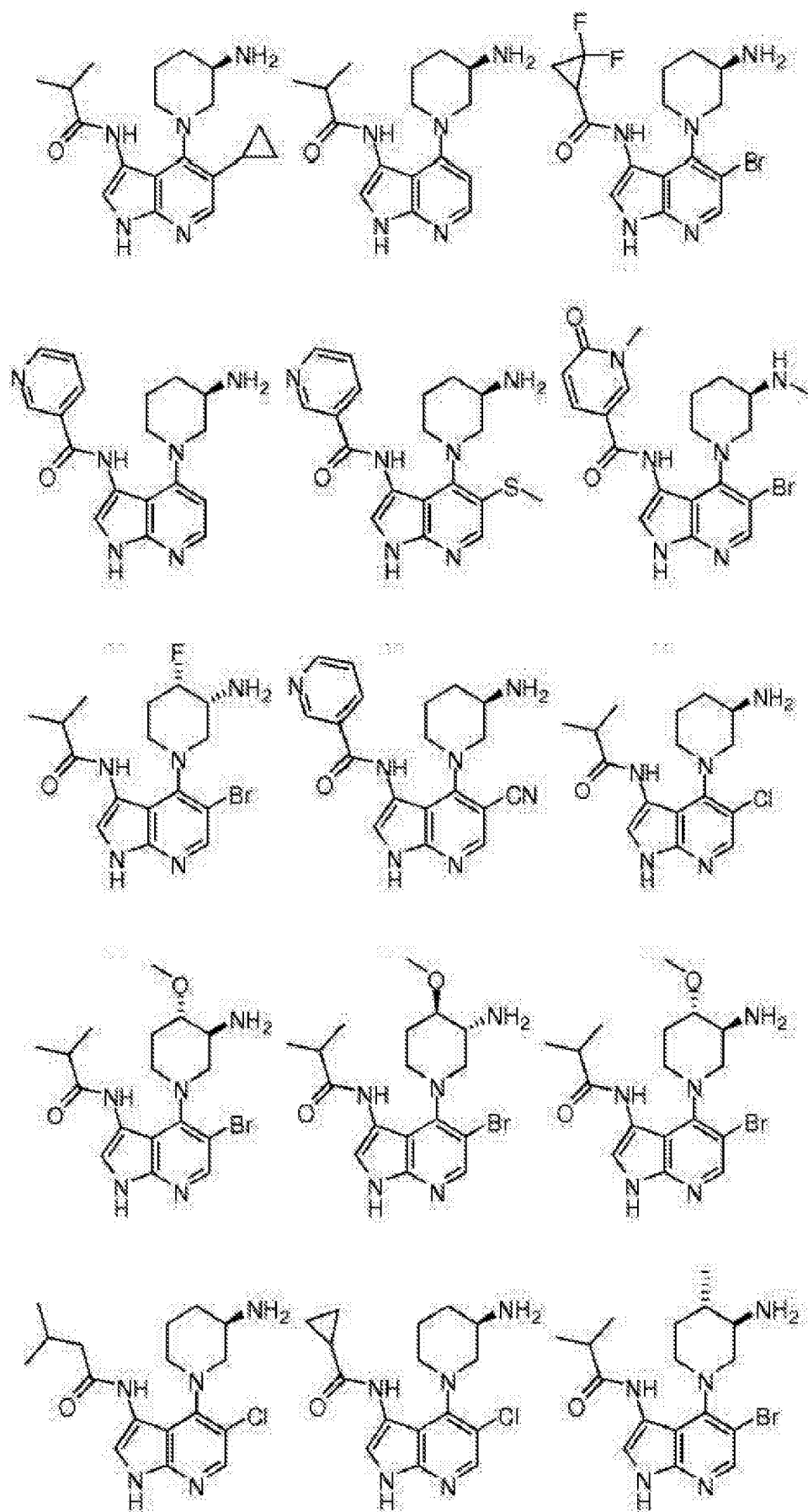


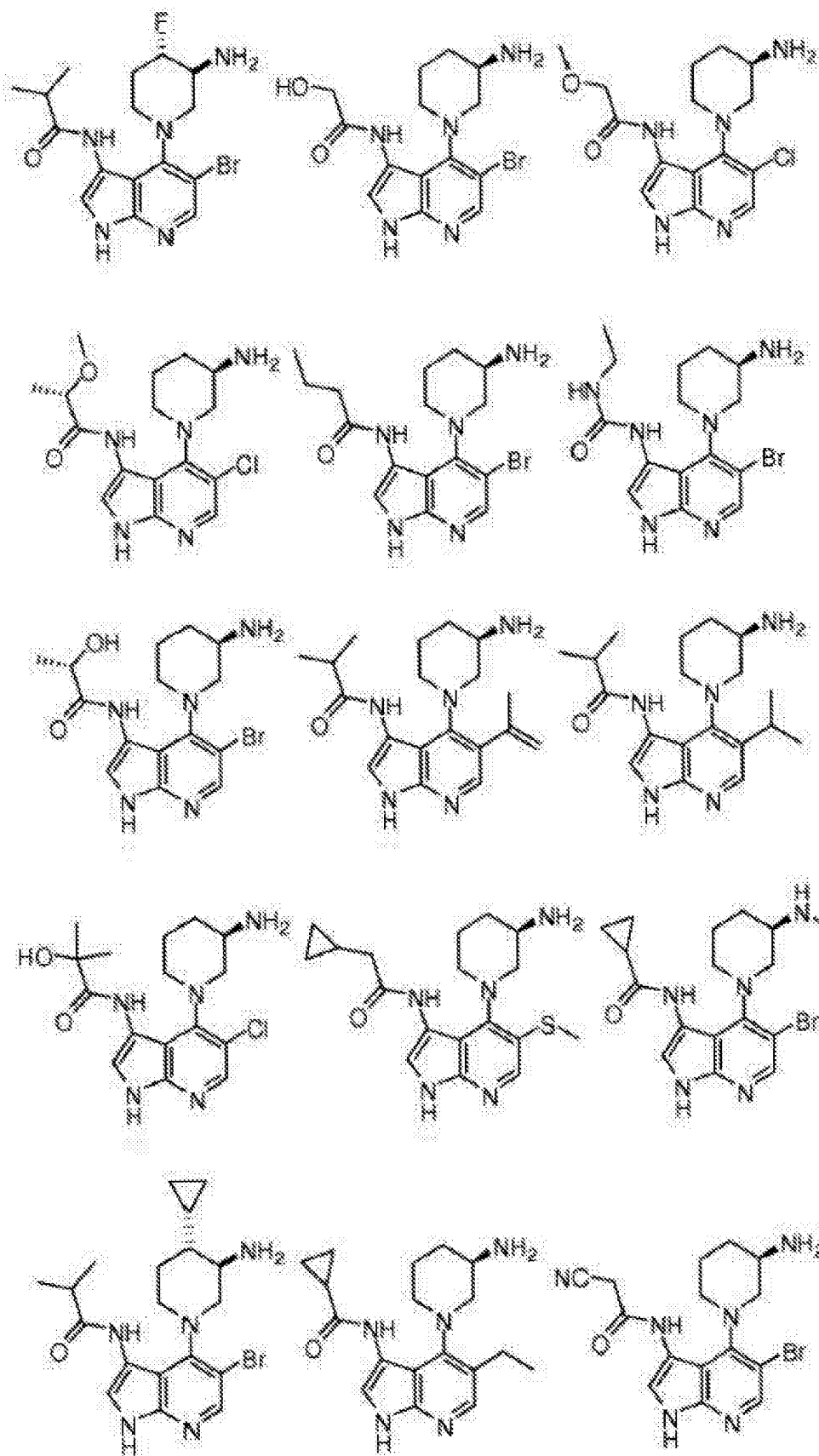


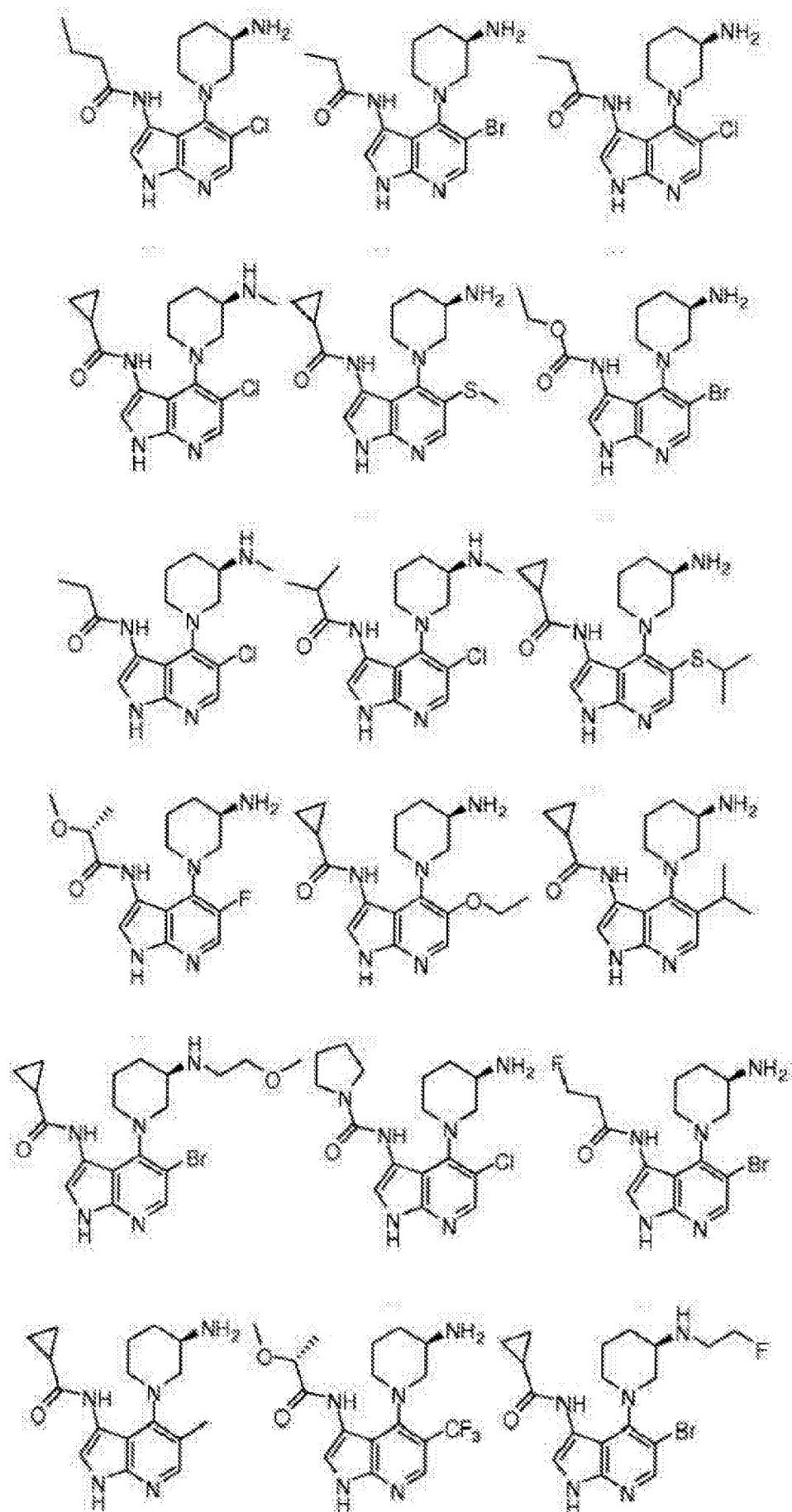


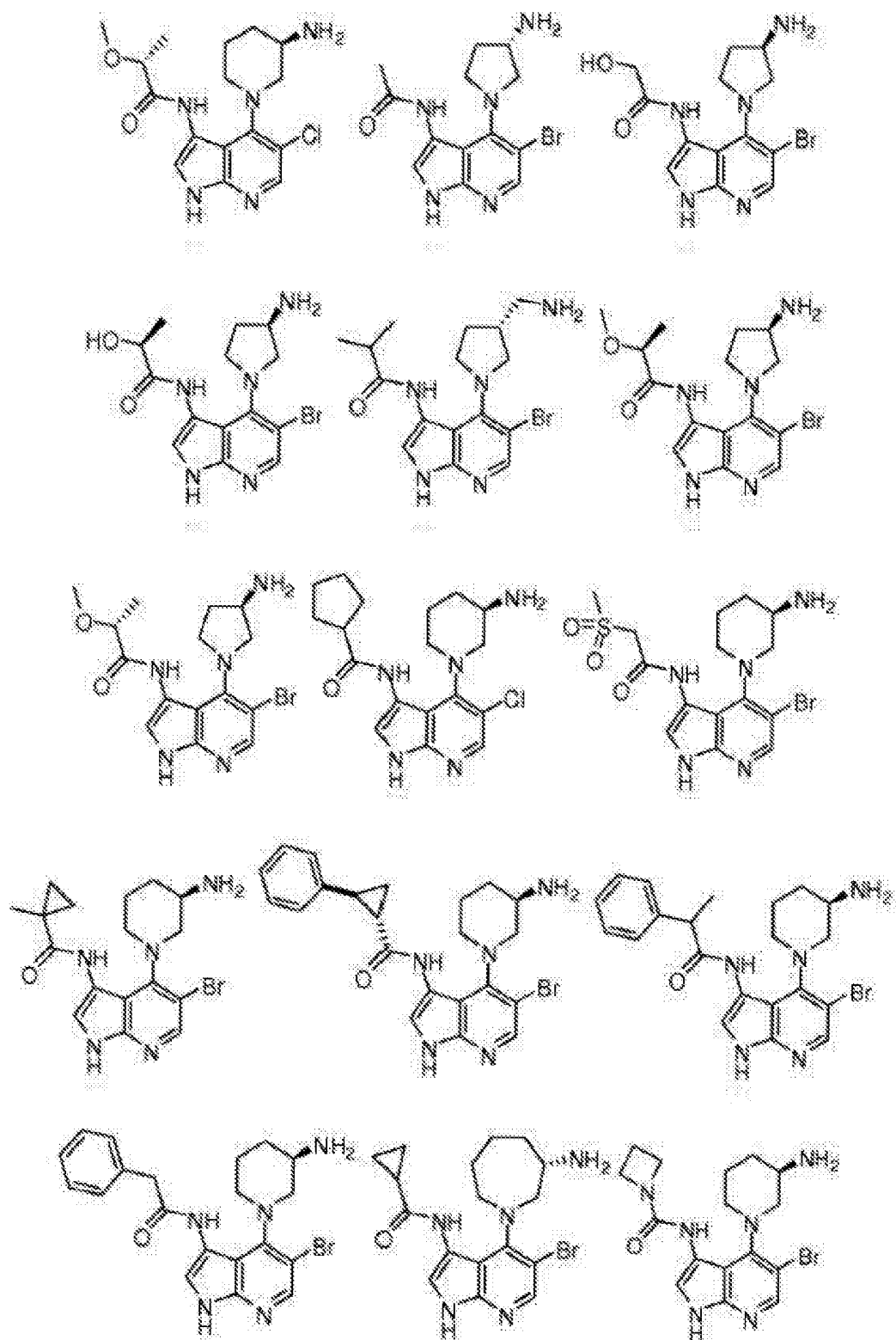


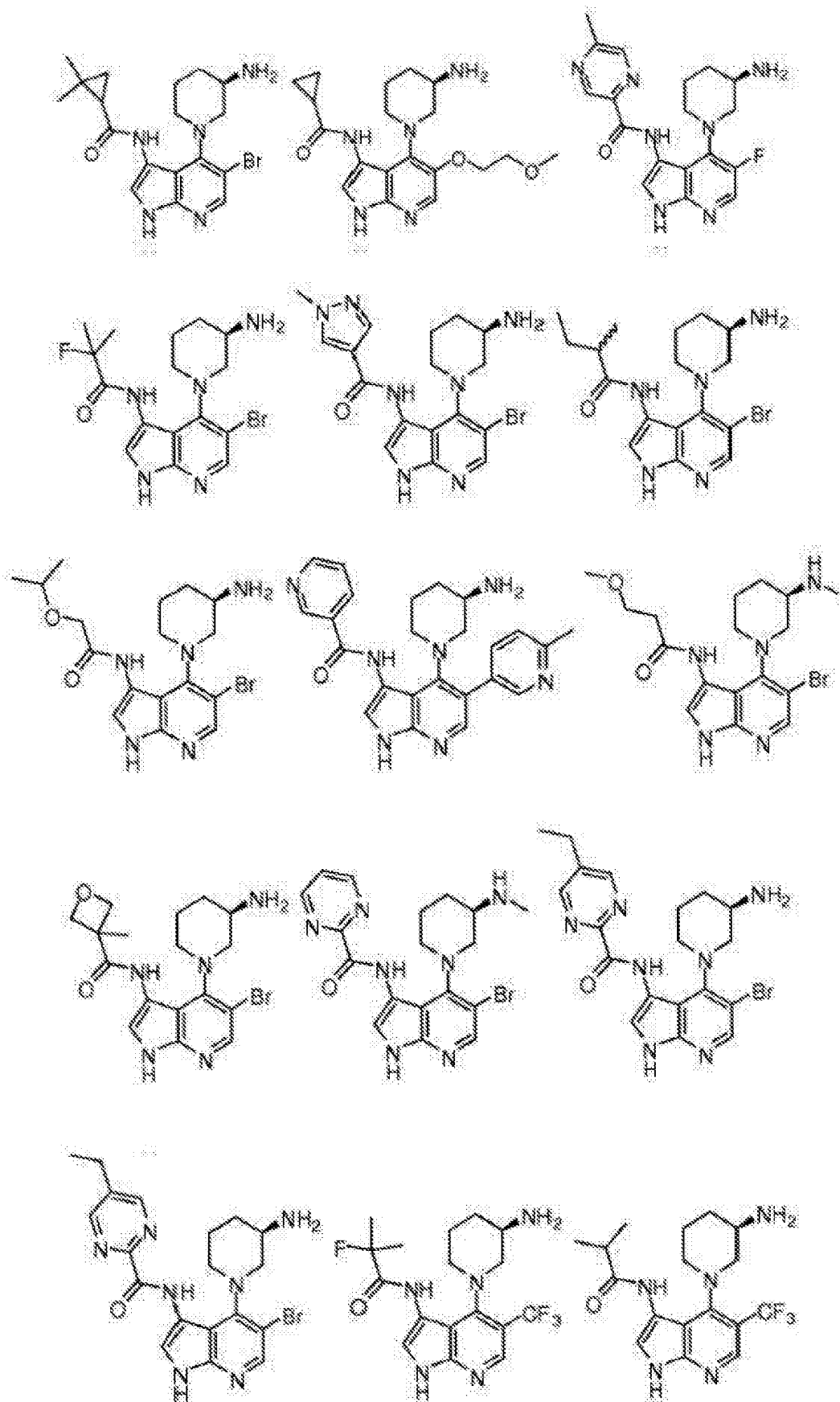


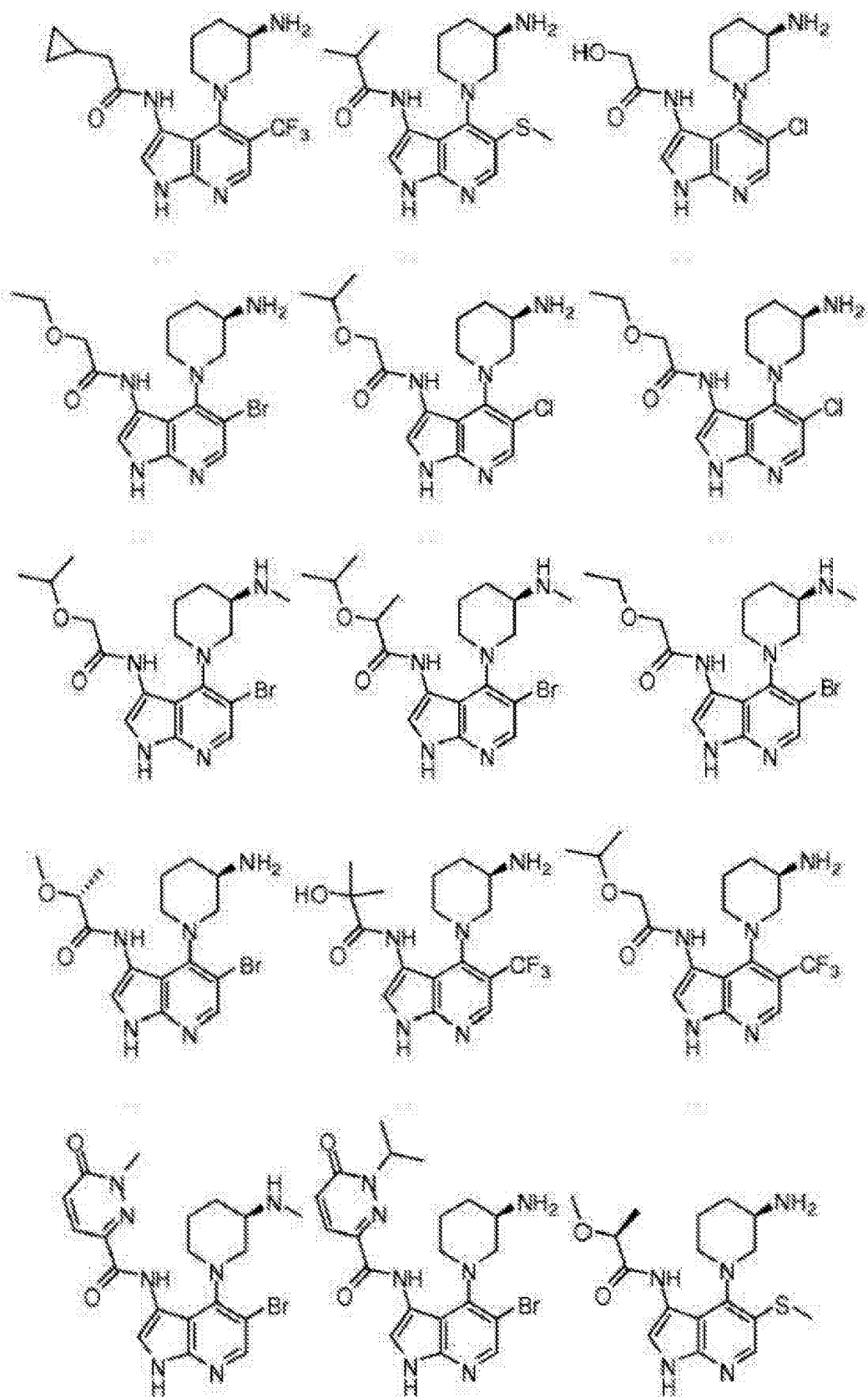


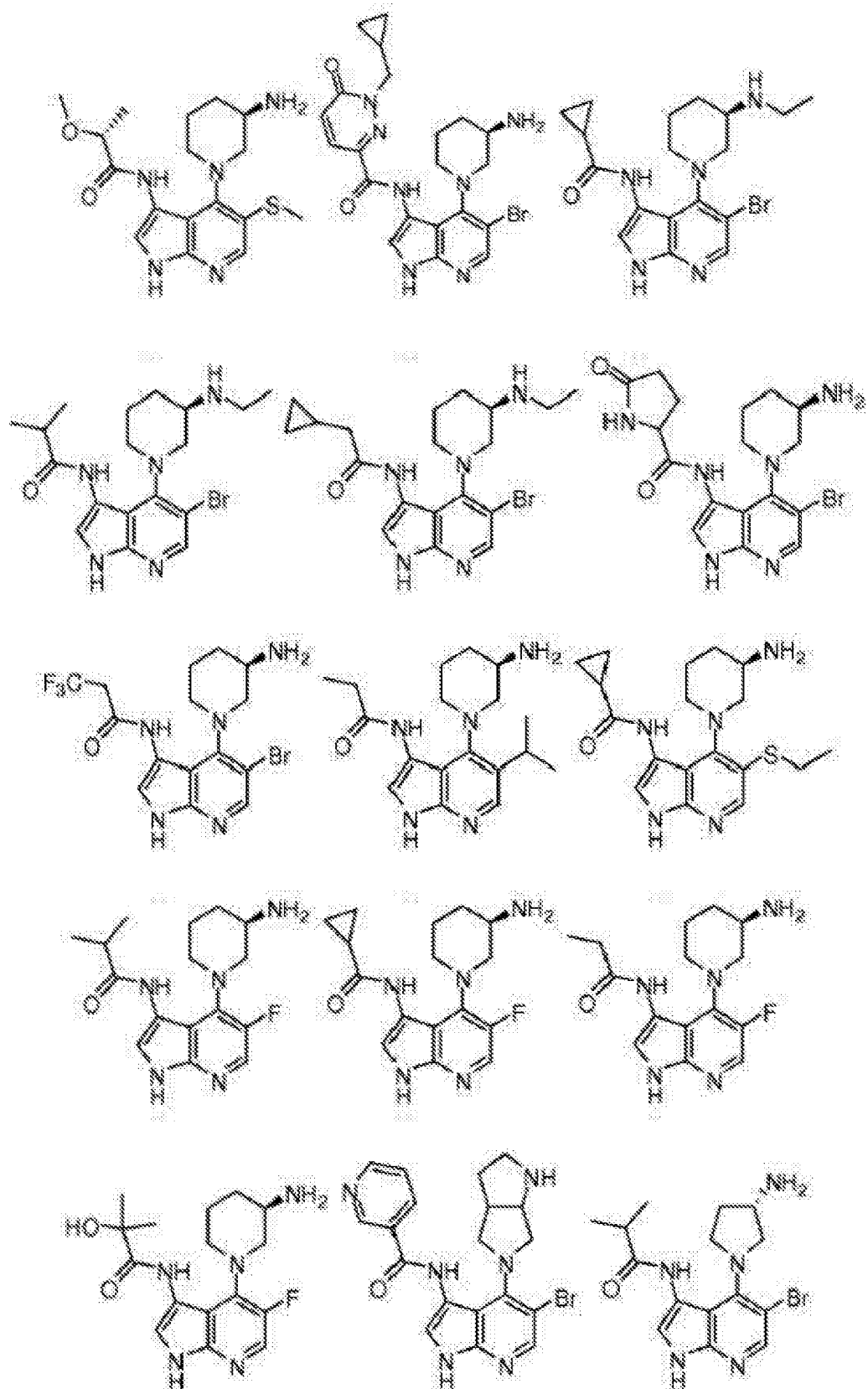


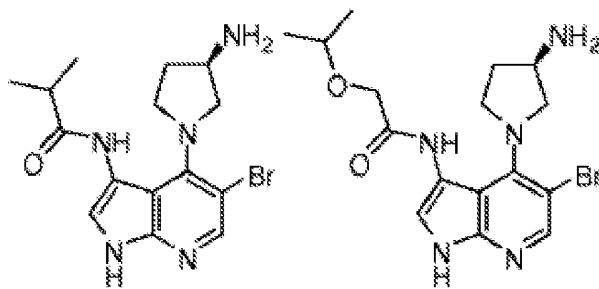






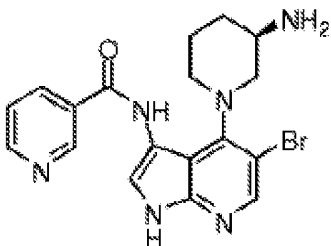






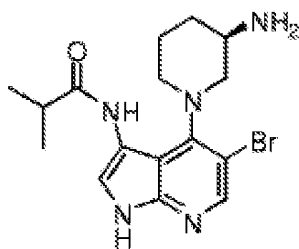
ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ser representado por:



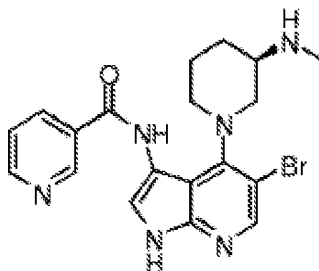
ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ser representado por:



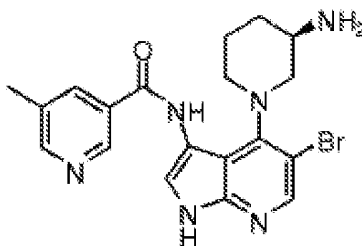
ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ser representado por:



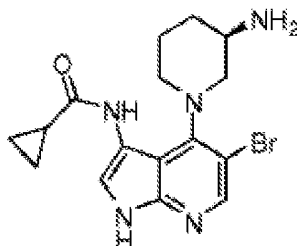
ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ser representado por:



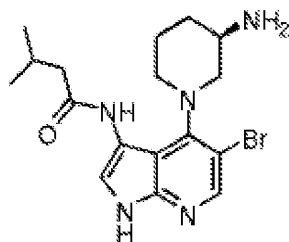
ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ser representado por:



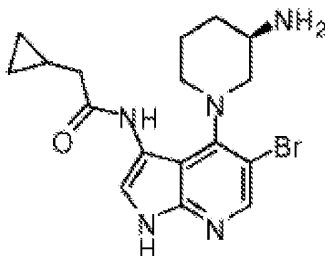
ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ser representado por:



ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de ser representado por:



ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

21. Composição farmacêutica, caracterizada pelo facto de compreender um composto ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 20 e um veículo ou excipiente, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

22. Composto ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 20, caracterizado pelo facto de se destinar a uma utilização terapêutica.

Lisboa, 20 de Outubro de 2015.