



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

(21) PI 0719221-5 A2



(22) Data de Depósito: 10/10/2007
(43) Data da Publicação: 18/03/2014
(RPI 2254)

(51) *Int.Cl.*:
C07K 5/06
A61K 38/05
A61P 35/00

(54) Título: DERIVADOS DE PIRROLIDINA COMO INIBIDORES DE IAP

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 12/10/2006 US 60/829,234

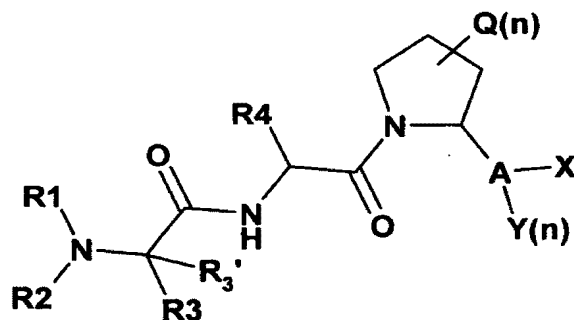
(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Christine Hiu-Tung Chen, Christopher Straub, Feng He, Huangshu Lei, Leigh Zawel, MING CHEN, Miao Dai, Mark G. Charest, Run-Ming David Wang, Zhuoliang Chen

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007080875 de 10/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/045905de 17/04/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE PIRROLIDINA COMO INIBIDORES DE IAP"**.

A presente invenção refere-se em geral a novos compostos que inibem a ligação da proteína Smac ao Inibidor de Proteínas de Apoptose (I-
5 APs). Mais especificamente, a presente invenção inclui novos compostos, novas composições, métodos de seu emprego e métodos de sua fabricação, onde tais compostos são geralmente farmacologicamente úteis como agentes em terapias cujo mecanismo de ação depende da inibição da interação de Smac/IAP, e mais particularmente úteis em terapias para o tratamento de
10 doenças proliferativas, inclusive câncer.

ANTECEDENTES

A morte celular programada desempenha um papel crítico na regulação do número de células e na eliminação células estressadas ou danificadas de tecidos normais. De fato, a rede de mecanismos de sinalização
15 apoptótica inerente na maioria dos tipos de células fornece uma barreira principal ao desenvolvimento e progressão de câncer humano. Uma vez que a maioria das terapias de radiação e quimioterapias comumente empregadas depende da ativação de séries de reações apoptóticas para matar células cancerosas, as células de tumor que são capazes de escapar da morte
20 celular programada freqüentemente tornam-se resistentes a tratamento.

As redes de sinalização de apoptose são classificadas como ou intrínsecas quando mediadas por interações de ligante-receptor de morte ou extrínsecas quando mediadas por estresse celular e permeabilidade mitocondrial. Ambas as séries de reações no final das contas convergem em
25 Caspases individuais. Uma vez ativadas, as Caspases clivam vários substratos relacionados com morte celular, causando a destruição da célula.

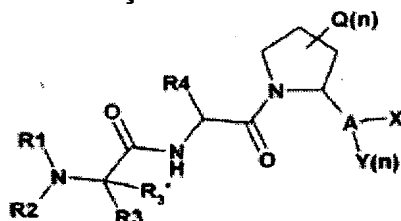
As células tumorais desenvolveram várias estratégias para evitar a apoptose. Um mecanismo molecular recentemente relatado envolve a superexpressão de membros da família de proteína de IAP (Inibidor de Apoptose). IAPs sabotam a apoptose interagindo diretamente com e neutralizando
30 Caspases. Os protótipos IAPs, XIAP e cIAP têm três domínios funcionais referidos como domínios de BIR 1, 2 & 3. O domínio de BIR3 interage dire-

tamente com Caspase 9 e inibe sua capacidade de ligar e clivar seu substrato natural, Procaspase 3.

Foi relatado que uma proteína mitocondrial pró-apoptótica, Smac (também conhecida como DIABLO), é capaz de neutralizar XIAP e/ou cIAP ligante-se a uma bolsa de ligação de peptídeo (sítio de ligação de Smac) na superfície de BIR3 desse modo impedindo a interação entre XIAP e/ou cIAP e Caspase 9. Também foi relatado que a ligação de peptídeos derivados de Smac causa a poliubiquitinação autocatalítica e subsequente degradação de CIAP1 mediada por proteossoma. A presente invenção refere-se a moléculas terapêuticas que se ligam à bolsa de ligação de Smac desse modo promovendo apoptose em células em divisão rápida. Tais moléculas terapêuticas são úteis para o tratamento de doenças proliferativas, inclusive câncer.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos compostos de fórmula I:



Fórmula I

e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, em que

R_1 é H, C_1 - C_4 alquila, C_2 - C_4 alquenila, C_2 - C_4 alquinila ou C_3 - C_{10} cicloalquila, em que R_1 pode ser não-substituído ou substituído;

R_2 é H, C_1 - C_4 alquila, C_2 - C_4 alquenila, C_2 - C_4 alquinila, C_3 - C_{10} cicloalquila, em que R_2 pode ser não-substituído ou substituído;

R_1 e R_2 podem ser considerados juntos para formar um anel ou het;

R_3 e R_3' são independentemente H, CF_3 , C_2F_5 , C_1 - C_4 alquila, C_2 - C_4 alquenila, C_2 - C_4 alquinila, CH_2 -Z ou R_2 e R_3 considerados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados a partir de het, em que anel de alquila, alquenila, alquinila ou het podem ser não-substituídos ou substituídos;

Z é H, OH, F, Cl, CH_3 , CH_2Cl , CH_2F ou CH_2OH ;

R_4 é C_{0-10} alquila, C_{0-10} alquil- C_{3-10} cicloalquila, C_{0-10} alquil- C_6 -

arila, C₀₋₁₀alquil-het, em que qualquer carbono pode ser substituído com um heteroátomo ou grupo da lista N, O, S(O)_r e qualquer átomo podem ser não-substituído ou substituído;

A é um anel de heteroarila de 6 membros ou um sistema de anel fundido de 8 - 12 membros que pode incluir um anel heterocíclico de 5 - 7 membros contendo 1, 2, ou 3 átomos de heteroanel selecionados de N, O e S, em que qualquer posição dos anéis é não-substituída ou substituída com um ou mais Q's;

r é 0, 1, ou 2;

Q e Y são independentemente H, F, Cl, Br, I, C₁-C₁₀ alquila, C₁-C₁₀ alcóxi, arila C₁-C₁₀ alcóxi, OH, O-C₁-C₁₀-alquila, (CH₂)₀₋₆-C₃-C₇ cicloalquila, arila, arila C₁-C₁₀ alquila, O-(CH₂)₀₋₆ arila, (CH₂)₁₋₆het, het, O-(CH₂)₁₋₆het, - OR₁₁, C(O)R₁₁, - C(O)N(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₁)(R₁₂), SR₁₁, S(O)R₁₁, S(O)₂R₁₁, S(O)₂-N(R₁₁)(R₁₂), ou NR₁₁-S(O)₂-(R₁₂), em que alquila, cicloalquila e arila são não-substituídas ou substituídas, Q's independente pode ser unido para formar um anel de 5 - 10 membros;

X é arila, C₃-C₁₀ cicloalquila, ou het, substituído ou não-substituído, em que substituintes em arila, C₃-C₁₀ cicloalquila e het são alquila, halo, alcóxi inferior, NR₅R₆, CN, NO₂ ou SR₅;

R₅ e R₆ são independentemente H, F, Cl, Br, I, C₁-C₁₀ alquila, C₁-C₁₀ alcóxi, arila C₁-C₁₀ alcóxi, OH, O-C₁-C₁₀-alquila, (CH₂)₀₋₆-C₃-C₇ cicloalquila, arila, arila C₁-C₁₀ alquila, O-(CH₂)₀₋₆ arila, (CH₂)₁₋₆het, het, O-(CH₂)₁₋₆het, - OR₁₁, C(O)R₁₁, - C(O)N(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₁)(R₁₂), SR₁₁, S(O)R₁₁, S(O)₂R₁₁, S(O)₂-N(R₁₁)(R₁₂), ou NR₁₁-S(O)₂-(R₁₂);

cada n é independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7;

het é um anel heterocíclico monocíclico de 5 a 7 membros contendo 1 - 4 átomos de heteroanel selecionados de N, O e S ou um sistema de anel fundido de 8 - 12 membros que inclui um anel heterocíclico de 5 - 7 membros contendo 1, 2, ou 3 átomos de heteroanel selecionados de N, O e S que het é não-substituído ou substituído;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente H, C₁-C₁₀ alquila, (CH₂)₀₋₆-C₃-C₇cicloalquila, (CH₂)₀₋₆-(CH)₀₋₁(aril)₁₋₂, C(O)-C₁-C₁₀alquila, - C(O)-(CH₂)₀₋₆-C₃-

C₇cicloalquila, - C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-arila, - C(O)-(CH₂)₀₋₆-O-fluorenila, C(O)-NH-(CH₂)₀₋₆-arila, C(O)-(CH₂)₀₋₆-arila, C(O)-(CH₂)₀₋₆-het, - C(S)-C₁-C₁₀alquila, - C(S)-(CH₂)₀₋₆-C₃-C₇cicloalquila, - C(S)-O-(CH₂)₀₋₆-arila, - C(S)-(CH₂)₀₋₆-O-fluorenila, C(S)-NH-(CH₂)₀₋₆-arila, - C(S)-(CH₂)₀₋₆-arila ou C(S)-(CH₂)₀₋₆-het,
 5 C(O)R₁₁, C(O)NR₁₁R₁₂, C(O)OR₁₁, S(O)_nR₁₁, S(O)_mNR₁₁R₁₂, m = 1 ou 2, C(S)R₁₁, C(S)NR₁₁R₁₂, C(S)OR₁₁, em que alquila, cicloalquila e arila são não-substituídas ou substituídas; ou R₁₁ e R₁₂ junto com o átomo de nitrogênio forma het;

em que os substituintes de alquila de R₁₁ e R₁₂ podem ser não-substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes selecionados de
 10 C₁-C₁₀alquila, halogênio, OH, O-C₁-C₆alquila, - S-C₁-C₆alquila, CF₃ ou NR₁₁R₁₂;

substituintes de cicloalquila substituída de R₁₁ e R₁₂ são substituídos por um ou mais substituintes selecionados de um C₂-C₁₀ alqueno; C₁-C₆alquila; halogênio; OH; O-C₁-C₆alquila; S-C₁-C₆alquila, CF₃; ou NR₁₁R₁₂
 15 e

het substituído ou arila substituída de R₁₁ e R₁₂ são substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, nitro, CN O-C(O)-C₁-C₄alquila e C(O)-O-C₁-C₄-alquila;

em que os substituintes em R₁, R₂, R₃, R₄, Q, e A e grupos X são independentemente halo, hidróxi, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcanóila inferior, alcóxi inferior, arila, alquila inferior de arila, alquila inferior de amino, amino, dialquilamino inferior, alcanóila inferior, alcóxi inferior de amino, nitro, ciano, alquila inferior de ciano, carbóxi, carbalcóxi inferior, alcanóila inferior, ariloila, arilalcanóila inferior, carbamoila, carbamoila de
 25 N-mono - ou N,N-di alquila inferior, éster de ácido carbâmico de alquila inferior, amidino, guanidina, ureido, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, sulfoamino, sulfonamida, benzosulfonamida, sulfonato, alquila inferior de sulfanila, sulfonamida de arila, sulfonato de arila substituída por halogênio, alquilsulfinila inferior, arilsulfinila; aril-alquilsulfinila inferior, alquilarilsulfinila inferior, alquila inferior de sulfonila, arilsulfonila, aril-alquilsulfonila inferior, alquilarilsulfonila inferior de alquila de arila inferior, halogênio-alquilmercapto inferior, halogê-
 30

nio-alquilsulfonila inferior, fosfono ($-P(=O)(OH)_2$), hidróxi-fosforila de alcóxi inferior ou di-alcoxifosforila inferior, $(R_9)NC(O)-NR_{10}R_{13}$, éster ou carbamatos ou $-NR_8R_{14}$ de ácido carbâmico de alquila inferior, em que R_8 e R_{14} podem ser os mesmos ou diferentes e são independentemente H ou alquila inferior, ou R_8 e R_{14} juntos com o átomo N formam um anel heterocíclico de 3 a 8 membros contendo um átomo de heteroanel de nitrogênio e podem opcionalmente conter um ou dois átomos de heteroanel adicionais selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, cujo anel heterocíclico pode ser não-substituído ou substituído com alquila inferior, halo, alquenila inferior, alquini-
 la inferior, hidróxi, alcóxi inferior, nitro, amino, alquila inferior, amino, amino de dialquila inferior, ciano, carbóxi, carbalcóxi inferior, formila, alcanóila inferior, oxo, carbamoíla, N-inferior ou N, carbamoíla de N-dialquila inferior, mercapto, ou alquiltio inferior, e

R_9 , R_{10} , e R_{13} são independentemente hidrogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída por halogênio, arila, alquila inferior de arila, arila substituída por halogênio, alquila inferior de arila substituída por halogênio.

A presente invenção também se refere a composições farmacêuticas compreendendo quantidades terapeuticamente eficazes de compostos de Fórmula I, como definido aqui acima, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e um portador farmacêutico deste. Em outra modalidade, a presente invenção é dirigida a um método de tratamento de um mamífero, especialmente ser humano, sofrendo com uma doença proliferativa, especialmente aqueles dependendo da ligação da proteína smac para o Inibidor de Proteínas de Apoptose (IAPs), tal como câncer, cujo método compreende administração ao referido mamífero com necessidade de tratamento de uma quantia eficaz antiproliferativa de um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável deste. A presente invenção também é dirigida à fabricação de compostos de Fórmula I para emprego no tratamento das referidas doenças.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA PRESENTE INVENÇÃO

Tal como empregado aqui, o termo "Arila" é definido como um

radical aromático que tem 6 a 14 átomos de carbono de anel, e nenhum heteroátomos de anel. O grupo arila pode ser monocíclico ou bicíclico fundido ou tricíclico. Ele pode ser não-substituído ou substituído por um ou mais, de preferência um ou dois, substituintes, em que os substituintes são tais como

5 descritos aqui. Tal como definido aqui, a porção de arila pode ser completamente aromática independentemente de que ele seja monocíclico ou bicíclico. Porém, se ele contém mais de um anel, tal como definido aqui, o termo arila inclui porções em que pelo menos um anel é completamente aromático enquanto o(s) outro(s) anel(is) pode(m) ser parcialmente não saturado ou

10 saturado ou completamente aromático. Preferido "arila" é fenila ou naftila. A mais preferida arila é fenila.

"Het" tal como empregado aqui, refere-se a heteroarila e compostos heterocíclicos contendo pelo menos um heteroátomo de anel S, O ou N. Mais especificamente, "Het" é um anel heterocíclico de 5 a 7 membros

15 contendo 1 - 4 heteroátomos selecionados de N, O e S, ou um sistema de anel fundido de 8 - 12 membros incluindo pelo menos um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de N, O, e S. Exemplos de het, tal como empregado aqui, incluem pirrolidila não-substituída e substituída, tetraidrofurila, tetraidrotiofurila, piperidila, piperazi-

20 la, purinila, tetraidropiranila, morfolino, 1,3-diazapanila, 1,4-diazapanila, 1,4-oxazepanila, 1,4-oxatiapanila, furila, tienila, pirrila, pirrolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, indazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolidila, pirrolidinila, tiazolila, oxazolila, piridila, pirazolila, pirazinila, pirimidinila, isoxazolila, pirazinila, quinolila, isoquinolila, piridopirazinila, pirrolopiridila, furopiridila, indolila, ben-

25 zofurila, benzotiofurila, benzoindolila, benzotienila, pirazolila, piperidila, piperazinila, indolinila, morfolinila, benzoxazolila, pirroloquinolila, pirrolo[2,3-b]piridinila, benzotriazolila, oxobenzo-oxazolila, benzo[1,3]dioxolila, benzoimidazolila, quinolinila, indanila e similares. Heteroarilas estão dentro do escopo da definição de het. Exemplos de heteroarilas são piridila, pirimidinila,

30 quinolila, tiazolila e benzotiazolila. Os mais preferidos het são piridila, pirimidinila e tiazolila. O het pode ser não-substituído ou substituído como descrito aqui. É preferido que ele seja não-substituído ou se substituído ele seja

substituído em um átomo de carbono através de halogênio, especialmente flúor ou cloro, hidróxi, C₁-C₄ alquila, tal como metila e etila, C₁-C₄ alcóxi, especialmente metóxi e etóxi, nitro, - O-C(O)-C₁-C₄alquila ou -C(O)-O-C₁-C₄alquila, SCN ou nitro ou em um átomo de nitrogênio através de C₁-C₄ alquila, especialmente metila ou etila, -O-C(O)-C₁-C₄alquila ou -C(O)-O-C₁-C₄alquila, tal como carbometóxi ou carboetóxi.

Quando dois substituintes junto com um nitrogênio comumente ligado são het, é compreendido que o anel de heterocíclico resultante é um anel contendo nitrogênio, tal como aziridina, azetidina, azol, piperidina, piperazina, morfolina, pirrol, pirazol, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazol, e similares, em que tal het pode ser não-substituído ou substituído tal como definido aqui acima.

Halogênio é flúor, cloro, bromo ou iodo, especialmente flúor e cloro.

A menos que de outra forma especificado "alquila", ou acima ou em combinação, inclui cadeia linear ou ramificada de alquila, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, n-pentila e pentila ramificada, n-hexila e hexila ramificada, e similares.

Um grupo "cicloalquila" significa C₃ a C₁₀ cicloalquila tendo 3 a 10 átomos de carbono de anel e pode ser, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, cicloeptila ou ciclooctila, ciclononila e similares. O grupo cicloalquila pode ser monocíclico ou bicíclico fundido. É preferido que ele seja monocíclico. Além disso, o grupo cicloalquila preferido é ciclopentila ou ciclo-hexila. Mais preferivelmente, cicloalquila é ciclo-hexila. O grupo cicloalquila pode ser saturado completamente ou parcialmente insaturado, embora seja preferido que ele é saturado completamente. Tal como definido aqui, ele exclui grupos de arila. Os grupos cicloalquila podem ser não-substituídos ou substituídos com qualquer dos substituintes definidos abaixo, de preferência halo, hidróxi ou C₁-C₆ alquila tal como metila.

Substituintes que facilitam transporte da molécula através de uma membrana celular são conhecidos como aqueles de versatilidade nas técnicas de química medicinais (veja, por exemplo, Gangewar S., Pauletti G.

M., Wang B., Siahaan T. J., Stella V. J., Borchardt R. T., Drug Discovery Today, vol. 2, p148-155 (1997) e Bundgaard H. e Muss J., *Pharmaceutical Research*, vol. 7, p 885 (1990)). Geralmente, tais substituintes são substituintes lipofílicos. Tais substituintes lipofílicos incluem uma C₆-C₃₀ alquila que é saturada, monoinsaturada, poliinsaturada, incluindo polieno interrompido por metileno, fenila, fenila que é substituída através de um ou dois grupos C₁-C₈ alquila, C₅-C₉ cicloalquila, C₅-C₉ cicloalquila que é substituída através de um ou dois grupos C₁-C₈ alquila, - X₁-fenila, - X₁-fenila que é substituída no anel de fenila através de um ou dois grupos C₁-C₈ alquila, X₁-C₅-C₉ cicloalquila ou X₁-C₅-C₉ cicloalquila que é substituída através de um ou dois grupos C₁-C₈ alquila; onde X₁ é C₁-C₂₄ alquila que é saturado, monoinsaturado ou poliinsaturado e cadeia linear ou saturada.

Não-substituído é entendido para significar que hidrogênio é o único substituinte.

Exceto como descrito aqui, quaisquer das arila, het, alquila, alquenila, alquinila, ou cicloalquila definidas acima, pode ser não-substituída ou independentemente substituída por até quatro, de preferência um, dois ou três substituintes, selecionados do grupo que consiste em: halo (tal como Cl ou Br); hidróxi; alquila inferior (tal como C₁-C₃ alquila); alquila inferior que pode ser substituída com qualquer dos substituintes definidos aqui; alquenila inferior; alquinila inferior; alcanóila inferior; alcóxi inferior (tal como metóxi); arila (tal como fenila ou naftila); arila substituída (tal como fenila de fluoro ou fenila de metóxi); alquila inferior de arila tal como benzila, amino, mono- ou di-alquila inferior (tal como dimetilamino); acetilamino de amino de alcanóila inferior; alcóxi inferior de amino (tal como etoxiamina); nitro; ciano; alquila inferior de ciano; carbóxi; carbalcóxi inferior (tal como carbonila de metóxi; carbonila de n-propóxi ou carbonila de iso-propóxi), ariloíla inferior, tal como benzoíla; carbamoíla; carbamoíla de N-mono - ou N,N di-alquila inferior; éster de ácido carbâmico de alquila inferior; amidino; guanidina; ureído; mercapto; sulfo; alquiltio inferior; sulfoamino; sulfonamida; benzossulfonamida; sulfonato; alquila inferior de sulfanila (tal como sulfanila de metila); sulfoamino; sulfonamida de arila; sulfonato de arila substituído ou não-substituído por

halogênio (tal como sulfonato de cloro-fenila); alquilsulfinila inferior; arilsulfinila; aril-alquilsulfinila inferior; alquilarilsulfinila inferior; alcanossulfinila inferior; arilsulfonyl; aril-alquilsulfonyl inferior; alquila de arila inferior; alquilarilsulfonyl inferior; halogênio-alquilmercapto inferior; halogênio-alquilsulfonyl inferior; tal como sulfonyl de trifluorometano; fosfono(-P(=O)(OH)₂); fosforila de hidróxi-alcóxi inferior ou di-alcóxifosforila inferior; ureia e ureia substituída da fórmula (R₉) N C(O) N(R₁₀), (R₁₃) em que R₉, R₁₀ e R₁₃ são tais como definidos aqui (tal como ureia ou ureia de 3-trifluoro-metil-fenila); éster de ácido carbâmico de alquila ou carbamatos (tal como etil-N-fenil-carbamato) ou -NR₈R₁₄, em que R₈ e R₁₄ podem ser os mesmos ou diferentes e são independentemente H; alquila inferior (por exemplo, metila, etila ou propila); ou R₈ e R₁₄ juntos com o átomo N forma um anel heterocíclico de 3 a 8 membros contendo um átomo de heteroanel de nitrogênio e opcionalmente um ou dois átomos de heteroanel adicionais selecionados do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre (por exemplo, piperazinila, pirazinila, alquila inferior -piperazinila, piridila, indolila, tiofenila, tiazolila, benzotiofenila, pirrolidinila, piperidino ou imidazolinila) onde o anel heterocíclico pode ser substituído com qualquer dos substituintes definidos aqui acima.

De preferência os grupos alquila, cicloalquila e arila mencionados acima são independentemente não-substituídos ou são substituídos por alquila inferior, arila, alquila inferior de arila, carbóxi, carbalcóxi inferior e especialmente halogênio, -OH, -SH, -OCH₃, -SCH₃, -CN, -SCN ou nitro.

Tal como definido aqui o termo "alquila inferior", quando empregado sozinho ou em combinação refere-se a alquila que contém 1 a 6 átomos de carbono. O grupo alquila pode ser de cadeia linear ou ramificada, e é tal como definido aqui acima.

A expressão "alquenila inferior" refere-se a um grupo alquenila que contém 2 a 6 átomos de carbono. Um grupo alquenila é um grupo hidrocarbila que contém pelo menos ligação dupla de um carbono-carbono. Como definido aqui, ele pode ser não-substituído ou substituído com os substituintes descritos aqui. As ligações duplas de carbono-carbono podem estar entre qualquer um dos dois átomos de carbono do grupo alquenila. É preferido

que ele contenha 1 ou 2 ligações duplas de carbono-carbono e mais preferivelmente uma ligação dupla de carbono-carbono. O grupo alquênica pode ser de cadeia linear ou ramificada. Exemplos incluem etenila, 1-propenila, 2-propenila, 1-butenila, 2-butenila, 2-metil-1-propenila, 1, 3-butadienila, e similares. O grupo alquênica preferido é etenila.

A expressão "alquênica inferior", tal como empregado aqui, refere-se a um grupo alquênica que contém 2 a 6 átomos de carbono. Um grupo alquênica é um grupo hidrocarbônico que contém pelo menos uma ligação tripla de carbono-carbono. A ligação tripla de carbono-carbono pode estar entre qualquer um dos dois átomos de carbono do grupo alquênica. É preferido que o grupo alquênica contenha 1 ou 2 ligações triplas de carbono-carbono e mais preferivelmente uma ligação tripla de carbono-carbono. O grupo alquênica pode ser de cadeia linear ou ramificada. Exemplos incluem etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila e similares. O grupo alquênica preferido é etinila.

Tal como empregado aqui, a expressão "alquila de arila" refere-se a um grupo arila conectado à cadeia principal por um grupo alquênico ponte. Exemplos incluem benzila, fenetila, naftilmetila, e similares. A alquila de arila preferida é benzila. Similarmente, grupo alquila de ciano refere-se a um grupo ciano conectado à cadeia principal por um grupo alquênico ponte.

A expressão "arila de alquila" por outro lado, refere-se a um grupo alquila ligado à cadeia principal por um grupo fenileno. Exemplos incluem metilfenila, etilfenila, e similares.

Tal como empregado aqui, a expressão alcanoíla inferior refere-se a uma cadeia de alquila inferior em que um dos átomos de carbono é substituído por um grupo C=O. O grupo C=O pode estar presente em um dos finais do substituintes ou no meio da porção. Exemplos incluem formila, acetila, 2-propanoíla, 1-propanoíla e similares.

O termo "alcóxi" refere-se a um grupo alquila tal como definido aqui, conectado à cadeia principal por um átomo de oxigênio. Exemplos incluem metóxi, etóxi, e similares.

A expressão "tioalquila inferior" refere-se a um grupo alquila, tal

como definido aqui, conectado à cadeia principal por um átomo de enxofre. Exemplos incluem tiometila (ou metila de mercapto), tioetila (etila de mercapto) e similares.

5 A expressão "carbaldóxi inferior" ou sinônimo a este refere-se a um grupo alcóxicarbonila onde a ligação à cadeia principal é através do grupo arila ($C(O)$). Exemplos incluem carbonila de metóxi, carbonila de etóxi, e similares.

Será entendido que a terminologia $C(O)$ refere-se a um grupo $C=O$, se é cetona, aldeído ou ácido ou derivado de ácido. Similarmente, 10 $S(O)$ refere-se a um grupo $S=O$.

Tal como empregado aqui, o termo que $S(O)_r$ refere-se ao número de átomos de oxigênio ligado ao átomo de enxofre. Quando $r = 2$, então $S(O)_r = SO_2$; quando r for 1, então $S(O)_r$ é SO ; e quando $r = 0$, então $S(O)_r$ é S .

15 O termo " C_0 ", tal como empregado aqui, como parte de uma definição de alquila, como por exemplo, C_{0-10} , refere-se a zero átomo de carbono. Por conseguinte, "alquila de C_0-C_{10} arila" significa que o grupo arila é ligado diretamente à cadeia principal (C_0) ou que há um grupo C_1-C_{10} alquilenoligante a cadeia principal a um grupo arila.

20 O termo " $(CH_2)_{0-6}$ " como parte da definição de um grupo maior, por exemplo, $(CH_2)_{0-6}$ de C_3-C_7 cicloalquila, refere-se a um grupo $(CH_2)_0$ que não está presente, ou um grupo que contém 1 a 6 átomos de carbono $(CH_2)_{1-6}$.

O termo $(CH_2)_{0-6}-(CH)_{0-1}$, (arila) $_{1-2}$, na definição de R_{11} e R_{12} , pretende-se que signifique um dentre os seguintes $(CH_2)_{1-6}$ -arila, arila, 25 $-CH(arila)_2$ ou $(CH_2)_{1-6} (CH) (arila)_2$.

Tal como empregado aqui, a variável n refere-se ao número de substituintes no anel de pirrolidinila (tetraidropirrolila). O termo " n " é definido como 0-7 e determina o número de substituintes de Q no anel de pirrolidinila (tetraidro-pirrolila). Q pode apenas estar presente nas posições 2, 3, 4, ou 5 30 do anel de pirrolidinila, isto é, nos átomos de carbono do anel de pirrolidinila. Com exceção do carbono número 2 que pode permitir uma substituição, ca-

da um dos outros átomos de carbono é saturado e cada um deles pode ter dois substituintes neste. Quando n for 7, então cada um dos átomos de carbono é ligado com Q como definido aqui. Cada Q pode ser o mesmo ou diferente. Porém, quando n for 6, então um dos sete possíveis substituintes é H, e os outros cinco são Q, que podem ser iguais ou diferentes. Além disso, quando n for 5, então dois dos possíveis substituintes são H, e os outros cinco são independentemente Q, como definido aqui. Quando n for 4, então três dos sete possíveis substituintes são H, e os restantes são independentemente Q como definido aqui. Onde n for 3, então quatro dos sete possíveis substituintes são H, e os outros três são Q como definido aqui. Quando n for 2, então dois dos sete possíveis substituintes são Q, e os restantes são H. Quando n for 1, então apenas um dos sete possíveis substituintes é Q, e os restantes são H. Finalmente, quando n for 0, todos os sete dentre os substituintes são H.

Deve ser entendido que cada um dos substituintes de Q pode ser o mesmo ou eles podem ser diferentes.

Qualquer átomo de carbono assimétrico pode estar presente na configuração (R)-, (S)- ou (R,S)-, de preferência na configuração (R)- ou (S)-. Os substituintes em um anel nos átomos com ligações saturadas ou substituintes nas ligações duplas de carbono-carbono podem, se possível, estar presentes na formas cis -(= Z-) ou trans (= E-). Os compostos podem desse modo estar presentes como misturas de isômeros ou de preferência como isômeros puros, de preferência como diastereômeros enantiomericamente puros ou enantiômeros puros.

Modalidades Preferidas

O grupo R_1 preferido é H e C_1-C_4 alquila especialmente metila. R_1 pode ser não-substituído ou substituído e é mais preferivelmente não-substituído. Os valores mais preferidos de R_1 é H, metila e etila, e especialmente metila ou etila e mais especialmente metila.

R_2 é de preferência H ou C_1-C_4 alquila, especialmente metila. R_2 pode ser não-substituído ou substituído. É mais preferivelmente não-substituído. É preferido que R_2 seja hidrogênio.

R_3 e R_3' são, independentemente, de preferência H ou C_1-C_4 alquila especialmente hidrogênio, metila, ou etila e mais especialmente metila ou etila, e mais especialmente metila, que pode ser não-substituída ou substituída. R_3 pode ser não-substituído ou substituído como definido aqui. É preferido que seja metila de não-substituída ou H. Em uma modalidade mais preferida um dentre R_3 e R_3' é H e o outro é metila.

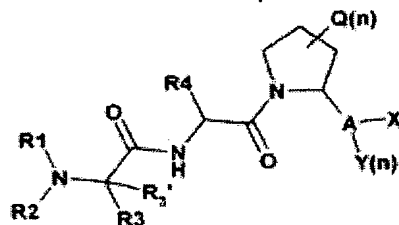
R_4 é de preferência C_5-C_7 cicloalquila, especialmente ciclo-hexila, ou C_1-C_4 alquila, especialmente isopropila. R_4 pode ser substituído ou não-substituídos.

Q é de preferência H.

A é uma heteroarila de 6 membros ou um sistema de anel fundido de 8 a 12 membros que pode incluir um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 1, 2, ou 3 átomos de heteroanel selecionados de N, O e S. A pode ser não-substituído ou substituído em qualquer posição com um ou mais Q's. De preferência A é piridila, pirimidinila, indolila, benzotiazolila, ou quinolinila. A pode ser não-substituído ou substituído. É preferido que A seja não-substituído ou substituído com alquila inferior tal como metila, ou halo.

X é arila, C_3-C_{10} cicloalquila, ou het. De preferência X é quinolinila, isoquinolila, benzotiazolila, piridinila, indolila, benzoimidazolila, naftila, benzo[1,3]dioxolila, benzofurmaíla, naftiridina, pirrolo[2,3b]piridinila, indanzolila, benzotriazolila, indazolila, 2-oxobenzo-oxazolila, ou fenila. X pode ser não-substituído ou substituído em qualquer posição com um ou mais Y. De preferência Y é halo especialmente F ou Cl, alquila inferior, especialmente metila, etila, t- butila ou isopropila, a referida alquila inferior pode ser substituída tal como trifluorometila, alcóxi inferior tal como metóxi, amino de alquila inferior tal como amino de dimetila.

Outra modalidade do composto de Fórmula I em que:



Fórmula I

ou sais farmaceuticamente aceitáveis deste, em que

R_1 é H, C_1 - C_4 alquila, o qual R_1 pode ser não-substituído ou substituído;

R_2 é H, C_1 - C_4 alquila, o qual R_2 pode ser não-substituído ou substituído;

5 R_3 e R_3' são independentemente H, ou C_1 - C_4 alquila;

R_4 é C_5 - C_7 cicloalquila, especialmente ciclo-hexila, ou C_1 - C_4 alquila, especialmente isopropila;

10 A é um anel de heteroarila de 6 membros ou um sistema de anel fundido de 8 a 12 membros que pode incluir um anel heterocíclico de 5 a 7 membros contendo 1, 2, ou 3 átomos de heteroanel selecionados de N, O e S em que qualquer posição dos anéis é não-substituídos ou substituídos com um ou mais Q's;

Q e Y são independentemente H, F, Cl, Br, I, C_1 - C_{10} alquila, C_1 - C_{10} alcóxi;

15 X é arila, C_3 - C_{10} cicloalquila, ou het, que podem ser substituídos ou não-substituídos.

Uma modalidade preferida é o composto de Fórmula I, ou sais farmaceuticamente aceitáveis deste, em que

20 R_1 é H, ou metila;

R_2 é H, ou metila;

um dentre R_3 e R_3' um é H e o outro é metila;

R_4 é ciclo-hexila, ou isopropila;

25 A é piridila, pirimidinila, indolila, benzotiazolila, ou quinolinila que podem ser não-substituídas ou substituídas com alquila inferior tal como metila, ou halo;

Q e Y são independentemente H, F ou Cl, alquila inferior, especialmente metila, etila, t- butila ou isopropila, a referida alquila inferior pode ser substituída tal como trifluorometila, alcóxi inferior tal como metóxi, amino de alquila inferior tal como amino de dimetila; e

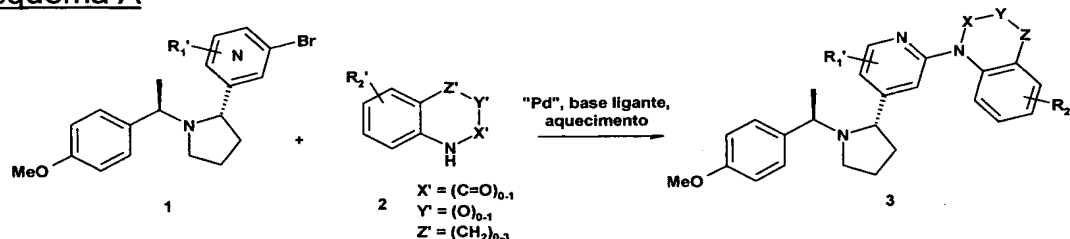
30 X é quinolinila, isoquinolila, benzotiazolila, piridinila, indolila, benzoimidazolila, naftila, benzo[1,3]dioxolila, benzofurâila, naftiridina, pirrolo[2,3b]piridinila, indanzolila, benzotriazolila, indazolila, 2-oxobenzo-oxazolila,

ou fenila que podem ser substituídas ou não-substituídas.

Procedimento Geral

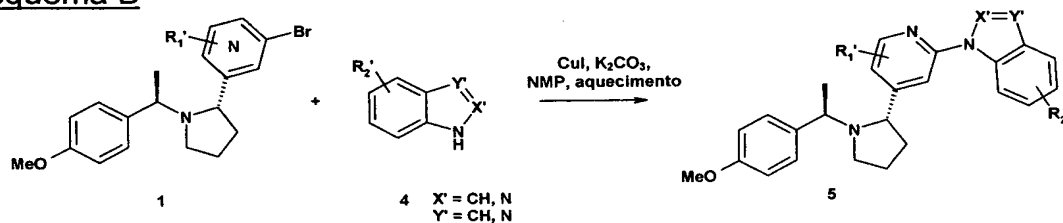
Os compostos ativos desta invenção podem ser preparados tais como descritos nos seguintes esquemas de reação. A menos que de outra
5 forma indicado, R_1 , R_2 nos esquemas e discussão de reação que seguem, são tais como definidos acima.

Esquema A



O Esquema A ilustra um método para preparação de compostos da fórmula 3 por meio de reação de um composto da fórmula 1 (Pedido de Patente Int. WO2005097791A1), em que R_1 é ou flúor ou metila, nitrogênio
10 poderia estar em qualquer posição do anel, com um composto excessivo de fórmula 2. A reação é executada na presença de um catalisador de paládio tal como $Pd_2(dba)_3$, um ligante tal como 2-(dicio-hexilfosfinono)-bifenila e uma base tal como *tert*-butóxido de potássio em tolueno a uma faixa de
15 temperatura de 70°C a 100°C, mas de preferência ao redor 80°C. A reação é executada tipicamente durante um período de 3 horas até 15 horas mas de preferência entre 3 e 5 hora

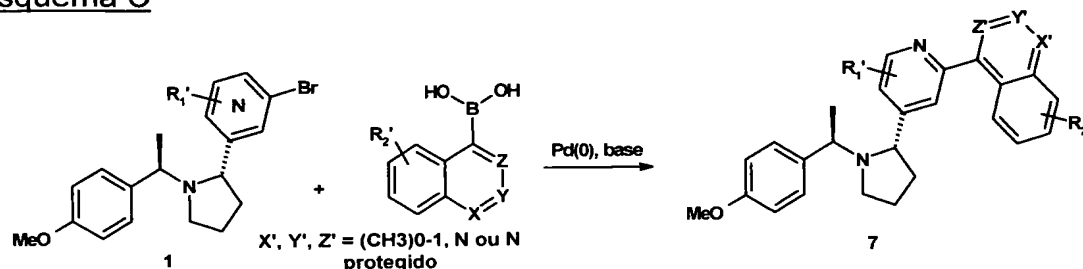
Esquema B



O Esquema B ilustra um método para preparação de compostos da fórmula 5 por meio de reação de um composto da fórmula 1 (Pedido de Patente Int. WO2005097791A1), em que R_1 é ou flúor ou metila, nitrogênio
20 poderia estar em qualquer posição do anel, com um composto de fórmula 4. A reação tipicamente executada na presença de uma base tal como carbo-

nato de potássio ou carbonato de céσιο. Cul foi empregado como catalisador na reação. O solvente empregado pode ser **NMP**. A temperatura da reação pode variar de 180°C a 220 °C durante um período de 25 minutos a 60 minutos em um aquecedor de reação de microondas, de preferência em torno de 30 minutos.

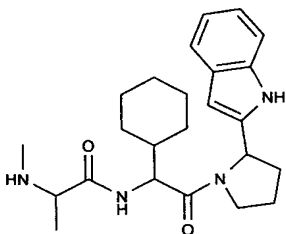
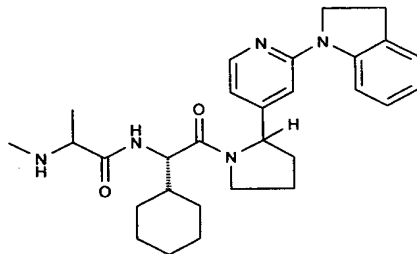
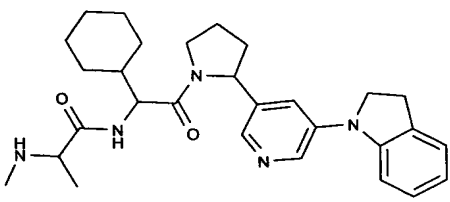
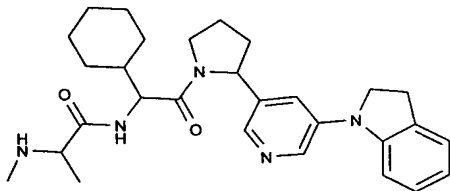
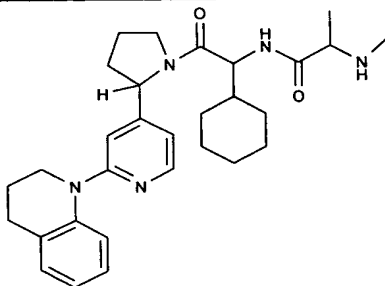
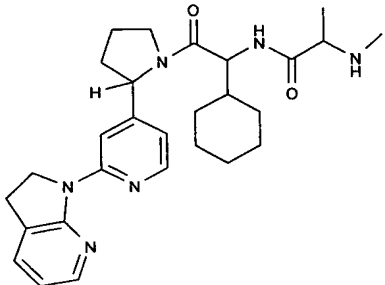
Esquema C

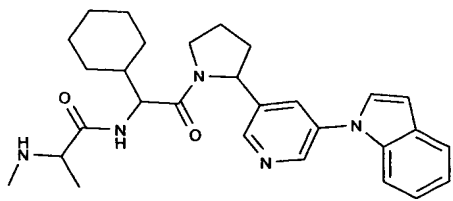
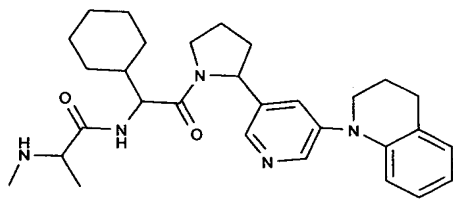
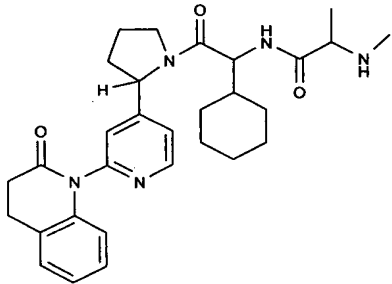
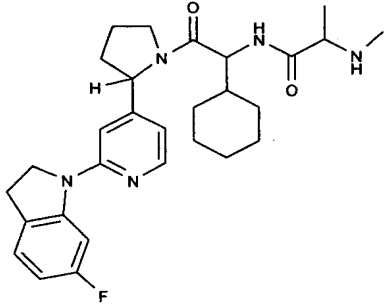
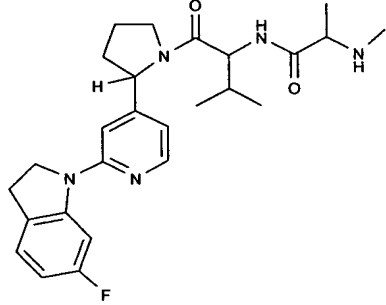


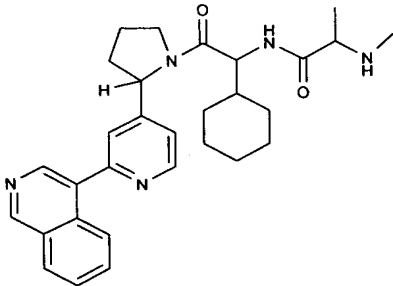
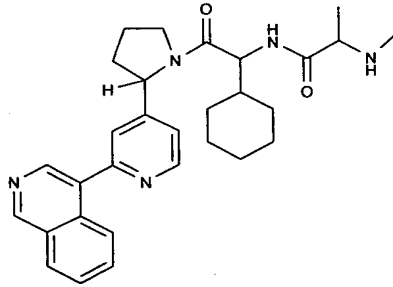
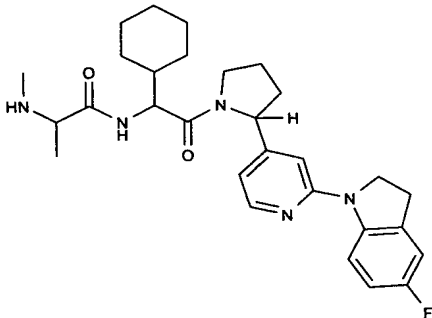
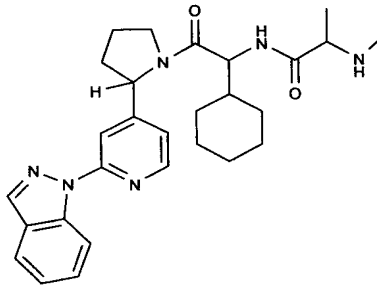
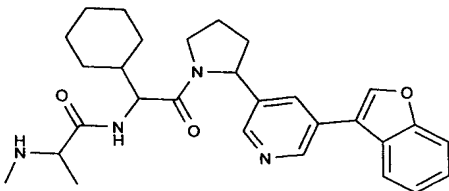
O Esquema C ilustra um método de acoplamento de Suzuki para preparação de compostos da fórmula 7 por meio de reação de um composto da fórmula 1 (Pedido de Patente Int. WO2005097791A1), em que R¹ é ou flúor ou metila, nitrogênio poderia estar em qualquer posição do anel, com um composto de fórmula 6. A reação executada tipicamente na presença de Pd(0) tal como Pd(Ph)₄ e base tal como carbonato de sódio, e em uma mistura de solvente de tolueno, etanol e água. A temperatura da reação tipicamente é 80°C. Alternativamente, os compostos de fórmula 1 podem ser transformado a ácido borônico/ éster e acoplar para brometos heterocíclico similar à fórmula 6.

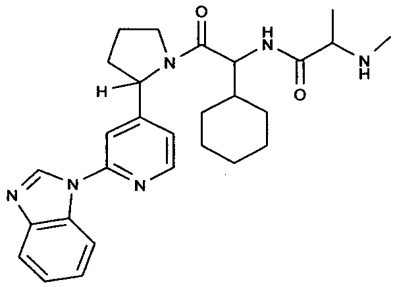
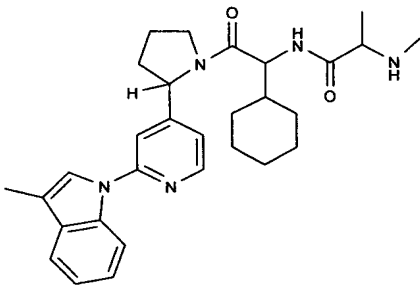
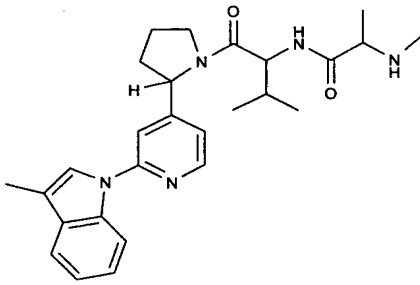
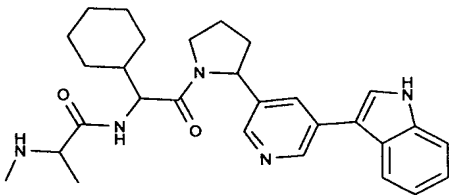
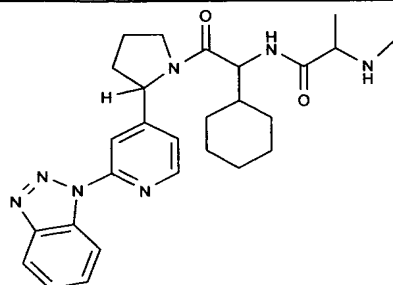
Tabela I

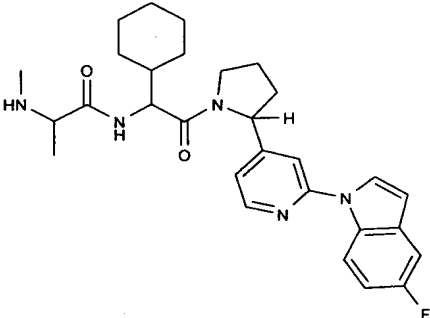
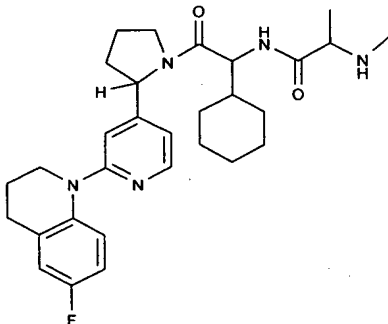
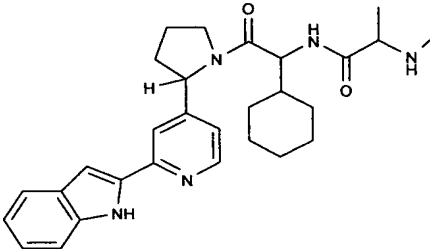
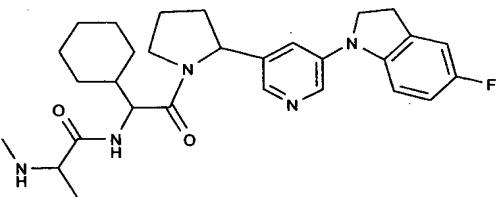
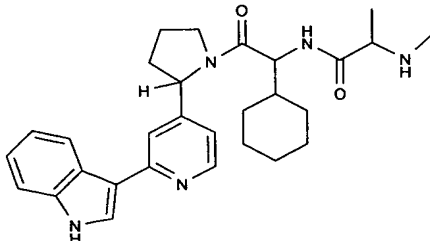
	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	1	N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(1H-indol-3-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	411,56
	2	N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(1H-indol-3-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	411,56

	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	3	N-(1-Ciclo-hexil-2-[2-(1 <i>H</i> -indol-2-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	411,56
	4	<i>N</i> -(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	490,67
	5	<i>N</i> -(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	490,67
	6	<i>N</i> -(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	490,67
	7	<i>N</i> -(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(3,4-diidro-2 <i>H</i> -quinolin-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	504,69
	8	<i>N</i> -(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(2,3-diidro-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	491,65

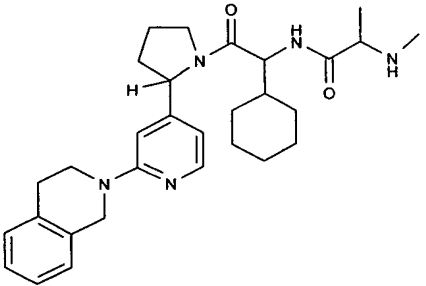
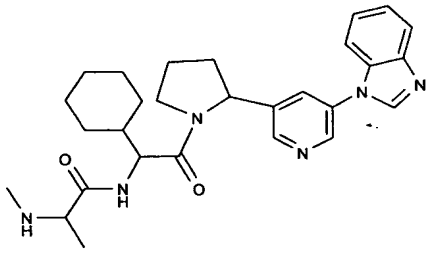
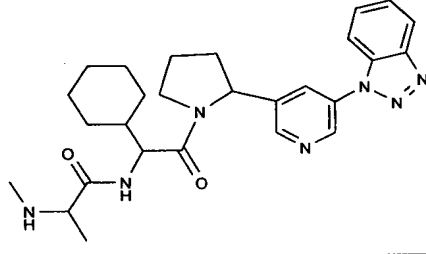
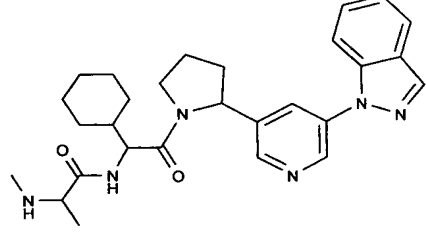
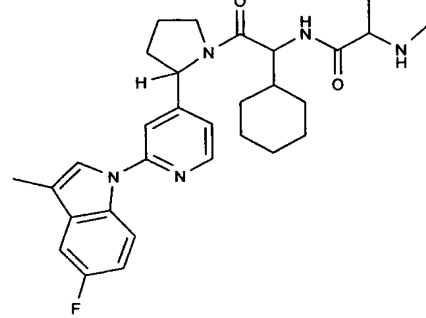
	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	9	N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(5-indol-1-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	488,65
	10	N-(1-Ciclo-hexil-2-[2-[5-(3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	504,69
	11	N-(1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-[2-(2-oxo-3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il]-etil)-2-metilamino-propionamida	518,68
	12	N-(1-Ciclo-hexil-2-[2-[2-(6-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	508,66
	13	N-(1-{2-[2-(6-Fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida	468,59

	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	14	N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida	500,66
	15	N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida	500,66
	16	N-(1-Ciclo-hexil-2-[2-(2-(5-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	508,66
	17	N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(2-indazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida	489,64
	18	N-{2-[2-(5-Benzofuran-3-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida	489,64

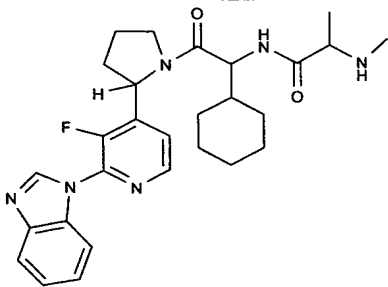
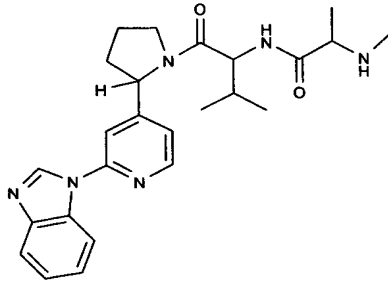
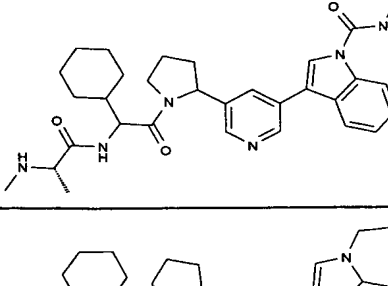
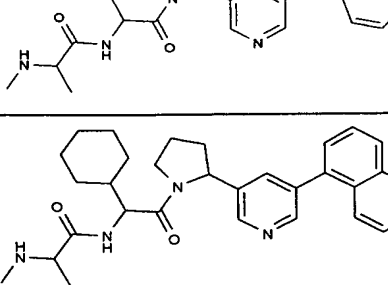
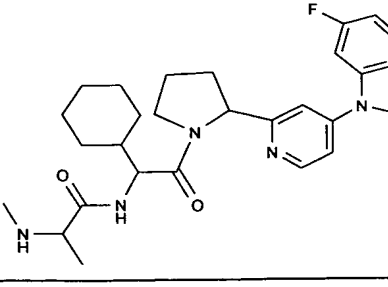
	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	19	N-{2-[2-(2-Benzoimidazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	489,64
	20	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(3-metil-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	502,68
	21	2-Metilamino-N-(2-metil-1-{2-[2-(3-metil-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-propil)-propionamida	462,61
	22	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(1H-indol-3-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	488,65
	23	N-{2-[2-(2-Benzotriazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	490,63

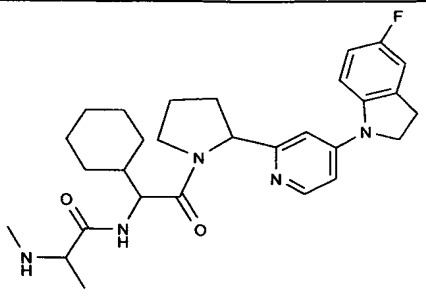
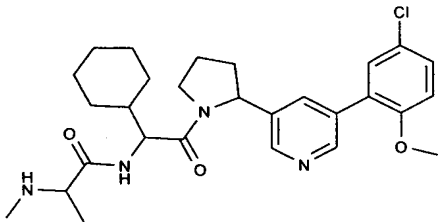
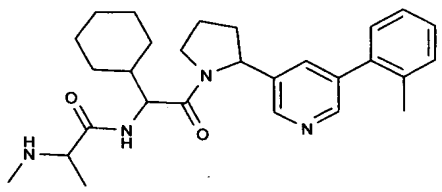
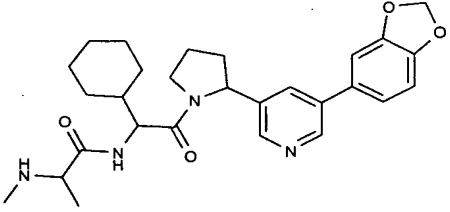
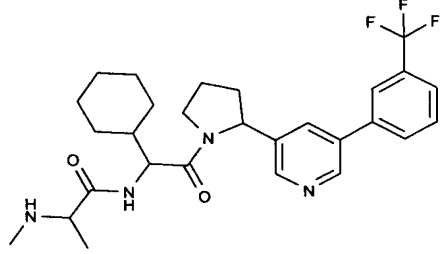
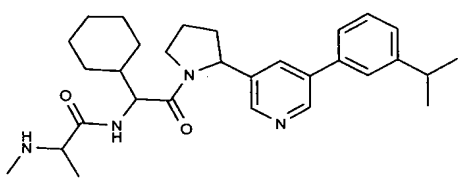
	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	24	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(5-fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	506,64
	25	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(6-fluoro-3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	522,68
	26	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(1H-indol-2-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	488,65
	27	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(5-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	508,66
	28	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(1H-indol-3-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	488,65

	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	29	N-(1-{2-[2-(6-Fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida	466,58
	30	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(6-fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	506,64
	31	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(6-fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	506,64
	32	N-(1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-{2-[5-(2-oxo-benzooxazol-3-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-etil)-2-metilamino-propionamida	506,62
	33	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(1,3-diidro-isoindol-2-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	490,67

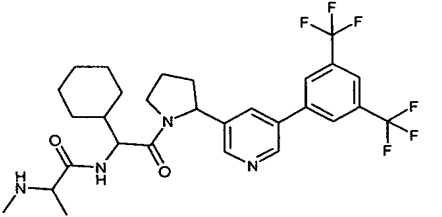
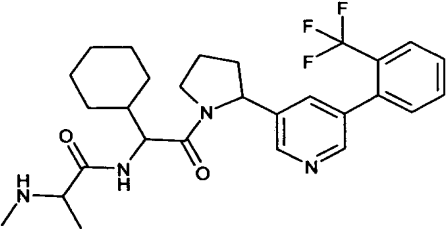
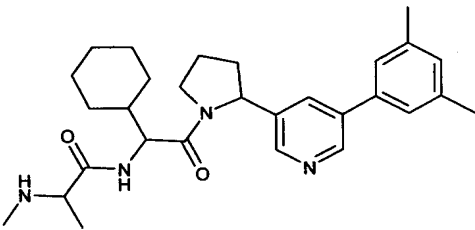
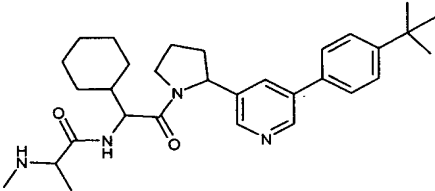
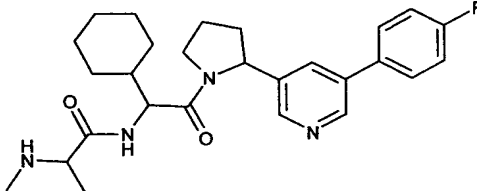
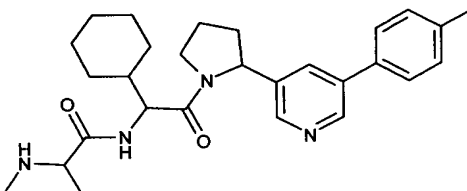
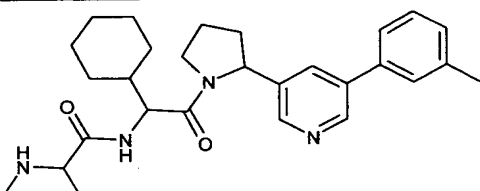
	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	34	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	504,69
	35	N-{2-[2-(5-Benzoimidazol-1-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	489,64
	36	N-{2-[2-(5-Benzotriazol-1-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	490,63
	37	N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(5-indazol-1-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	489,64
	38	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	520,67

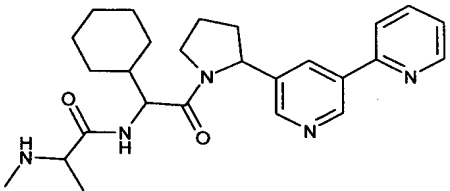
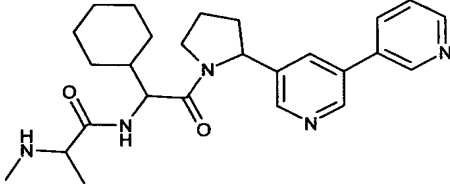
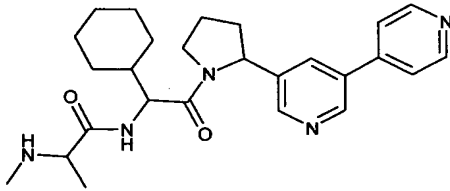
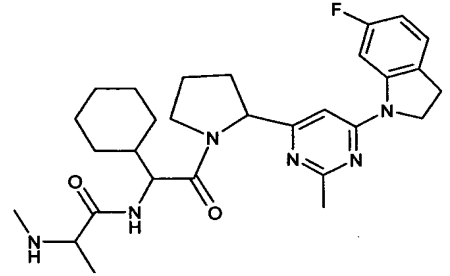
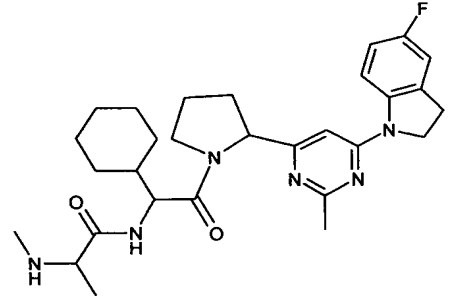
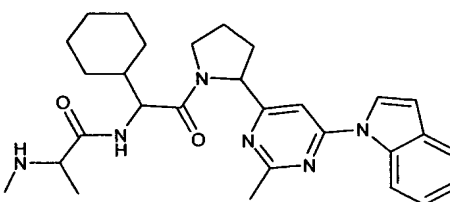
	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	39	N-(1-{2-[2-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida	480,6
	40	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-etil)-2-metilamino-propionamida	490,71
	41	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(3-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	502,68
	42	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	520,67
	43	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(5-fluoro-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	506,64
	44	N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(5-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida	489,64

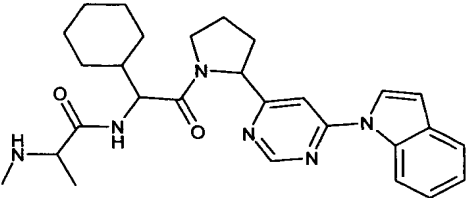
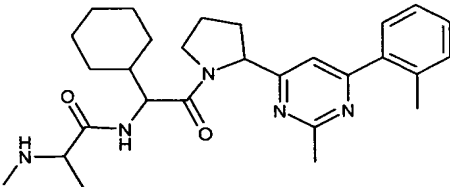
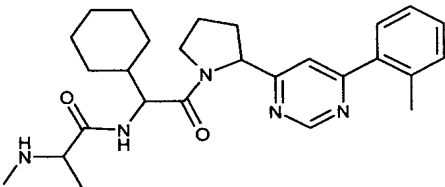
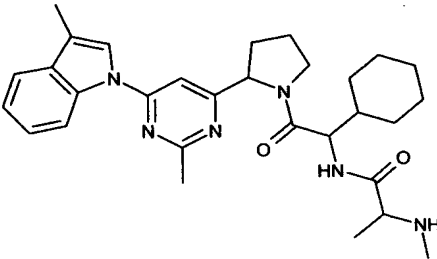
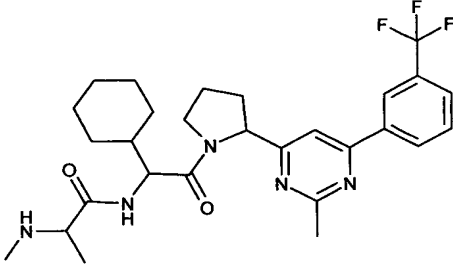
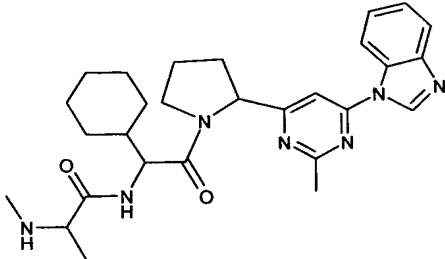
	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	45	N-{2-[2-(2-Benzoimidazol-1-yl-3-fluoro-piridin-4-yl)-pirrolidin-1-yl]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	507,63
	46	N-{1-[2-(2-Benzoimidazol-1-yl-piridin-4-yl)-pirrolidina-1-carbonil]-2-metil-propil}-2-metilamino-propionamida	449,57
	47	3-(5-{1-[2-Ciclo-hexil-2-(2-metilamino-propionilamino)-acetil]-pirrolidin-2-yl}-piridin-3-yl)-indol-1-carboxílico dimetilamida ácido	559,73
	48	N-(1-Ciclo-hexil-2-[2-[5-(1-etila-1H-indol-3-yl)-piridin-3-yl]-pirrolidin-1-yl]-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	516,7
	49	N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(5-naftalen-1-yl-piridin-3-yl)-pirrolidin-1-yl]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	499,67
	50	N-(1-Ciclo-hexil-2-[2-[4-(6-fluoro-2,3-diidro-indol-1-yl)-piridin-2-yl]-pirrolidin-1-yl]-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	508,66

	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	51	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[4-(5-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	508,66
	52	N-(2-{2-[5-(5-Cloro-2-metóxi-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	514,09
	53	N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(5-o-tolil-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida	463,64
	54	N-{2-[2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	493,62
	55	N-(1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-{2-[5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-etil)-2-metilamino-propionamida	517,61
	56	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(3-isopropil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	491,69

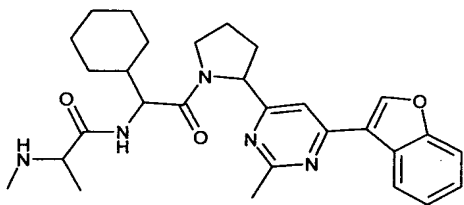
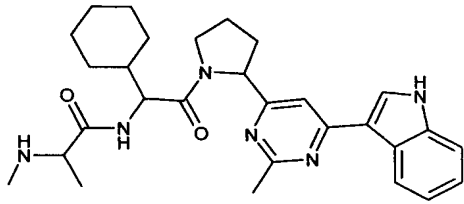
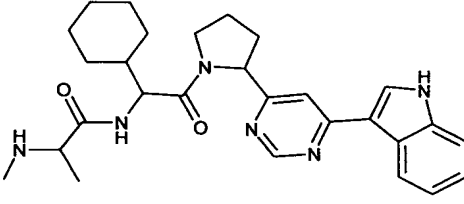
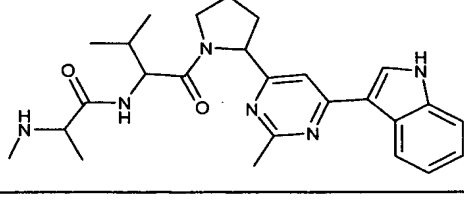
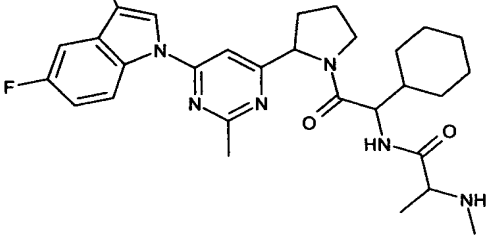
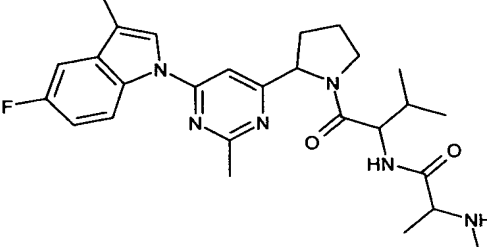
	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	57	N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(5-naftalen-2-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida	499,67
	58	N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(7-fenil-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-etil]-2-metilamino-propionamida	509,3
	59	N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(1-fenil-isoquinolin-7-il)-pirrolidin-1-il]-etil]-2-metilamino-propionamida	499,67
	60	N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(7-fenil-6,7-diidro-5H-[2]pirindin-4-il)-pirrolidin-1-il]-etil]-2-metilamino-propionamida	489,68
	61	N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(5-fenil-5,6,7,8-tetraidro-quinolin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etil]-2-metilamino-propionamida	503,71
	62	N-(1-Ciclo-hexil-2-[2-[7-(4-fluoro-fenil)-benzotiazol-2-il]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	523,69
	63	N-(2-[2-[2-Cloro-5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	551,24

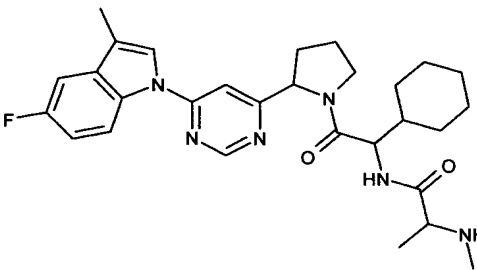
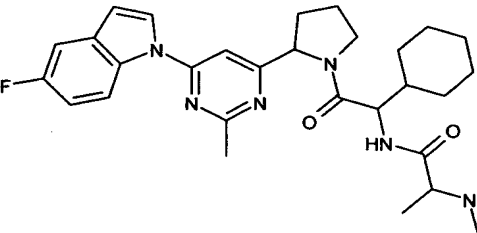
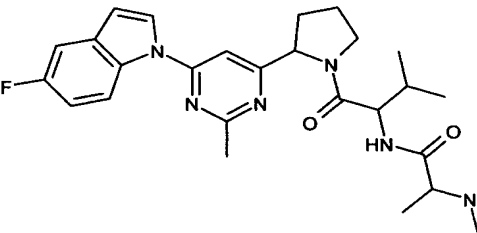
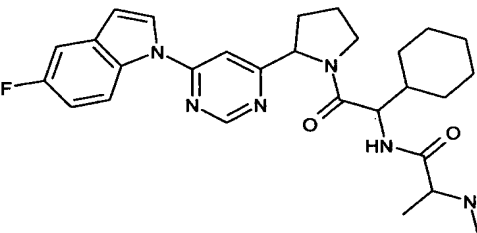
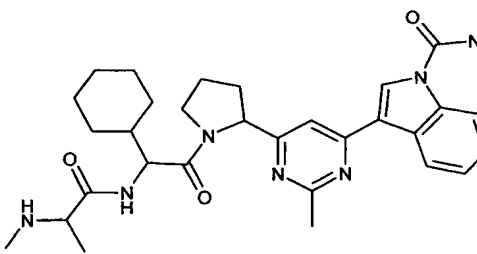
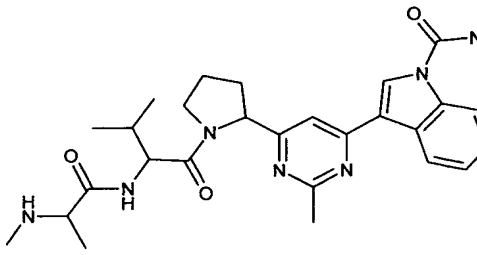
	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	64	N-(2-{2-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	585,27
	65	N-(1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-{2-[5-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-etil)-2-metilamino-propionamida	517,28
	66	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(3,5-dimetil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	477,32
	67	N-(2-{2-[5-(4-terc-Butil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	505,35
	68	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	467,28
	69	N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(5-p-tolil-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida	463,31
	70	N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(5-m-tolil-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida	463,31

	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	71	N-[2-(2-[2,3] Bipiridinil-5'-il-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida	450,29
	72	N-[2-(2-[3,3]Bipiridinil-5-il-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida	450,29
	73	N-[2-(2-[3,4]Bipiridinil-5-il-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida	450,29
	74	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(6-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	523,32
	75	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(5-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	523,32
	76	N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(6-indol-1-il-2-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	503,21

	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	77	N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(6-indol-1-il-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	489,3
	78	N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(2-metil-6-o-tolil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	478,32
	79	N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(6-o-tolil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida	464,3
	80	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-metil-6-(3-metil-indol-1-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	517,33
	81	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-metil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	532,29
	82	N-{2-[2-(6-Benzoimidazol-1-il-2-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	504,31

	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	83	N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(2-metil-6-naftalen-1-il-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	514,32
	84	N-{2-[2-(6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	508,29
	85	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(3-isopropil-fenil)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	506,35
	86	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(2,3-diidro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	505,33
	87	N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(2-metil-6-naftalen-2-il-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	504,32
	88	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(5-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	509,3
	89	N-(1-{2-[6-(5-Fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida	483,29

	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	90	N-{2-[2-(6-Benzofuran-3-il-2-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	504,3
	91	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(1H-indol-3-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	503,31
	92	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(1H-indol-3-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	489,3
	93	N-(1-{2-[6-(1H-Indol-3-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida	463,28
	94	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	535,32
	95	N-(1-{2-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida	495,29

	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	96	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	521,3
	97	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(5-fluoro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	521,3
	98	N-(1-{2-[6-(5-Fluoro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida	481,27
	99	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(5-fluoro-indol-1-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	507,29
	100	dimetilamida de ácido de 3-(6-{1-[2-ciclo-hexil-2-(2-metilamino-propionilamino)-acetil]-pirrolidin-2-il}-2-metil-pirimidin-4-il)-indol-1-carboxílico	574,35
	101	Dimetilamida de ácido 3-(2-metil-6-{1-[3-metil-2-(2-metilamino-propionilamino)-butiril]-pirrolidin-2-il}-pirimidin-4-il)-indol-1-carboxílico	534,32

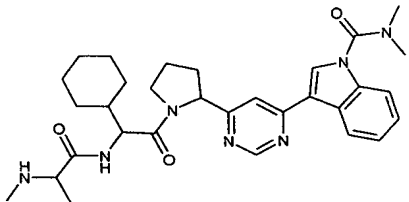
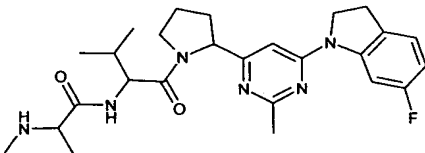
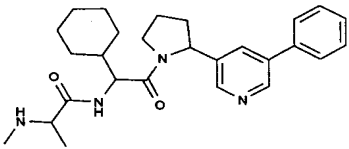
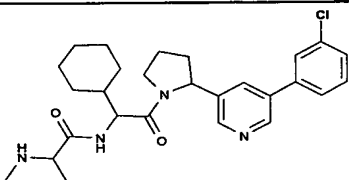
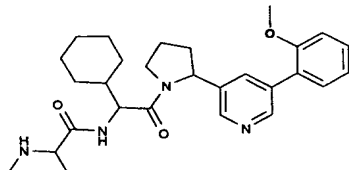
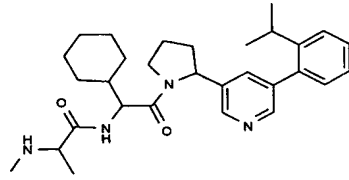
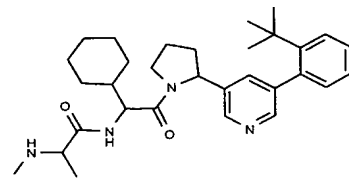
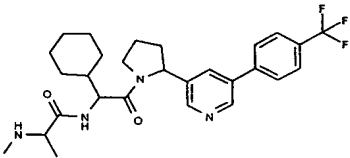
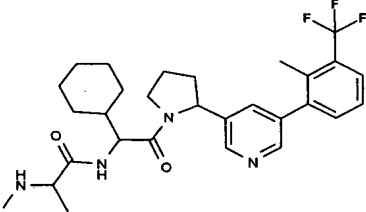
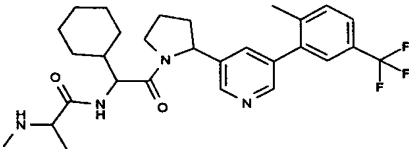
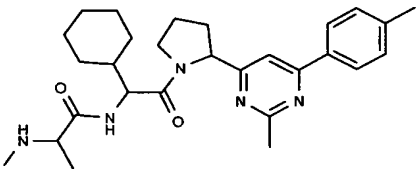
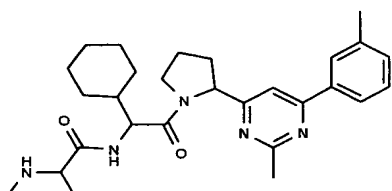
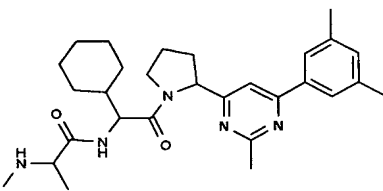
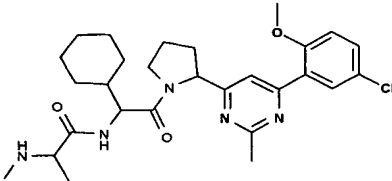
	Exem- plo	Nome	MS ESI (M+H) ⁺
	102	Dimetilamida ácido 3-(6-{1-[2-ciclo-hexil-2-(2-metilamino-propionilamino)-acetil]-pirrolidin-2-il}-pirimidin-4-il)-indol-1-carboxílico	560,33
	103	N-(1-{2-[6-(6-Fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida	483,29

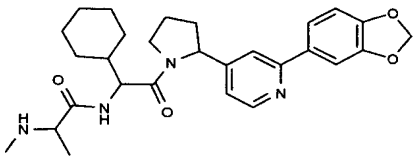
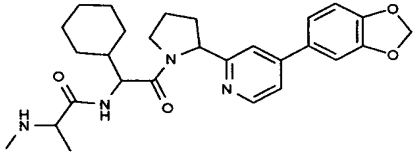
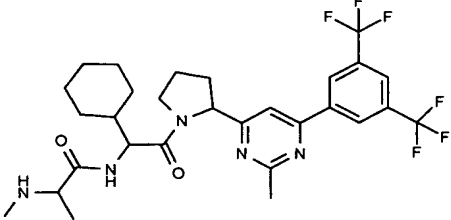
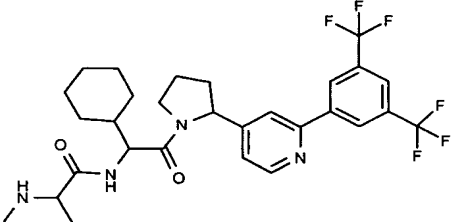
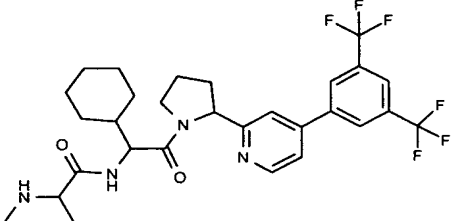
Tabela 2

Estrutura	Exem- plo	nome	MS ESI (M+H) ⁺
	104	N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(5-fenil-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida	449,29
	105	N-(2-{2-[5-(3-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	483,25
	106	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(2-metóxi-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	479,3
	107	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(2-isopropil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	491,34
	108	N-(2-{2-[5-(2-terc-Butil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	505,35

Estrutura	Exem- plo	nome	MS ESI (M+H) ⁺
	109	N-(1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-[5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il]-etil)-2-metilamino-propionamida	517,28
	110	N-(1-Ciclo-hexil-2-[2-[5-(2-metil-3,-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	531,29
	111	N-(1-Ciclo-hexil-2-[2-[5-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-2-etilamino-propionamida	531,29
	112	N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(2-metil-6-p-tolil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	478,32
	113	N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(2-metil-6-m-tolil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	478,32
	114	N-(1-Ciclo-hexil-2-[2-[6-(3,5-dimetil-fenil)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	492,33
	115	N-(2-[2-[6-(5-Cloro-2-metóxi-fenil)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etila)-2-metilamino-propionamida	528,27

Estrutura	Exem- plo	nome	MS ESI (M+H) ⁺
	116	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(4-fluoro-fenil)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	482,29
	117	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	467,28
	118	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[4-(4-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	467,28
	119	N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(2-p-tolil-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida	463,31
	120	N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(2-m-tolil-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida	463,31
	121	N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(2-o-tolil-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida	463,31
	122	N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(4-p-tolil-piridin-2-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida	463,31
	123	N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(4-m-tolil-piridin-2-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida	463,31

Estrutura	Exem- plo	nome	MS ESI (M+H) ⁺
	124	N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(4-o-tolil-piridin-2-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida	463,31
	125	N-(1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-{2-[4-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il}-etil)-2-metilamino-propionamida	517,28
	126	N-(1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-{2-[2-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-etil)-2-metilamino-propionamida	517,28
	127	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(3,5-dimetil-fenil)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	477,32
	128	N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[4-(3,5-dimetil-fenil)-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	477,32
	129	N-(2-{2-[2-(5-Cloro-2-metóxi-fenil)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	513,26
	130	N-(2-{2-[4-(5-Cloro-2-metóxi-fenil)-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	513,26

Estrutura	Exem- plo	nome	MS ESI (M+H) ⁺
	131	N-{2-[2-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	493,28
	132	N-{2-[2-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-2-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida	493,28
	133	N-(2-{2-[6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	600,28
	134	N-(2-{2-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	585,27
	135	N-(2-{2-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida	585,27

A estereoquímica preferida do composto dos Exemplos 1 a 103 são:

(S)-N-[(S)-1-Ciclo-hexil-2-[(R)-2-(1*H*-indol-3-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida;

5 (S)-N-[(S)-1-Ciclo-hexil-2-[(S)-2-(1*H*-indol-3-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida;

(S)-N-[(S)-1-Ciclo-hexil-2-[(R)-2-(1*H*-indol-2-il)-pirrolidin-1-il]-2-

oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;

(S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

5 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

(S)-N-((R)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

(S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

10 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(2,3-diidro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

(S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-(5-indol-1-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

15 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

(S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-((S)-2-[2-(2-oxo-3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-etil)-2-metilamino-propionamida;

20 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(6-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

(S)-N-((S)-1-((S)-2-[2-(6-Fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida;

(S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

25 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((R)-2-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

(S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(5-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

30 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-(2-indazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

(S)-N-((S)-2-((S)-2-(5-Benzofuran-3-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

- (S)-N-((S)-2-((S)-2-(2-Benzoimidazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(3-metil-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 5 (S)-2-Metilamino-N-((S)-2-metil-1-((S)-2-[2-(3-metil-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil)-propil)-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(1H-indol-3-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-2-((S)-2-(2-Benzotriazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 10 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(5-fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(6-fluoro-3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 15 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(1H-indol-2-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(5-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(1H-indol-3-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 20 (S)-N-((S)-1-((S)-2-[2-(6-Fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((R)-2-[2-(6-fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 25 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(6-fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-((S)-2-[5-(2-oxo-benzooxazol-3-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(1,3-diidro-isoindol-2-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 30 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

- (S)-N-((S)-2-((S)-2-(5-Benzoimidazol-1-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-2-((S)-2-(5-Benzotriazol-1-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 5 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-(5-indazol-1-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-((S)-2-[2-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida;
- 10 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(3-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 15 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(5-fluoro-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-((S)-2-(5-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il)-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 20 (S)-N-((S)-2-((S)-2-(2-Benzoimidazol-1-il-3-fluoro-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-((S)-2-(2-Benzoimidazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida;
- 25 dimetilamida de ácido 3-(5-((S)-1-((S)-2-Ciclo-hexil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-acetil]-pirrolidin-2-il)-piridin-3-il)-indol-1-carboxílico;
- (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(1-etila-1H-indol-3-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 30 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-(5-naftalen-1-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[4-(6-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-

- piridin-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[4-(5-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-
 piridin-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-2-((S)-2-[5-(5-Cloro-2-metóxi-fenil)-piridin-3-il]-
 5 pirrolidin-1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-((S)-2-(5-o-tolil-piridin-3-il)-
 pirrolidin-1-il]-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-2-((S)-2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-3-il)-pirrolidin-
 1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 10 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-((S)-2-[5-(3-trifluorometil-fenil)-
 piridin-3-il]-pirrolidin-1-il]-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(3-isopropil-fenil)-piridin-3-il]-
 pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-(5-naftalen-2-il-piridin-3-il)-
 15 pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-((S)-2-(7-fenil-4,5,6,7-tetraidro-
 benzotiazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-((S)-2-(1-fenil-isoquinolin-7-il)-
 pirrolidin-1-il]-etil)-2-metilamino-propionamida;
 20 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-((S)-2-(7-fenil-6,7-diidro-5H-
 [2]pirindin-4-il)-pirrolidin-1-il]-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-((S)-2-(5-fenil-5,6,7,8-tetraidro-
 quinolin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[7-(4-fluoro-fenil)-benzotiazol-2-
 25 il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-2-((S)-2-[2-Cloro-5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-
 pirrolidin-1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-2-((S)-2-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-
 pirrolidin-1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 30 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-((S)-2-[5-(2-trifluorometil-fenil)-
 piridin-3-il]-pirrolidin-1-il]-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(3,5-dimetil-fenil)-piridin-3-il]-

- pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-2-((S)-2-[5-(4-terc-Butil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 5 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[(S)-2-(5-p-tolil-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[(S)-2-(5-m-tolil-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etil)-2-metilamino-propionamida;
 10 (S)-N-[(S)-2-((S)-2-[2,3] Bipiridinil-5'-il-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-[(S)-2-((S)-2-[3,3] Bipiridinil-5-il-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-[(S)-2-((S)-2-[3,4] Bipiridinil-5-il-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida;
 15 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[6-(6-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[6-(5-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 20 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-[(S)-2-(6-indol-1-il-2-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-[(S)-2-(6-indol-1-il-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-[(S)-2-(2-metil-6-o-tolil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 25 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[(S)-2-(6-o-tolil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-metil-6-(3-metil-indol-1-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 30 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-metil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-2-[(S)-2-(6-Benzoimidazol-1-il-2-metil-pirimidin-4-il)-

- pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-(2-metil-6-naftalen-1-il-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-2-((S)-2-(6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 5 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[6-(3-isopropil-fenil)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[6-(2,3-diidro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 10 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-(2-metil-6-naftalen-2-il-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[6-(5-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(5-Fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida;
 15 (S)-N-((S)-2-((S)-2-(6-Benzofuran-3-il-2-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[6-(1H-indol-3-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 20 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[6-(1H-indol-3-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(1H-Indol-3-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida;
 25 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[6-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida;
 30 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[6-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[6-(5-fluoro-indol-1-il)-2-metil-

pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

(S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(5-Fluoro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida;

(S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[6-(5-fluoro-indol-1-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

5 3-(6-((S)-1-[(S)-2-Ciclo-hexil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-acetil]-pirrolidin-2-il)-2-metil-pirimidin-4-il)-indol-1-carboxílico dimetilamida ácido;

3-(2-metil-6-((S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-pirrolidin-2-il)-pirimidin-4-il)-indol-1-carboxílico dimetilamida ácido;

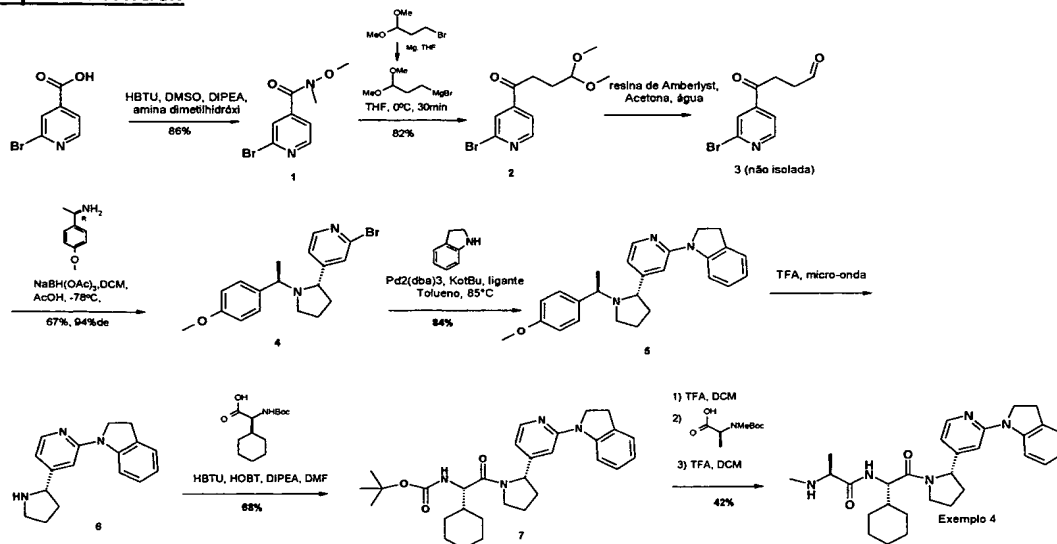
10 lamida ácido;

3-(6-((S)-1-[(S)-2-Ciclo-hexil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-acetil]-pirrolidin-2-il)-pirimidin-4-il)-indol-1-carboxílico dimetilamida ácido;

(S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(6-Fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida.

15

Preparação do Exemplo 4 - (S)-N-((S)-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-[2,3-diidro-indol-1-il]-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida.



20 2-Bromo-N-metóxi-N-metil-isonicotinamida (1)

A uma solução de ácido 2-bromo-piridina-4-carboxílico (11,83 g, 58,56 mmols) em DMSO (100 mL) é adicionado HOBt (9,49 g, 70,30 mmols)

e HBTU (26,70 g, 70,30 mmols). A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 20 minutos, em seguida HCl de N,O-dimetilhidroxilamina (6,28 g, 64,41 mmols) e diisopropiletilamina (22,72 g, 175,68 mmols) são adicionados à mistura. Após agitação à temperatura ambiente durante 3 horas, a
 5 mistura reacional é diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, NaHCO₃ saturado, salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas abaixo. O produto bruto é purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (EtOAc/Hexano: 10% ~ 40%) para fornecer 2-Bromo-N-metóxi-N-metil-
 10 isonicotinamida (12,4 g, 86%) como um sólido branco. M/Z = 245,0.

1-(2-Bromo-piridin-4-il)-4,4-dimetióxi-butano-1-ona (2)

A uma suspensão de Mg (3,67 g, 153,01 mmols) em THF (40 mL) é adicionado catalisador de iodo, seguido por uma solução de 3-bromo-1,1-dimetóxi-propano (21,47 g, 117,30 mmols) em THF (40 mL). A mistura é
 15 agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Em seguida o reagente de Grignard preparado fresco é resfriado em um banho gelado, e adicionado a uma solução de 2-bromo-N-metóxi-N-metil-isonicotinamida (12,50 g, 51,00 mmols) em THF (50 mL) a 0°C. A mistura é aquecida até a temperatura ambiente e agitada a esta temperatura durante 2 horas. Em seguida a mistura
 20 reacional é resfriada em um banho gelado, NH₄Cl saturado e água são adicionados e a mistura é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas abaixo. O produto bruto é purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (EtOAc/Hexano: 10%) para fornecer 1-(2-Bromo-
 25 piridin-4-il)-4,4-dimetióxi-butano-1-ona (12,1 g, 82%) como um óleo amarelo claro. M/Z = 288,14

2-Bromo-4-[(S)-1-[(R)-1-(4-metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridina (4)

A uma solução de 1-(2-Bromo-piridin-4-il)-4,4-dimetióxi-butano-1-ona (1,34 g, 4,65 mmols) em acetona (15 mL) é adicionado resina de Amberlyst 15 (1 g) e água (0,5 mL). Após agitação mecânica durante 3 horas à
 30 temperatura ambiente, a mistura é filtrada. As contas de resina são lavadas com acetona e diclorometano. O filtrado é concentrado abaixo para produzir

4-(2-bromo-piridin-4-il)-4-oxo-butilaldeído (3), que é empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

Uma solução de 4-(2-bromo-piridin-4-il)-4-oxo-butilaldeído em diclorometano (50 mL) é resfriada a -78°C, em seguida trietoxiboroidreto de sódio (2,96 g, 13,95 mmols) e ácido acético (0,5 mL) são adicionados. Depois que a mistura foi agitada a esta temperatura durante 30 minutos, R(+) - α - metilbenzilamina (0,67 g, 4,42 mmols) é adicionado e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente durante a noite. NaHCO₃ saturado é adicionado à mistura e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída com diclorometano e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas abaixo. O produto bruto é purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (EtOAc/Hexano: 5% ~ 20%) para fornecer 2-Bromo-4-[(S)-1-[(R)-1-(4-metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridina como um sólido branco (1,12 g, 67%). M/Z = 361,28.

1-(4-[(S)-1-[(R)-1-(4-Metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridin-2-il)-2,3-diidro-1H-indol (5)

A uma solução de 2-Bromo-4-[(S)-1-[(R)-1-(4-metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridina (0,15 g, 0,41 mmol) em tolueno (30 mL) é adicionado indolina (0,10 g, 0,83 mmol), 2-(dicro-hexilfosfinono)-bifenila (14 mg, 0,04 mmol), Pd₂(dba)₃ (19 mg, 0,02 mmol) e terc-butóxido de potássio (0,11 g, 1,04 mmol). A mistura reacional é agitada a 85°C durante 3 horas e resfriada à temperatura ambiente. Água e EtOAc são adicionados à mistura. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas abaixo. O produto bruto é purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (EtOAc/Hexano: 5% ~ 25%) para fornecer (1-(4-[(S)-1-[(R)-1-(4-Metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridin-2-il)-2,3-diidro-1H-indol (140 mg, 84%) como um óleo. M/Z = 400,2 [M+1]

Éster de terc-butila de ácido ((S)-1-ciclo-hexil-2-[(S)-2-[2-(2,3-diidro-indol-1-il)-pidin-4-il]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-carbâmico (7)

Uma solução de (1-(4-[(S)-1-[(R)-1-(4-Metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-

2-il}-piridin-2-il)-2,3-diidro-1H-indol (140 mg, 0,35 mmol) em TFA (10 mL) é aquecida em microonda a 100°C durante 30 minutos e concentrada abaixo para produzir 1-((S)-4-pirrolidin-2-il-piridin-2-il)-2,3-diidro-1H-indol bruto (**6**), que é empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

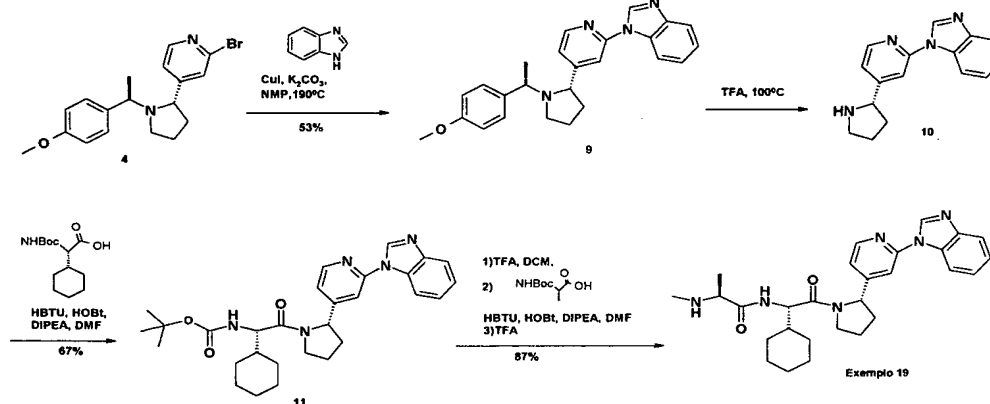
5 Uma solução de ácido (S)-terc-butoxicarbonilamino-ciclo-hexil-acético (99 mg, 0,39 mmol), HOBt (57 mg, 0,42 mmol) e HBTU (160 mg, 0,42 mmol) em DMF (10 mL) é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida, uma solução de 1-((S)-4-pirrolidin-2-il-piridin-2-il)-2,3-diidro-1H-indol (**6**) em DMF (10 mL) é adicionada, seguida através de diisopropilamina (226 mg, 1,75 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura reacional é diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, NaHCO₃ saturado, salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas abaixo. O produto bruto é purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (EtOAc/Hexano: 5% ~ 40%) para fornecer éster de terc-butila de ácido
10 ((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-carbâmico como sólido branco (120 mg, 68%). M/Z = 505,3 [M+1]
15 (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida (Exemplo 4)

20 Uma solução de Éster de terc-butila de ácido ((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-carbâmico (120 mg, 0,24 mmol) em DCM (5 mL) é adicionado TFA (6 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 1 hora a mistura reacional é concentrada abaixo para produzir o produto bruto (S)-2-Amino-2-ciclo-hexil-1-((S)-2-[2-(2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-etanona, que é empregado na
25 próxima etapa sem purificação adicional.

 Uma solução de Boc-N-metil-L-α-alanina (53 mg, 0,26 mmol), HOBt (39 mg, 0,29 mmol) e HBTU (108 mg, 0,29 mmol) em DMF (10 mL) é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Então uma solução de
30 (S)-2-amino-2-ciclo-hexil-1-((S)-2-[2-(2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-etanona em DMF (10 mL) é adicionada, seguida através de diisopropiletilamina (153 mg, 1,19 mmol). A mistura é agitada à temperatura

ambiente durante 2 horas, em seguida diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, NaHCO₃ saturado, salmoura, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada abaixo. O produto bruto é dissolvido em diclorometano (5 mL). TFA (5 mL) é adicionado. A mistura resultante é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e concentrada abaixo para produzir um produto bruto, que é purificado por HPLC de fase reversa preparatória (Coluna: Waters Sunfire Prep C18 OBD 5 µM 30x100 mm; Gradiente: AcCN/água com TFA a 0,1%: 10% ~ 70%) para fornecer (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(2,3-diidro-indol-1-il)-pidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida (72 mg, 42%) como um sal de TFA. M/Z = 490,2 [M+1].

Preparação do Exemplo 19 - (S)-N-((S)-2-((S)-2-(2-Benzoimidazol-1-il-pidin-4-il)-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida.



2-(4-((S)-1-((R)-1-(4-Metóxi-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-pidin-2-il)-1H-benzimidazol (9)

A uma solução de 2-Bromo-4-((S)-1-((R)-1-(4-metóxi-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-pidina (0,15 g, 0,41 mmol) em NMP (1 mL) é adicionado ben-zimidazol (98 mg, 0,83 mmol), iodeto de cobre(I) (8 mg, 0,04 mmol) e car-bonato de potássio (143 mg, 1,04 mmol). A mistura está aquecida em micro-onda a 190°C durante 30 minutos e resfriada abaixo. água e EtOAc são adi-cionados. As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada com água, salmoura, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada abaixo. O pro-duto bruto é purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (EtOAc/Hexano: 5% ~ 15%) para fornecer 2-(4-((S)-1-((R)-1-(4-metóxi-fenil)-

etil]-pirrolidin-2-il)-piridin-2-il)-1H-benzomidazol como um sólido amarelo (88 mg, 53%). $M/Z = 399,2$ $[M+1]$

Éster de *terc*-butila de ácido {(S)-2-[(S)-2-(2-benzoimidazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-carbâmico (11)

5 Uma solução de 2-(4-[(S)-1-[(R)-1-(4-Metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridin-2-il)-1H-benzomidazol (88 mg, 0,21 mmol) em TFA (5 mL) é aquecida em microondas a 100°C durante 30 minutos e concentrada abaixo para produzir o produto bruto 1-((S)-4-pirrolidin-2-il-piridina-2-il)-1H-benzoimidazol (10) que é empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

10 Uma solução de ácido (S)-*terc*-butoxicarbonilamino-ciclo-hexil-acético (51 mg, 0,21 mmol), HOBt (31mg, 0,23 mmol) e HBTU (88 mg, 0,23 mmol) em DMF (5 mL) é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Então uma solução de -((S)-4-pirrolidin-2-il-piridina-2-il)-1H-benzoimidazol (10) em DMF (5 mL) é adicionada, seguida através de diisopropiletilamina (135 mg, 1,05 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura reacional é diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, NaHCO₃ saturado, salmoura, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada abaixo. O

20 produto bruto é purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (EtOAc/Hexano: 5% ~ 40%) para fornecer éster de *terc*-butila de ácido {(S)-2-[(S)-2-(2-benzoimidazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-carbâmico (71 mg, 67%) como um sólido branco. $M/Z = 504,2$ $[M+1]$

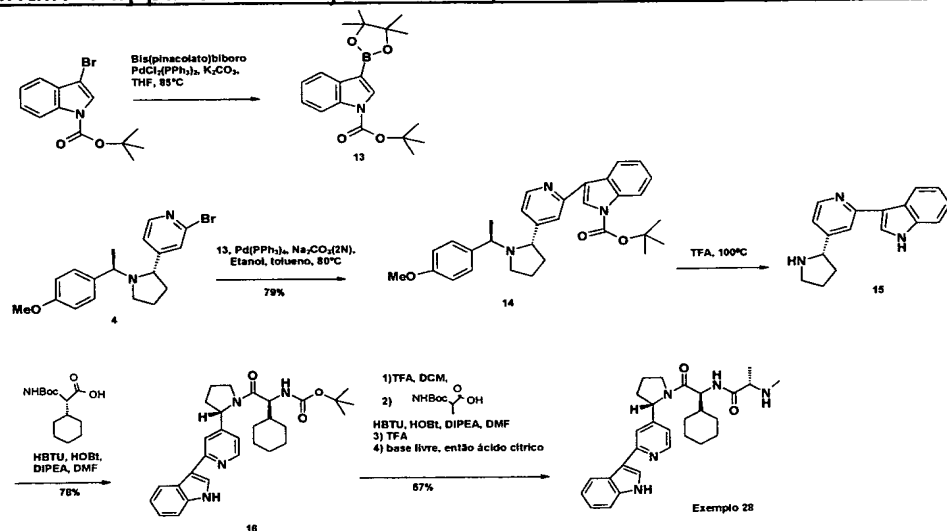
25 (S)-N-[(S)-2-[(S)-2-(2-Benzoimidazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida (Exemplo 18)

 Uma solução de éster de *terc*-butila de ácido {(S)-2-[(S)-2-(2-benzoimidazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-carbâmico (70 mg, 0,14 mmol) em DCM (2 mL) é adicionado TFA (2 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 1 hora a mistura reacional é

30 concentrada abaixo para produzir o produto bruto (S)-2-amino-1-[(S)-2-(2-benzoimidazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-ciclo-hexil-etanona que é empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

Uma solução de Boc-N-metil-L- α -alanina (27 mg, 0,14 mmol), HOBt (21 mg, 0,15 mmol) e HBTU (58 mg, 0,15 mmol) em DMF (5 mL) é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Então uma solução de (S)-2-amino-1-[(S)-2-(2-benzoimidazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-ciclo-hexil-etanona em DMF (5 mL) é adicionado, seguido através de diisopropiletilamina (90 mg, 0,69 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura reacional é diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, NaHCO₃ saturado, salmoura, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada abaixo. O produto bruto é dissolvido em diclorometano (2 mL) e TFA (2 mL) é adicionado. A mistura resultante é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e concentrada a baixo para produzir um produto bruto que é purificado através de HPLC de fase reversa preparatória (Coluna: Waters Sunfire Prep C18 OBD 5 μ M 30 $\times$ 100 mm; Gradiente: AcCN/água com TFA a 0,1%: 10% ~ 70%) para fornecer (S)-N-[(S)-2-[(S)-2-(2-Benzoimidazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida (87 mg, 87%) como um sal de TFA. Massa M/Z = 489,36 [M+1].

Preparação do Exemplo 28 - (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-[(S)-2-[2-[2-(1H-indol-3-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida.



20 Éster de terc-butila de ácido 3-(4-[(S)-1-[(R)-1-(4-metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridin-2il)-indol-1-carboxílico (14)

A uma solução de éster de *terc*-butila de ácido 3-bromoindol-1-

carboxílico (200 mg, 0,67 mmol) em THF(10 mL) é adicionado bis(pinacolato)dibóro (257 mg, 1,01 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (23 mg, 0,03 mmol) e carbonato de potássio (0,23 g, 2,36 mmols). A mistura reacional é agitada durante a noite a 85°C, resfriada para temperatura ambiente, filtrada por um
 5 bloco de celita e concentrada abaixo para produzir o produto bruto éster de *terc*-butila de ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indol-1-carboxílico (13) que é empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

A uma solução de 2-Bromo-4-((S)-1-[(R)-1-(4-metóxi-fenil)-etil]-
 10 pirrolidin-2-il}-piridina (160 mg, 0,44 mmol) em uma mistura de tolueno (9 mL) e etanol (3 mL) é adicionado éster de *terc*-butila de ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indol-1-carboxílico (228 mg, 0,66 mmol), Pd(PPh₃)₄ (51 mg, 0,04 mmol) e carbonato de sódio (2N) (0,7 mL, 1,40 mmol). A mistura reacional é agitada durante a noite a 85°C, resfriada para
 15 temperatura ambiente. Água e EtOAc são adicionados à mistura. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtrada e concentradas abaixo. O produto bruto é purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (EtOAc/Hexano: 10% ~ 90%) para for-
 20 necer Éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-((S)-1-[(R)-1-(4-metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-piridin-2il)-indol-1-carboxílico como um sólido amarelo (175 mg, 79%). M/Z = 498,32 [M+1]

Éster de *terc*-butila de ácido ((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(1H-indol-3-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-carbâmico (16)

25 Uma solução de éster de *terc*-butila de ácido 3-(4-((S)-1-[(R)-1-(4-metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-piridin-2il)-indol-1-carboxílico (160 mg, 0,31 mmol) em TFA (5 mL) é aquecida em microondas a 100°C durante 30 minutos e concentrada abaixo para produzir o produto bruto 3-((S)-4-pirrolidin-2-il-piridina-2-il)-1H-indol (15) que é empregado na próxima etapa sem purifica-
 30 ção adicional.

Uma solução de ácido (S)-*terc*-butoxicarbonilamino-ciclo-hexil-acético (75 mg, 0,29 mmol), HOBt (46mg, 0,33 mmol) e HBTU (127mg, 0,33

mmol) em DMF (5 mL) é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida uma solução de 3-((S)-4-pirrolidin-2-il-piridina-2-il)-1H-indol (15) em DMF (5 mL) é adicionada, seguida através de diisopropiletilamina (198 mg, 1,50 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura reacional é diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, NaHCO₃ saturado, salmoura, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada abaixo. O produto bruto é purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (EtOAc/Hexano: 5% ~ 40%) para fornecer Éster de *terc*-butila de ácido ((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[2 - (1H-indol-3-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-carbâmico como um sólido amarelo (120 mg, 78%). Massa M/Z = 503,34 [M+1]

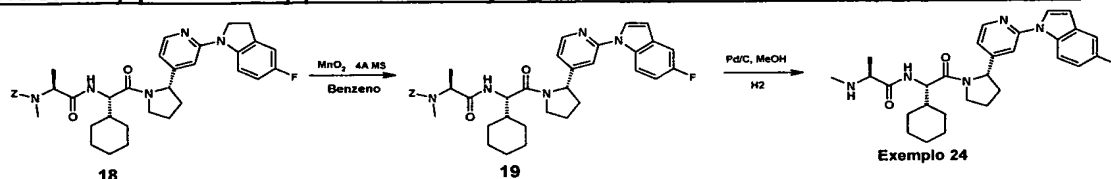
(S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-[2-(1H-indol-3-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida (Exemplo 28)

15 A uma solução de Éster de *terc*-butila de ácido ((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[2 - (1H-indol-3-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-carbâmico (120 mg, 0,24 mmol) em DCM (2 mL) é adicionado TFA (2 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 1 hora a mistura reacional é concentrada abaixo para produzir o produto bruto (S)-2-amino-2-ciclo-hexil-1-((S)-2-[2-(1H-indol-3-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-etanona que é empregado na próxima etapa sem purificação.

25 Uma solução de Boc-N-metil-L- α -alanina (46 mg, 0,22 mmol), HOBt (35 mg, 0,26 mmol) e HBTU (100 mg, 0,26 mmol) em DMF (5 mL) é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida, uma solução de (S)-2-amino-2-ciclo-hexil-1-((S)-2-[2-(1H-indol-3-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-etanona em DMF (5 mL) é adicionada, seguida através de diisopropiletilamina (154 mg, 1,19 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura reacional é diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, NaHCO₃ saturado, salmoura, secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada abaixo. O produto bruto é dissolvido em diclorometano (2 mL) e TFA (2 mL) é adicionado. A mistura resultante é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora

e concentrada abaixo para fornecer um produto bruto que é purificado através de HPLC de fase reversa preparatória (Coluna: Waters Sunfire Prep C18 OBD 5 uM 30×100 mm; Gradiente: AcCN/água com TFA A 0,1%: 10% ~ 70%)) para fornecer (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(1H-indol-3-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida (91 mg, 56%) como um sal de TFA. Massa M/Z = 488,33 [M+1].

Preparação do Exemplo 24 - (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(5-fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida



Éster de benzila ácido [(S)-1-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(5-fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil)-etil]-metil-carbâmico (19)

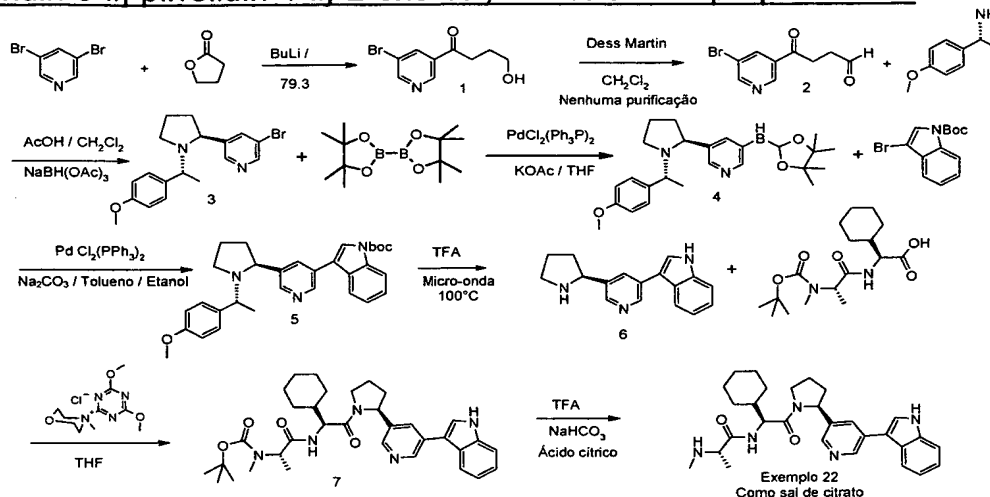
Uma solução de Éster de benzila ácido [(S)-1-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(5-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-pidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil)-etil]-metil-carbâmico (18) (50 mg, 0,08 mmol, preparado com um procedimento similar de 7) em benzeno (2 mL) é adicionado o MnO₂ ativado (72 mg, 820 mmol) e peneiras moleculares 4 Å moídas (0,1g). Após agitação a 45°C durante 1 hora a mistura reacional é concentrada abaixo para produzir o produto bruto Éster de benzila ácido [(S)-1-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(5-fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil)-etil]-metil-carbâmico (19) (39 mg, 78%) que é empregado na próxima etapa sem purificação adicional. M/Z = 640,1[M+1].

(S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(5-fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida (Exemplo 24)

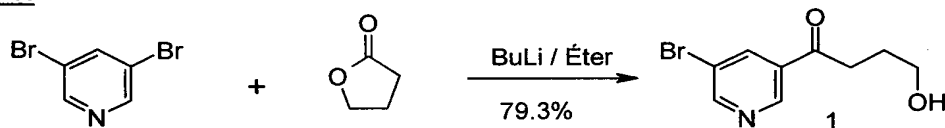
A uma solução de Éster de benzila ácido [(S)-1-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(5-fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil)-etil]-metil-carbâmico (19) (23 mg, 0,04 mmol) em 2 ml de metanol, são adicionados 23 mg de Pd/C a 10%. O balão de gás de hidrogênio é conectado com o frasco de reação e a reação é agitada à temperatura ambiente durante 60 minutos. O catalisador é filtrado e o solvente orgânico é concentrado abaixo sob uma pressão reduzida. O produto bruto é purificado através Co-

luna de Analogix preparatória (Gradiente: acetato de Etila /MeOH=1:0 para 1:9) para fornecer (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[2-(5-fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida (**Exemplo 24**) como uma base livre (9,9 mg, 55%). $M/Z = 506,1$ [M+1].

5 Preparação do Exemplo 22 - (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(1H-indol-3-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida



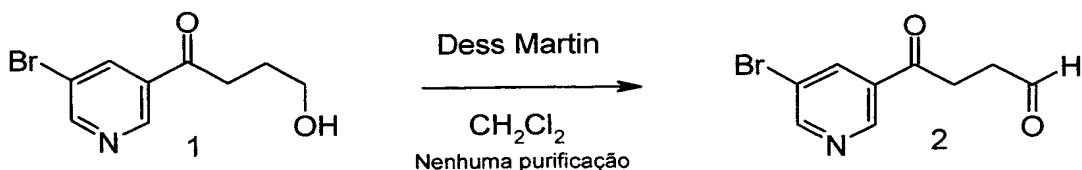
Etapa 1.



1-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-hidróxi-butan-1-ona (1)

A uma solução de 3,5-bibromopiridina (20,0 g, 84,4 mmoles) em 300 mL de éter a -70°C , foi adicionado BuLi lentamente (30,4 mL, 75,96 mmoles, 2,5 M em hexano) (mantendo T interna $< -65^{\circ}\text{C}$). Após agitação a -70°C durante 1 hora, γ -butirolactona (10,9 g, 126,6 mmoles) foi adicionado lentamente (mantendo T interna $< -65^{\circ}\text{C}$). Após agitação a -70°C durante duas horas, a mistura reacional foi aquecida a 0°C , e extinguida com 100 mL de água e extraída com 2 x 150 mL de éter. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas e purificada através de cromatografia (95% de CH_2Cl_2 , 5% de EtOAc) para fornecer 1-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-hidróxi-butan-1-ona **1** (14,7 g, produção 79%) como líquido amarelo pálido.

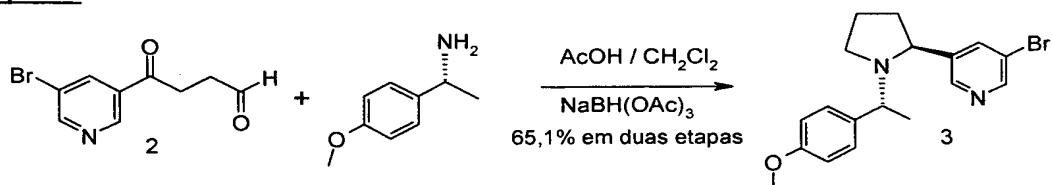
Etapa 2.



4-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-oxo-butiraldeído (2)

A uma solução de 1-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-hidróxi-butan-1-ona 1 (5,0 g, 20,5 mmoles) em 90 mL de CH_2Cl_2 a 25°C , foi lentamente adicionada uma solução de periodinano de Dess-Martin (9,6 g, 22,5 mmoles) em 70 mL de CH_2Cl_2 . Após agitação a 25°C durante 20 minutos, a mistura reacional foi diluída com 200 mL de éter e resfriada por banho de gelo seco - acetona. O sólido precipitante foi filtrado e descartado, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi diluído com 100 mL de éter e resfriado através de banho de gelo seco - acetona e o precipitado foi removido através de filtragem. O filtrado foi concentrado para fornecer 6,2 g de 4-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-oxo-butiraldeído 2 como um líquido oleoso marrom / claro que tornou-se como um sólido marrom claro, depois sendo resfriado a 0°C que foi empregado sem purificação adicional para próxima etapa de reação.

Etapa 3.

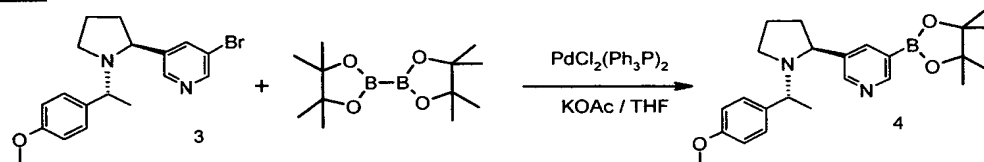


3-Bromo-5-[(S)-1-[(R)-1-(4-metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridina (3)

A uma solução de 4-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-oxo-butiraldeído 2 (produto bruto da etapa 2, 20,5 mmoles) em 150 mL de CH_2Cl_2 a -70°C , foi adicionado 3,5 mL de ácido acético e boroidreto de sódio de triacetoxila (10,2g, 48,0 mmoles) e em seguida R-(+)-1-(4-metoxifenil)etilamina (3,9 g, 26,0 mmoles) com agitação. Após agitação a -70°C durante 1 hora, a mistura reacional foi aquecida para temperatura ambiente. Após agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura reacional foi diluída com 200 mL de CH_2Cl_2 , e lavada com uma solução de 50 mL de água e 20 mL de bicarbonato de sódio saturado, e 2 X 100 mL de água. Após a concentração, o produto bruto (dr = 86: 14 por análise de HPLC) foi purificado através de cro-

matografia de coluna de instantânea (CH₂Cl₂ 95%, EtOAc 5%) para fornecer 3-Bromo-5-[(S)-1-[(R)-1-(4-metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridina **3** (3,2 g, produção de 44% em duas etapas) como um líquido viscoso marrom claro.

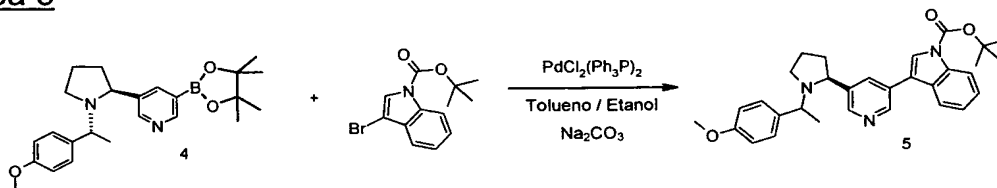
Etapa 4



5 3-[(S)-1-[(R)-1-(4-Metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (4)

A mistura de 3-Bromo-5-[(S)-1-[(R)-1-(4-metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridina **3** (2,5 g, 6,93 mmoles), bis(pinacolato)dibóro (2,46 g, 9,67 mmoles), dicloro-bis(trifenilfosfinona)paládio(II) (1,05g, 1,5 mmoles) e acetato de potássio (4,9 g, 50 mmoles) em 40 mL de THF foi desgaseificado a vácuo. Após agitação a 80°C em uma garrafa de vidro selada com nitrogênio durante 2 horas, a mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com 150 mL de EtOAc. Após a filtragem, o filtrado foi lavado com 2 X 100 mL de água e secado sobre Na₂SO₄, e concentrado para fornecer 3-[(S)-1-[(R)-1-(4-Metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina **4** (4,99 g) como uma goma marrom intensa, como produto bruto sem purificação adicional para a próxima etapa de reação.

Etapa 5

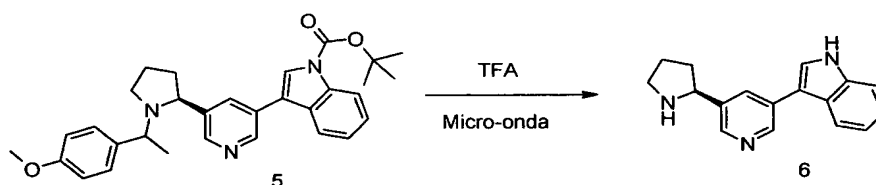


20 Éster de *terc*-butila de ácido 3-(5-[(S)-1-[1-(4-metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridin-3-il)-indol-1-carboxílico (5)

Uma mistura de 3-[(S)-1-[(R)-1-(4-Metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina **4** (produto bruto, 6,93 mmoles), éster de *terc*-butila de ácido 3-bromo-indol-1-carboxílico (2,46 g, 8,32 mmoles), Na₂CO₃ (35 mL, 35 mmoles, 1 M aquoso) em uma solução

misturada de 50 mL de tolueno e 20 mL de etanol foi desgaseificado a vácuo. Após aquecimento a 80°C durante 1,5 hora, a mistura reacional foi resfriada para temperatura ambiente e diluída com 150 mL de EtOAc, e lavada por 2 X 100 mL de água. A camada orgânica foi filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado através de cromatografia instantânea (Hexanos 70% de 30% de EtOAc) para fornecer Éster de *terc*-butila de ácido 3-(5-((S)-1-[1-(4-metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-piridin-3-il)-indol-1-carboxílico **5** (2,02 g, 59% em duas etapas) como uma goma marrom clara.

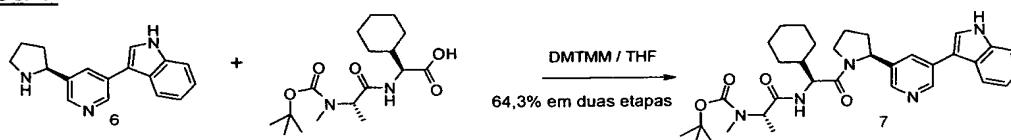
Etapa 6



10 3-((S)-5-Pirrolidin-2-il-piridin-3-il)-1H-indol (**6**)

Uma solução de Éster de *terc*-butila ácido 3-(5-((S)-1-[1-(4-metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-piridin-3-il)-indol-1-carboxílico **5** (300 mg, 0,63 mmol) 4 mL de TFA foi aquecido a 100°C em um reator de microondas durante 20 minutos. A solução do resultado foi concentrada para remover TFA tanto quanto possível. O resíduo foi purificado por HPLC (Coluna: Waters Sunfire, 30 X 30 mm; fase Móvel: 15% de CH₃CN, 85% de H₂O com 0,1% de TFA para 60% de CH₃CN 40% de H₂O com 0,1% de TFA por gradiente em 11 minutos; taxa de Fluxo 45 mL/minuto; Detector: 215 nm UV) para fornecer 3-((S)-5-Pirrolidin-2-il-piridin-3-il)-1H-indol **6** (78 mg, produção 49%) como sólido branco.

20 Etapa 7

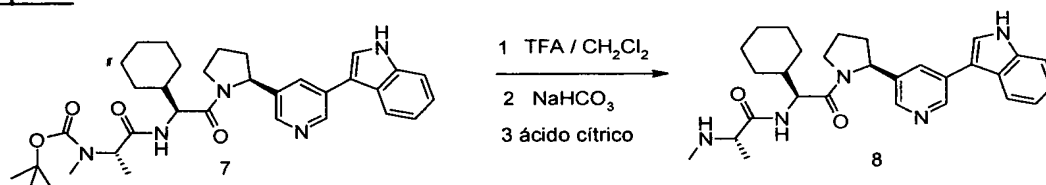


Éster de *terc*-butila de ácido [(S)-1-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(1H-indol-3-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil)-etil]-metil-carbâmico (**7**)

A uma solução de 3-((S)-5-Pirrolidin-2-il-piridin-3-il)-1H-indol **6** (78 mg, 0,30 mmol) e Ácido (S)-[(S)-2-(*terc*-butoxicarbonil-metil-amino)-

propionilamino]-ciclo-hexil-acético (111,6 mg, 0,33 mmol) em 5 ml de THF a 0°C, foi adicionado Hidrato de cloreto 4-(4,6-dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-4-metil-morfolinínio (98,6 mg, 0,36 mmol) em uma porção. Após agitação a 20°C durante 2 horas, a mistura reacional foi diluída com 30 mL de EtOAc, lavada com 3 X 10 mL de água e concentração para fornecer éster de *terc*-butila de ácido **7** (143,5 mg, bruto) como sólido amarelo claro sem purificação adicional para a próxima etapa.

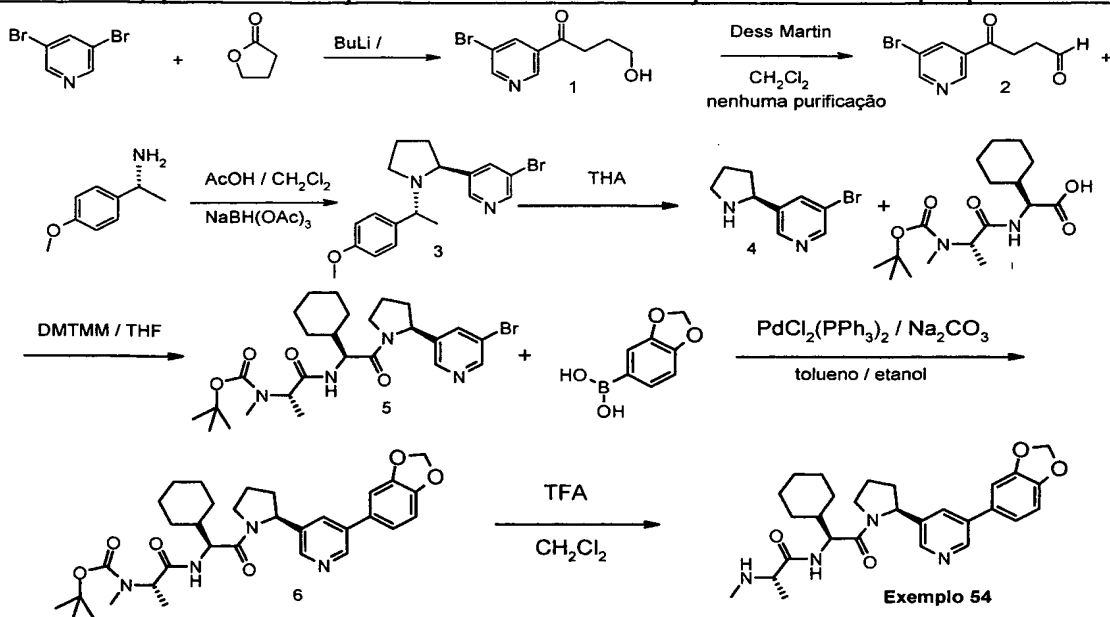
Etapa 8



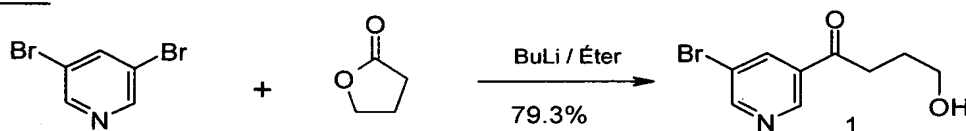
(S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(1H-indol-3-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida (**8**)

A uma solução de Éster de *terc*-butila de ácido **7** (143 mg, produto bruto) em 2 mL de CH₂Cl₂ a -20°C, foi adicionado 5 mL de TFA (pré-resfriado a -20°C) lentamente. Após agitação a 0°C durante 20 minutos, a mistura reacional foi concentrada para remover TFA tanto quanto possível à temperatura ambiente sob vácuo elevado. O produto bruto foi purificado através de HPLC de fase reversa (Coluna: Waters Sunfire, 30 X 30 mm; Fase móvel: 15% de CH₃CN 85% de H₂O com 0,1% de TFA para 60% de CH₃CN 40% de H₂O com 0,1% de TFA por gradiente em 11 minutos; taxa de fluxo 40mL/ minuto; Detector: 215 nm UV) para produzir o produto como sal de TFA que foi dissolvido em 30 mL de diclorometano e basificado através de bicarbonato de sódio saturado para pH 8. A solução foi secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer (S)-N-((S)-1-ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(1H-indol-3-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida **Exemplo 22** (17,4 mg) como base livre sólida branca que foi dissolvida em 5 mL de água com 6,86 mg de ácido cítrico e secada em secadora por congelamento para fornecer (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(1H-indol-3-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida **Exemplo 22** (22,2 mg, produção de 12% em três etapas) como sal de citrato branco.

Preparação do Exemplo 54 - (S)-N-[(S)-2-[(S)-2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida.

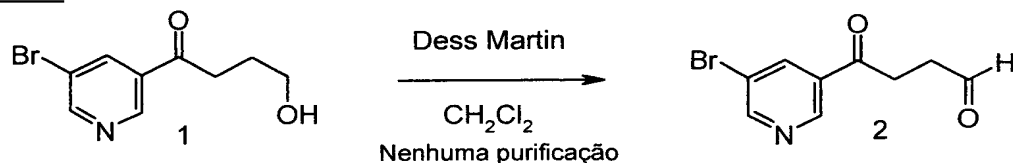


Etapa 1.



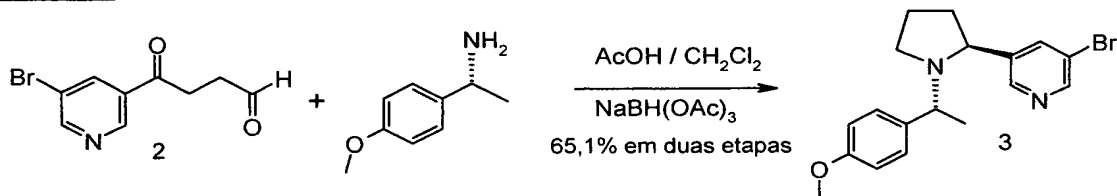
1-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-hidróxi-butan-1-ona (1)

- 5 A uma solução de 3,5-bibromopiridina (20,0 g, 84,4 mmoles) em 300 mL de éter a -70°C , foi adicionado BuLi (30,4 mL, 75,96 mmoles, 2,5 M em hexano) lentamente (mantendo Temperatura interna $< -65^{\circ}\text{C}$). Após agitação a -70°C durante 1 hora, y-butirolactona (10,9 g, 126,6 mmoles) foi adicionado lentamente (mantendo Temperatura interna $< -65^{\circ}\text{C}$). Após agitação a -70°C durante duas horas, a mistura reacional foi aquecida a 0°C , e extinguida com 100 mL de água e extraída com 2 x 150 mL de éter. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas e purificadas através de cromatografia (CH_2Cl_2 a 95%, EtOAc a 5%) para fornecer 1-(5-bromo-piridin-3-il)-4-hidróxi-butan-1-ona 1 (14,7 g, produção de 79%) como líquido amarelo claro.
- 10
- 15

Etapa 2.4-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-oxo-butiraldeído (2)

A uma solução de 1-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-hidróxi-butan-1-ona 1 (5,0 g, 20,5 mmoles) em 90 mL de CH_2Cl_2 a 25 °C, foi adicionado lentamente uma solução de periodinano de Dess-Martin (9,6 g, 22,5 mmoles) em 70 mL de CH_2Cl_2 . Após agitação a 25 °C durante 20 minutos, a mistura reacional foi diluída com 200 mL de éter e resfriada através de banho de acetona em gelo seco. O precipitante sólido foi filtrado e descartado. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi diluído com 100 mL de éter, resfriado em um

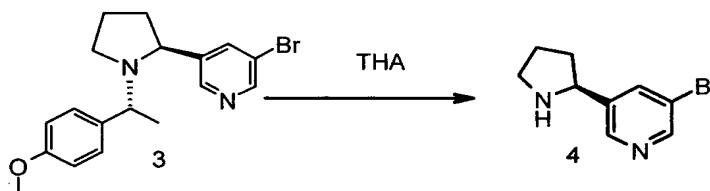
10 banho de acetona em gelo seco e o precipitante foi removido através de filtração. O filtrado foi concentrado para fornecer 6,2 g de 4-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-oxo-butiraldeído 2 como um líquido oleoso marrom pálido que tornou-se um sólido marrom pálido após resfriar a 0°C, sem purificação adicional para a próxima etapa de reação.

15 Etapa 3.3-Bromo-5-[(S)-1-[(R)-1-(4-metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridina (3)

A uma solução de 4-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-oxo-butiraldeído 2 (produto bruto da etapa 2, 20,5 mmoles) em 150 mL de CH_2Cl_2 a -70°C, foi adicionado 3,5 mL de ácido acético e boroidreto de sódio de triacetoxila (10,2 g, 48,0 mmoles) e em seguida R-(+)-1-(4-metoxifenil)etilamina (3,9 g, 26,0 mmoles) lentamente com agitação. Após agitação a -70 °C durante 1 hora, a mistura reacional foi aquecida à temperatura ambiente. Após agitação à temperatura ambiente durante 2 horas, a mistura reacional foi diluída com 200 ml de CH_2Cl_2 , e lavada com uma solução de 50 mL de água e 20

mL de bicarbonato de sódio saturado, e 2 X 100mL de água. Depois da concentração, o produto bruto (dr = 86: 14 por análise de HPLC) foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (CH₂Cl₂ a 95%, EtOAc a 5%) para fornecer 3-Bromo-5-{(S)-1-[(R)-1-(4-metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-piridina **3** (3,2 g, produção de 44% em duas etapas) como um líquido viscoso marrom-claro.

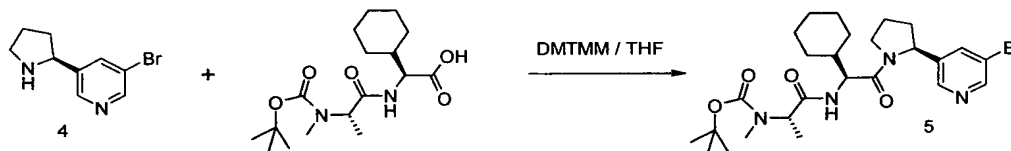
Etapa 4



3-((S)-5-Pirrolidin-2-il-piridin-3-il)-1H-indol (**4**)

Uma solução de 3-Bromo-5-{(S)-1-[(R)-1-(4-metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-piridina **3** (3,64 g, 10,0 mmoles) em 5 mL de TFA foi aquecida a 120°C em um reator de microonda durante 30 minutos. A solução resultante foi concentrada para remover TFA. O resíduo foi dissolvido em 150 mL de CH₂Cl₂ e basificado por 5 mL de NaHCO₃ saturado. A solução foi lavada por 2 x 10 mL de água, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer 3-((S)-5-Pirrolidin-2-il-piridin-3-il)-1H-indol **4** (2,4 g, bruto) como goma marrom intenso sem purificação adicional para a próxima etapa de reação.

Etapa 5

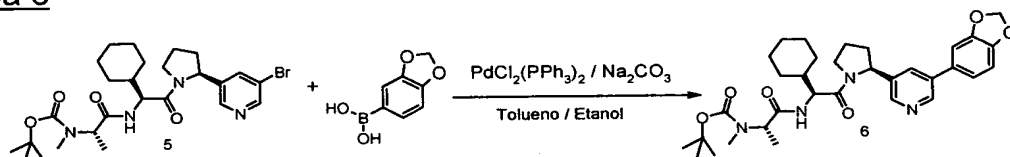


Éster de terc-butila de ácido ((S)-1-((S)-2-[(S)-2-(5-Bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etilcarbamoil)-etil)-metil-carbâmico (**5**)

A uma solução de 3-((S)-5-Pirrolidin-2-il-piridin-3-il)-1H-indol **4** (2,4 g, bruto) e ácido (S)-[(S)-2-(terc-Butoxicarbonil-metil-amino)-propionilamino]-ciclo-hexil-acético (3,42 g, 10,0 mmoles) em 100 mL de THF a 0°C, foi adicionado hidrato de cloreto de 4-(4,6-Dimetóxi-[1,3,5]triazin-2-il)-4-metil-morfolínio (3,04 g, 11,0 mmoles) em uma porção. Após agitação a 20°C durante 2 horas, a mistura reacional foi diluída com 100 mL de EtOAc,

e lavada com 3 X 50mL de água. Depois da concentração, o produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna instantânea (CH₂Cl₂ a 95%, MeOH a 5%) para fornecer éster de terc-butila de ácido ((S)-1-((S)-2-((S)-2-(5-Bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etilcarbamoil}-etil)-metil-carbâmico **5** (2,47 g, produção de 45% em duas etapas) como um sólido amarelo.

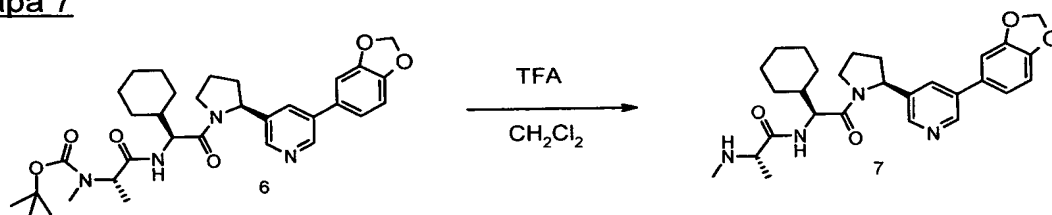
Etapa 6



Éster de terc-butila de ácido ((S)-1-((S)-2-((S)-2-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etilcarbamoil}-etil)-metil-carbâmico (**6**)

A mistura de éster de terc-butila de ácido ((S)-1-((S)-2-((S)-2-(5-Bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etilcarbamoil}-etil)-metil-carbâmico **5** (168 mg, 0,31 mmol), ácido 3,4-(metileno dioxi)fenilborônico (60,7 mg, 0,37 mmol), Na₂CO₃ (1,8 mL, 1,8 mmol, 1 M aquoso) em uma solução misturada de 8 mL de tolueno e 3 mL de etanol foi desgaseificada sob vácuo. Depois de aquecer a 80°C durante 1,5 hora, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e diluída com 30 mL de EtOAc, e lavada por 3 X 15 mL de água. A camada orgânica foi filtrada e concentrada para fornecer éster de terc-butila de ácido 3-(5-((S)-1-[1-(4-Metóxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il}-piridin-3-il)-indol-1-carboxílico **6** como produto bruto sem purificação adicional para a próxima etapa de reação.

Etapa 7



((S)-N-((S)-2-((S)-2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida (Exemplo 54)

A uma solução de éster de terc-butila de ácido [(S)-1-((S)-1-

Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(1H-indol-3-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilcarba-moil)-etil]-metil-carbâmico **6** (bruto) em 2 mL de CH₂Cl₂ a -20°C, foi adicionado 5 mL de TFA lentamente (pré-resfriada a -20°C). Após agitação a 0°C durante 20 minutos, a mistura reacional foi concentrada para remover TFA tanto quanto possível à temperatura ambiente sob vácuo elevado. O produto bruto foi purificado através de HPLC de fase reversa (Coluna: Waters Sunfire, 30 X 30 mm; fase Móvel: CH₃CN a 15%/H₂O a 85% com TFA a 0,1% para CH₃CN a 60%/H₂O a 40% com TFA a 0,1% por gradiente em 11 minutos; taxa de fluxo 40 mL/minuto; Detector: 215 nm de UV) e concentrado para fornecer (S)-N-((S)-1-Ciclo-hexil-2-((S)-2-[5-(1H-indol-3-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida **Exemplo 54** (96,1 mg, produção de 52% em duas etapas) como sal de TFA branco.

A fim de medir a capacidade dos compostos inventivos de se ligarem à bolsa de ligação de peptídeo de BIR3, um ELISA e um ensaio com base em células são utilizados.

Exemplo 136

ELISA

Os compostos são incubados com proteína de fusão de GST-BIR3 e peptídeo de SMAC biotinilado (AVPFAQK) em placas de 96 cavidades revestidas com estreptavidina. Para Elisa de XIAP BIR3 Smac, uma fusão de GST-BIR3 que contém os aminoácidos 248-358 de XIAP é empregada. Para Elisa de CIAP1 BIR3 Smac, uma fusão de GST-BIR3 que contém os aminoácidos 259-364 de CIAP1 é empregada. Em seguida à uma incubação de 30 minutos, as cavidades são extensivamente lavadas. A proteína de fusão GST-BIR3 restante é monitorada pelo ensaio ELISA envolvendo primeiro, incubação com anticorpos de anti-GST de cabra seguida por lavagem e incubação com anticorpos anticabra conjugados com fosfatase alcalina. O sinal é ampliado empregando-se Attophos (Promega) e lido com Cytoflour Ex 450 nm/40 e Em 580 nm. IC₅₀'s correspondem a concentração de composto que desloca metade do sinal de GST-BIR3. O IC₅₀ para Smac não biotinilado é 400 NM. Os valores de IC₅₀ de compostos dos Exemplos 1 - 103 nos ensaios ELISA descritos variaram de < 0,001 - 10 µM.

Exemplo 137Ensaio de Proliferação Celular

A capacidade dos compostos de inibir crescimento de célula de tumor *in vitro* é monitorada empregando-se o Ensaio de Proliferação Celular

5 Não radioativo Aquoso CellTiter 96® (Promega). Este ensaio é composto de soluções de um novo composto de tetrazólio [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio, sal interno; MTS] e um reagente de acoplamento de elétron (metossulfato de fenazina) PMS. MTS é biorreduzido através de células em um produto de formazana, cuja absor-

10 vência é medida a 490 nm. A conversão de MTS no produto de formazana solúvel aquoso é realizada por enzimas de desidrogenase encontradas em células metabolicamente ativas. A quantidade de produto de formazana como medida pela quantidade de absorvência a 490 nm é diretamente proporcional ao número de células vivas em cultura. Os valores de IC₅₀ dos com-

15 postos descritos nos Exemplos 1 - 103 nestes ensaios celulares variou de < 0,001 – 50 µM.

Exemplo 138

Comprimidos 1 compreendendo compostos da fórmula (I)

Comprimidos, compreendendo, como ingrediente ativo, 50 mg

20 de qualquer um dos compostos de fórmula (I) mencionados nos Exemplos 1 - 103 precedentes da composição seguinte são preparados empregando método rotineiro:

<u>Composição:</u>	
Ingrediente ativo	50 mg
Amido de trigo	60 mg
Lactose	50 mg
Sílica coloidal	5 mg
Talco	9 mg
Estearato de magnésio	1 mg
Total	175 mg

Fabricação: O ingrediente ativo é combinado com parte do amido de trigo, a lactose e a sílica coloidal e a mistura prensada através de uma

25 peneira. Uma parte adicional do amido de trigo é misturada com quantia de 5

vezes de água em um banho de água para formar uma pasta e a mistura feita primeiro é misturada com esta pasta até uma massa de plástico fraca ser formada.

- Os grânulos secos são prensados através de uma peneira que tem um tamanho de malha de 3 mm, misturado com uma mistura pré-peneirada (1 mm de peneira) do amido de milho restante, estearato de magnésio e talco e prensado para formar comprimidos ligeiramente biconvexos.

Exemplo 139

- Comprimidos 2 compreendendo compostos da fórmula (I)
- 10 Comprimidos, compreendendo, como ingrediente ativo, 100 mg de qualquer um dos compostos de fórmula (I) dos Exemplos 1 - 103 são preparados com os procedimentos padrões seguintes:

<u>Composição:</u>	
Ingrediente ativo	100 mg
Lactose cristalina	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnésio	5 mg
Total	447 mg

- Fabricação: O ingrediente ativo é misturado com os materiais de portador e prensados por meio de uma máquina de tabletagem (Korsch E-KO, Stempeldurchmesser 10 mm).

Exemplo 140

Cápsulas, compreendendo como ingrediente ativo, 100 mg de qualquer um dos compostos de fórmula (I) dados nos Exemplos 1 - 103, da composição seguinte são preparadas de acordo com procedimentos padrões

<u>Composição:</u>	
Ingrediente ativo	100 mg
Avicel	200 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg
Total	318,5 mg

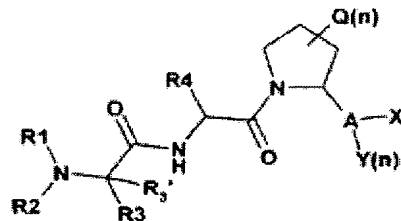
Fabricação é feita misturando os componentes e os enchendo em cápsulas de gelatina duras, tamanho 1.

O termo "ingrediente ativo" tal como empregado aqui refere-se a um composto de Fórmula I - VII ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, tal como definido aqui.

As modalidades preferidas acima são dadas para ilustrar o escopo e espírito da presente invenção. As descrições fornecidas aqui tornam evidentes, para aqueles versados na técnica, outras modalidades e exemplos. Estas outras modalidades e exemplos estão dentro da contemplação da presente invenção. Por conseguinte, a presente invenção deve ser limitada apenas pelas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I:



Fórmula I

e sais farmaceuticamente aceitáveis deste, em que

5 R_1 é H, C_1 - C_4 alquila, C_2 - C_4 alquenila, C_2 - C_4 alquinila ou C_3 - C_{10} cicloalquila, em que R_1 pode ser não-substituído ou substituído;

R_2 é H, C_1 - C_4 alquila, C_2 - C_4 alquenila, C_2 - C_4 alquinila, C_3 - C_{10} cicloalquila, em que R_2 pode ser não-substituído ou substituído;

R_1 e R_2 podem ser considerados juntos para formar um anel ou

10 R_3 e R_3' são independentemente H, CF_3 , C_2F_5 , C_1 - C_4 alquila, C_2 - C_4 alquenila, C_2 - C_4 alquinila, CH_2 -Z ou R_2 e R_3 considerados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam het, em que anel de alquila, alquenila, alquinila ou het pode ser não-substituído ou substituído;

Z é H, OH, F, Cl, CH_3 , CH_2Cl , CH_2F ou CH_2OH ;

15 R_4 é C_{0-10} alquila, C_{0-10} alquil- C_{3-10} cicloalquila, C_{0-10} alquil- C_{6-10} arila, C_{0-10} alquil-het, em que qualquer carbono pode ser substituído com um heteroátomo ou grupo da lista N, O, $S(O)_r$ e qualquer átomo pode ser não-substituído ou substituído;

20 A é um anel de heteroarila de 6 membros ou um sistema de anel fundido de 8 - 12 membros que pode incluir um anel heterocíclico de 5 - 7 membros contendo 1, 2, ou 3 átomos de heteroanel selecionados de N, O e S, que qualquer posição dos anéis é não-substituída ou substituída com um ou mais Q's;

r é 0, 1, ou 2;

25 Q e Y são independentemente H, F, Cl, Br, I, C_1 - C_{10} alquila, C_1 - C_{10} alcóxi, arila C_1 - C_{10} alcóxi, OH, O- C_1 - C_{10} -alquila, $(CH_2)_{0-6}$ - C_3 - C_7 cicloalquila, arila, arila C_1 - C_{10} alquila, O- $(CH_2)_{0-6}$ arila, $(CH_2)_{1-6}$ het, het, O- $(CH_2)_{1-6}$ het, - OR_{11} , $C(O)R_{11}$, - $C(O)N(R_{11})(R_{12})$, $N(R_{11})(R_{12})$, SR_{11} , $S(O)R_{11}$, $S(O)_2 R_{11}$,

$S(O)_2-N(R_{11})(R_{12})$, ou $NR_{11}-S(O)_2-(R_{12})$, em que alquila, cicloalquila e arila são não-substituídas ou substituídas, Q's independente pode ser ligado para formar um anel de 5 a 10 membros;

5 X é arila, C_3-C_{10} cicloalquila, ou het, substituído ou não-substituído, em que substituintes em arila, C_3-C_{10} cicloalquila e het são alquila, halo, alcóxi inferior, NR_5R_6 , CN, NO_2 ou SR_5 ;

R_5 e R_6 são independentemente H, F, Cl, Br, I, C_1-C_{10} alquila, C_1-C_{10} alcóxi, arila C_1-C_{10} alcóxi, OH, O- C_1-C_{10} -alquila, $(CH_2)_{0-6}-C_3-C_7$ cicloalquila, arila, aril C_1-C_{10} alquila, O- $(CH_2)_{0-6}$ arila, $(CH_2)_{1-6}$ het, het, O- $(CH_2)_{1-6}$ het, - OR_{11} , $C(O)R_{11}$, - $C(O)N(R_{11})(R_{12})$, $N(R_{11})(R_{12})$, SR_{11} , $S(O)R_{11}$, $S(O)_2R_{11}$, $S(O)_2-N(R_{11})(R_{12})$, ou $NR_{11}-S(O)_2-(R_{12})$,

cada n é independentemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7;

15 het é um anel heterocíclico monocíclico de 5 a 7 membros contendo 1 - 4 átomos de heteroanel selecionados de N,O e S ou um sistema de anel fundido de 8 - 12 membros que inclui um anel heterocíclico de 5 - 7 membros contendo 1, 2, ou 3 átomos de heteroanel selecionados de N, O e S, em que het é não-substituído ou substituído;

R_{11} e R_{12} são independentemente H, C_1-C_{10} alquila, $(CH_2)_{0-6}-C_3-C_7$ cicloalquila, $(CH_2)_{0-6}-(CH)_{0-1}(\text{aril})_{1-2}$, $C(O)-C_1-C_{10}$ alquila, - $C(O)-(CH_2)_{0-6}-C_3-C_7$ cicloalquila, - $C(O)-O-(CH_2)_{0-6}$ -arila, - $C(O)-(CH_2)_{0-6}-O$ -fluorenila, $C(O)-NH-(CH_2)_{0-6}$ -arila, $C(O)-(CH_2)_{0-6}$ -arila, $C(O)-(CH_2)_{0-6}$ -het, - $C(S)-C_1-C_{10}$ alquila, - $C(S)-(CH_2)_{0-6}-C_3-C_7$ cicloalquila, - $C(S)-O-(CH_2)_{0-6}$ -arila, - $C(S)-(CH_2)_{0-6}-O$ -fluorenila, $C(S)-NH-(CH_2)_{0-6}$ -arila, - $C(S)-(CH_2)_{0-6}$ -arila ou $C(S)-(CH_2)_{0-6}$ -het, $C(O)R_{11}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $S(O)_nR_{11}$, $S(O)_mNR_{11}R_{12}$, m = 1 ou 2, $C(S)R_{11}$, $C(S)NR_{11}R_{12}$, $C(S)OR_{11}$, em que alquila, cicloalquila e arila são não-substituídas ou substituídas; ou R_{11} e R_{12} juntos com o átomo de nitrogênio formam het;

em que o substituintes de alquila de R_{11} e R_{12} podem ser não-substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes selecionados de C_1-C_{10} alquila, halogênio, OH, O- C_1-C_6 alquila, - S- C_1-C_6 alquila, CF_3 ou $NR_{11}R_{12}$;

substituintes de cicloalquila substituída de R_{11} e R_{12} são substitu-

idos por um ou mais substituintes selecionados de um C₂-C₁₀ alqueno; C₁-C₆alquila; halogênio; OH; O-C₁-C₆alquila; S-C₁-C₆alquila, CF₃; ou NR₁₁R₁₂ e

het substituído ou arila substituída de R₁₁ e R₁₂ são substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, nitro, CN O-C(O)-C₁-C₄alquila e C(O)-O-C₁-C₄-alquila;

em que os substituintes em R₁, R₂, R₃, R₄, Q, e grupos A e X são independentemente halo, hidróxi, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, alcanóila inferior, alcóxi inferior, arila, alquila inferior de arila, alquila inferior de amino, amino, dialquilamino inferior, alcanóila inferior, alcóxi inferior de amino, nitro, ciano, alquila inferior de ciano, carbóxi, carbalcóxi inferior, alcanóila inferior, ariloila, arilalcanóila inferior, carbamoila, N-mono - ou N, Carbamoila de N-dialquila inferior, éster de ácido carbâmico de alquila inferior, amidino, guanidina, ureído, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, sulfoamino, sulfonamida, benzossulfonamida, sulfonato, alquila inferior de sulfanila, sulfonamida de arila, sulfonato de arila substituída por halogênio, alquilsulfinila inferior, arilsulfinila; aril-alquilsulfinila inferior, alquilarilsulfinila inferior, alquila inferior de sulfonila, arilsulfonila, aril-alquilsulfonila inferior, alquilarilsulfonila inferior de alquila de arila inferior, halogênio-alquilmercapto inferior, halogênio-alquilsulfonila inferior, fosfono (- P(=O)(OH)₂), fosforila de hidróxi-alcóxi inferior ou di-alcóxi fosforila inferior, (R₉)NC(O)-NR₁₀R₁₃, éster ou carbamatos ou -NR₈R₁₄ de ácido carbâmico de alquila inferior, em que R₈ e R₁₄ podem ser os mesmos ou diferentes e são independentemente H ou alquila inferior, ou R₈ e R₁₄ juntos com a átomo N formam um anel heterocíclico de 3 a 8 membros contendo um átomos de heteroanel de nitrogênio e podem opcionalmente conter um ou dois átomos de heteroanel adicionais selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, cujo anel heterocíclico pode ser não-substituído ou substituído com alquila inferior, halo, alquenila inferior, alquinila inferior, hidróxi, alcóxi inferior, nitro, amino, alquila inferior, amino, dialquil amino inferior, ciano, carbóxi, carbalcóxi inferior, formila, alcanóila inferior, oxo, carbamoila, N-inferior ou N, carbamoila de N-dialquila inferior, mercapto, ou alquiltio inferior, e

R₉, R₁₀, e R₁₃ são independentemente hidrogênio, alquila inferi-

or, alquila inferior substituída por halogênio, arila, alquila inferior de arila, arila substituída por halogênio, alquila inferior de arila substituída por halogênio.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que:

5 R_1 é H, C_1 - C_4 alquila, em que R_1 pode ser não-substituído ou substituído;

R_2 é H, C_1 - C_4 alquila, em que R_2 pode ser não-substituído ou substituído;

R_3 e R_3' são independentemente H, ou C_1 - C_4 alquila;

10 R_4 é C_5 - C_7 cicloalquila, especialmente ciclo-hexila, ou C_1 - C_4 alquila, especialmente isopropila;

A é um anel de heteroarila de 6 membros ou um sistema de anel fundido de 8 - 12 membros que pode incluir um anel heterocíclico de 5 - 7 membros contendo 1, 2, ou 3 átomos de heteroanel selecionados de N, O e S, em que qualquer posição dos anéis é não-substituída ou substituída com um ou mais Q's;

15 Q e Y são independentemente H, F, Cl, Br, I, C_1 - C_{10} alquila, C_1 - C_{10} alcóxi;

20 X é arila, C_3 - C_{10} cicloalquila, ou het, que podem ser substituídos ou não-substituídos.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que:

R_1 é H, ou metila;

R_2 é H, ou metila;

um dentre R_3 e R_3' é H e o outro é metila;

25 R_4 é ciclo-hexila, ou isopropila;

A é piridila, pirimidinila, indolila, benzotiazolila, ou quinolinila que pode ser não-substituído ou substituído com alquila inferior tal como metila, ou halo;

30 Q e Y são independentemente H, F ou Cl, alquila inferior, especialmente metila, etila, t - butila ou isopropila, a referida alquila inferior pode ser substituída tal como trifluorometila, alcóxi inferior tal como metóxi, alquil amino inferior tal como dimetil amino; e

X é quinolinila, isoquinolila, benzotiazolila, piridinila, indolila, benzoimidazolila, naftila, benzo[1,3]dioxolila, benzofurâila, naftiridina, pirrolo[2,3b]piridinila, indanzolila, benzotriazolila, indazolila, 2-oxobenzo-oxazolila, ou fenila, que pode ser substituída ou não-substituída.

5 4. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

5. Método para tratar um mamífero que sofre de uma doença proliferativa que compreende administrar ao referido mamífero com necessidade de tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

10 6. Método de modulação de proliferação celular compreendendo administração de uma quantidade eficaz do composto como definido na reivindicação 1 para modular a proliferação celular para uma célula ou mamífero com necessidade deste.

15 7. Método de inibição de proliferação celular compreendendo administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido na reivindicação 1, para inibir a proliferação celular para uma célula ou mamífero com necessidade deste.

20 8. Método de acordo com a reivindicação 7, em que a proliferação celular que é inibida é proliferação de células de câncer.

9. Método de tratamento de um mamífero sofrendo de câncer compreendendo administrar ao referido mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

10. Composto selecionado de:

25 N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(1H-indol-3-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;

N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(1H-indol-3-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;

30 N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(1H-indol-2-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;

N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 5 N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(2,3-diidro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 10 N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(5-indol-1-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-{2-[2-(2-oxo-3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 15 N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(6-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-{2-[2-(6-Fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida;
- N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- 20 N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(2-isoquinolin-4-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(5-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 25 N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(2-indazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-{2-[2-(5-Benzofuran-3-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-{2-[2-(2-Benzoimidazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- 30 N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(3-metil-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

- 2-Metilamino-N-(2-metil-1-{2-[2-(3-metil-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-propil)-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(1H-indol-3-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 5 N-{2-[2-(2-Benzotriazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(5-fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(6-fluoro-3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 10 N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(1H-indol-2-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(5-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 15 N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(1H-indol-3-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-{2-[2-(6-Fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(6-fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 20 N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(6-fluoro-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-{2-[5-(2-oxo-benzooxazol-3-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 25 N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(1,3-diidro-isoindol-2-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-{2-[2-(5-Benzimidazol-1-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- 30 N-{2-[2-(5-Benzotriazol-1-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;

- N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(5-indazol-1-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 5 N-(1-{2-[2-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(3,4-diidro-2H-quinolin-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(3-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 10 N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(5-fluoro-indol-1-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 15 N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(5-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-{2-[2-(2-Benzoimidazol-1-il-3-fluoro-piridin-4-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-{1-[2-(2-Benzoimidazol-1-il-piridin-4-il)-pirrolidina-1-carbonil]-2-metil-propil}-2-metilamino-propionamida;
- 20 dimetilamida de ácido 3-(5-{1-[2-Ciclo-hexil-2-(2-metilamino-propionilamino)-acetil]-pirrolidin-2-il}-piridin-3-il)-indol-1-carboxílico;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(1-etila-1H-indol-3-il)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 25 N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(5-naftalen-1-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[4-(6-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[4-(5-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 30 N-(2-{2-[5-(5-Cloro-2-metóxi-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

- N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(5-o-tolil-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-{2-[2-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- 5 N-(1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-{2-[5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(3-isopropil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 10 N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(5-naftalen-2-il-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(7-fenil-4,5,6,7-tetraidro-benzotiazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(1-fenil-isoquinolin-7-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida;
- 15 N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(7-fenil-6,7-diidro-5H-[2]pirindin-4-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(5-fenil-5,6,7,8-tetraidro-quinolin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-[2-[7-(4-fluoro-fenil)-benzotiazol-2-il]-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 20 N-(2-{2-[2-Cloro-5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(2-{2-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 25 N-(1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-{2-[5-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(3,5-dimetil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(2-{2-[5-(4-terc-Butil-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 30 N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[5-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;

- N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(5-p-tolil-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(5-m-tolil-piridin-3-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida;
- 5 N-[2-(2-[2,3'] Bipiridinil-5'-il-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida;
- N-[2-(2-[3,3'] Bipiridinil-5-il-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida;
- 10 N-[2-(2-[3,4'] Bipiridinil-5-il-pirrolidin-1-il)-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil]-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(6-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(5-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 15 N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(6-indol-1-il-2-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(6-indol-1-il-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(2-metil-6-o-tolil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- 20 N-{1-Ciclo-hexil-2-oxo-2-[2-(6-o-tolil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-metil-6-(3-metil-indol-1-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 25 N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[2-metil-6-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-{2-[2-(6-Benzoimidazol-1-il-2-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(2-metil-6-naftalen-1-il-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- 30 N-{2-[2-(6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;

- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(3-isopropil-fenil)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(2,3-diidro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 5 N-{1-Ciclo-hexil-2-[2-(2-metil-6-naftalen-2-il-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(5-fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-{2-[6-(5-Fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida;
- 10 N-{2-[2-(6-Benzofuran-3-il-2-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclo-hexil-2-oxo-etil}-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(1H-indol-3-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 15 N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(1H-indol-3-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-{2-[6-(1H-Indol-3-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 20 N-(1-{2-[6-(5-Fluoro-3-metil-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(5-fluoro-3-metil-indol-1-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 25 N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(5-fluoro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-{2-[6-(5-Fluoro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida;
- N-(1-Ciclo-hexil-2-{2-[6-(5-fluoro-indol-1-il)-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida;
- 30 dimetilamida de ácido 3-(6-{1-[2-Ciclo-hexil-2-(2-metilamino-propionilamino)-acetil]-pirrolidin-2-il}-2-metil-pirimidin-4-il)-indol-1-carboxílico;

dimetilamida de ácido 3-(2-metil-6-{1-[3-metil-2-(2-metilamino-propionilamino)-butiril]-pirrolidin-2-il}-pirimidin-4-il)-indol-1-carboxílico;

dimetilamida de ácido 3-(6-{1-[2-Ciclo-hexil-2-(2-metilamino-propionilamino)-acetil]-pirrolidin-2-il}-pirimidin-4-il)-indol-1-carboxílico;

- 5 N-(1-{2-[6-(6-Fluoro-2,3-diidro-indol-1-il)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidina-1-carbonil}-2-metil-propil)-2-metilamino-propionamida; e sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE PIRROLIDINA COMO INIBIDORES DE IAP".

A presente invenção refere-se a novos compostos inibidores de

5 IAP de: Fórmula (I):

