



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

(21) PI 0720059-5 A2



* B R P I 0 7 2 0 0 5 9 A 2 *

(22) Data de Depósito: 11/12/2007

(43) Data da Publicação: 17/12/2013

(RPI 2241)

(51) Int.Cl.:

C07D 401/14

C07D 403/04

C07D 403/14

C07D 405/14

C07D 413/14

A61K 31/404

A61P 35/00

(54) Título: COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO
INIBIDORES DE CINASE

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 11/12/2006 US 60/869,548

(73) Titular(es): IRM LLC

(72) Inventor(es): Ha-Soon Choi, Pamela Albaugh, Shenlin
Huang, Yi Fan, Yuan Mi, Zuosheng Liu

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007025447 de
11/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/073480de
19/06/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO INIBIDORES DE CINASE**".

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício de prioridade para Pedido de Patente Provisória dos Estados Unidos Número 60/869,548, depositada em 11 de Dezembro de 2006. A descrição total deste pedido é incorporada aqui por referência em sua totalidade e para todos os propósitos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo da invenção

A presente invenção fornece uma nova classe de compostos, composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e métodos de usar tais compostos para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios associados com atividade de cinase anormal ou desregulada, particularmente TrkA, TrkB, TrkC, PDGFR e *c-kit*.

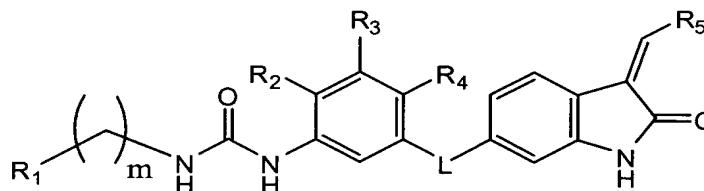
Antecedentes

As proteínas cinases representam uma grande família de proteínas, que desempenha um papel central na regulação de uma ampla variedade de processos celulares e mantendo o controle sobre a função celular. Uma lista, não-limitante, parcial destas cinases inclui: tirosina cinases receptoras tais como cinase de receptor de fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF-R), o receptor de fator de crescimento de nervo, Trk-A, -B e -C, e o receptor de fator de crescimento de fibroblasto, FGFR3; tirosina cinases não-receptoras tal como Abl e a cinase de fusão BCR-Abl, Lck, Csk, Fes, BTK, Bmx e c-src; e serina/treonina cinases tais como Aurora, c-RAF, SGK, MAP cinases (por exemplo, MKK4, MKK6, etc.) e SAPK2 α e SAPK2 β . A atividade de cinase aberrante foi observada em muitos estados de doença incluindo distúrbios proliferativos benignos e malignos bem como doenças resultantes da ativação inapropriada dos sistemas imune e nervoso.

Os novos compostos desta invenção inibem a atividade de uma ou mais proteínas cinases e são, portanto, esperados ser úteis no tratamento de doenças associadas à cinase tais como câncer pancreático, carcinoma de tireoide papilar e neuroblastoma.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a presente invenção fornece compostos de Fórmula I:



em que:

L é selecionado de O, NH e S;

m é selecionado de 0 e 1;

R₁ é selecionado de fenila, piridinila, furanila, isoxazolila, pirazolila e tiazolila; em que as referidas fenila, piridinila e furanila de R₁ podem ser opcionalmente substituídas com 1 a 3 radicais independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquila substituída por halo, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ alcóxi substituído por halo, C₁₋₄ alquila substituída por ciano, -XR₆ e -NR_{7a}R_{7b}; em que X é selecionado de uma ligação e C₁₋₄ alquileno; R₆ é selecionado de C₃₋₈ heterocicloalquila e C₃₋₁₂ cicloalquila; em que R₆ é opcionalmente substituído com 1 a 2 radicais independentemente selecionados de ciano e C₁₋₄ alquila; e R_{7a} e R_{7b} são independentemente selecionados de hidrogênio e C₁₋₄ alquila; em que as referidas isoxazolila, pirazolila e tiazolila de R₁ podem ser opcionalmente substituídas com 1 a 2 radicais independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquila substituída por halo, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ alcóxi substituído por halo e C₁₋₄ alquila substituída por ciano;

R₂ é selecionado de metila, halo, metóxi e ciano;

R₃ é selecionado de metila, halo, metóxi e ciano;

R₄ é selecionado de metila, halo, metóxi e ciano;

R₅ é selecionado de pirrolila e imidazol; em que a referida pirrolila ou imidazolila de R₅ pode ser opcionalmente substituída com 1 a 2 radicais independentemente selecionados de C₁₋₄ alquila, ciano, -C(O)OR_{8a}, -C(O)NR_{8a}R_{8b}, -X₂NR_{8a}X₂NR_{8a}R_{8b} e -C(O)NR_{8a}X₂NR_{8a}R_{8b}; em que os referidos substituintes de alquila de R₅ são opcionalmente substituídos com -

NR_{9a}R_{9b}; em que R_{8a}, R_{8b}, R_{9a} e R_{9b} são cada qual independentemente selecionado de hidrogênio e C₁₋₄ alquila; cada X₂ é independentemente C1-4 alquilenos; e os derivados de N-óxido, derivados de pro-fármaco, derivados protegidos, isômeros individuais e mistura de isômeros destes; e os sais farmaceuticamente aceitáveis e solvatos (por exemplo hidratos) de tais compostos.

Em um segundo aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que contém um composto de Fórmula I ou um derivado de N-óxido, isômeros individuais e mistura de isômeros destes; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em mistura com um ou mais excipientes adequados.

Em um terceiro aspecto, a presente invenção fornece um método de tratar uma doença em um animal em que a inibição de atividade de cinase, particularmente, atividade de TrkA, TrkB, TrkC, PDGFR e *c-kit*, pode prevenir, inibir ou melhorar a patologia e/ou sintomatologia da doenças, cujo método compreende administrar ao animal uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um derivado de N-óxido, isômeros individuais e mistura de isômeros destes, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em um quarto aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto de Fórmula I na fabricação de um medicamento para tratar uma doença em um animal em que atividade de cinase, particularmente atividade de TrkA, TrkB, TrkC, PDGFR e *c-kit*, contribui para a patologia e/ou sintomatologia da doença.

Em um quinto aspecto, a presente invenção fornece um processo para preparação de compostos de Fórmula I e os derivados de N-óxido, derivados de pro-fármaco, derivados protegidos, isômeros individuais e mistura de isômeros destes, e os sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

30 Definições

"Alquila" como um grupo e como um elemento estrutural de outros grupos, por exemplo alquila substituída por halo e alcóxi, pode ser de

cadeia linear ou ramificada. C₁₋₄-alcóxi inclui, metóxi, etóxi, e similares. Alquila substituída por halo inclui trifluorometila, pentafluoroetila, e similares.

"Arila" significa uma construção de anel aromático monocíclico ou bicíclico fundido contendo seis a dez átomos de carbono de anel. Por exemplo, arila pode ser fenila ou naftila, preferivelmente fenila. "Arileno" significa um derivado de radical divalente de um grupo arila.

"Heteroarila" é como definido para arila acima onde um ou mais dos membros de anel é um heteroátomo. Por exemplo heteroarila inclui piridila, indolila, indazolila, quinoxalinila, quinolinila, benzofuranila, benzopirani-
10 la, benzotiopiranila, benzo[1,3]dioxol, imidazolila, benzo-imidazolila, pirimidinila, furanila, oxazolila, isoxazolila, triazolila, tetrazolila, pirazolila, tienila, etc.

"Cicloalquila" significa uma construção de anel monocíclico, bicíclico fundido ou policíclico em ponte, saturado ou parcialmente insaturado contendo o número de átomos de anel indicado. Por exemplo, C₃₋₁₀ cicloal-
15 quila inclui ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-exila, etc.

"Heterocicloalquila" significa cicloalquila, como definido neste pedido, contanto que um ou mais dos carbonos de anel indicados, são substituídos por uma porção selecionada de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂-, em que R é hidrogênio, C₁₋₄ alquila ou um grupo de proteção de
20 nitrogênio. Por exemplo, C₃₋₈ heterocicloalquila como usado neste pedido para descrever compostos da invenção inclui morfolino, pirrolidinila, pirrolidinil-2-ona, piperazinila, piperidinila, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]dec-8-ila, etc.

"Halogênio" (ou halo) preferivelmente representa cloro ou flúor,
25 porém pode também ser bromo ou iodo.

"Formas mutantes de BCR-Abl" significa uma única ou múltiplas mudanças de aminoácido da sequência tipo selvagem. Acima de 22 mutações foram reportados até esta data com o mais comum sendo G250E, E255V, T315I, F317L e M351T.

"NTKR1" é o nome do gene equivalente à proteína TrkA; "NT-
30 KR2" é o nome do gene equivalente à proteína TrkB; e "NTKR3" é o nome do gene equivalente à proteína TrkC.

"Tratar", "tratando" e "tratamento" referem-se a um método de aliviar ou abrandar uma doença e/ou seus sintomas acompanhantes.

Descrição das Modalidades Preferidas

A presente invenção fornece compostos, composições e métodos para o tratamento de doença relacionada à cinase, particularmente TrkA, TrkB, TrkC, PDGFR e *c-kit*. Por exemplo, inibidores de TrkA, TrkB e TrkC são úteis para o tratamento de câncer pancreático, carcinoma de tireoide papilar e neuroblastoma.

Em uma modalidade, com referência aos compostos de Fórmula I, R_5 é selecionado de pirrolila e imidazolila; em que a referida pirrolila ou imidazolila de R_5 pode ser opcionalmente substituída com 1 a 2 radicais independentemente selecionados de C_{1-4} alquila, ciano, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH$ e $-C(O)NH(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$; em que os referidos substituintes de alquila de R_5 são opcionalmente substituídos com $-NH_2$.

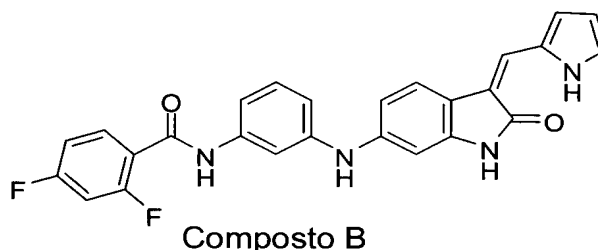
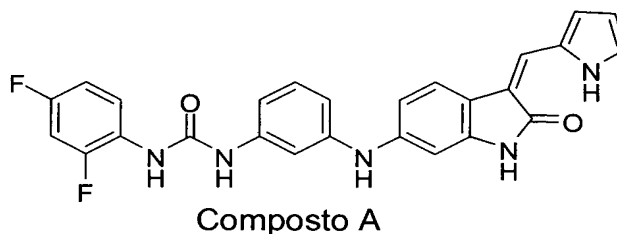
Em outra modalidade, R_1 é selecionado de fenila, piridinila, furanila, isoxazolila, pirazolila e tiazolila.

Em outra modalidade, as referidas fenila, piridinila e furanila de R_1 podem ser opcionalmente substituídas com 1 a 3 radicais independentemente selecionados de flúor, cloro, trifluorometila, metila, etila, metóxi, trifluorometóxi, difluorometila, 1,1-difluoroetila, etil-piperazinil-metila, etil-piperazinila, terc-butila, isopropila, dietil-amino-etóxi, dimetil-amino, 2-cianopropan-2-ila e 1-cianociclopropila.

Em outra modalidade, as referidas isoxazolila, pirazolila e tiazolila de R_1 podem ser opcionalmente substituídas com 1 a 2 radicais independentemente selecionados de flúor, cloro, trifluorometila, metila, etila, metóxi, trifluorometóxi, difluorometila, 1,1-difluoroetila, terc-butila, isopropila, dimetil-amino, 2-cianopropan-2-ila e 1-cianociclopropila.

Em outra modalidade, alguns compostos da invenção mostram pelo menos um aumento de 50% em biodisponibilidade, em comparação as concentrações de plasma, acima dos compostos que não contêm uma ligação de ureia. Por exemplo, o seguinte é uma comparação entre o composto 17 da tabela 1 e o composto equivalente contendo uma ligação de não-ureia

(composto A):



A concentração de plasma de composto 17 é 2,2 vezes, 4,1 vezes, 4,7 vezes e 2,3 vezes aquela de composto A em 30 minutos, 1 hora, 3 horas e 5 horas, respectivamente. Compostos da invenção têm ligação de ureia que oferece mais estabilidade por meio de melhor solubilidade ou melhor permeabilidade em comparação com as ligações de amida.

Compostos da invenção são significativamente mais potentes para TrkA, TrkB e TrkC em comparação com os compostos equivalentes onde a ligação de ureia é substituída com uma ligação de amida. Por exemplo, o composto 17 é pelo menos 132 vezes mais potente para TrkA, TrkB e TrkC do que o composto A.

Em outra modalidade são compostos detalhados nos Exemplos e Tabela I, *infra*.

Em uma outra modalidade são compostos selecionados de: 1-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]fenil}-3-(3-trifluorometilfenil)ureia; 1-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3,4,5-trifluorofenil)ureia; 1-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]fenil}-3-(2,4,5-trifluorofenil)ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-fenil-ureia; 1-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-fenil-ureia; 1-{2-Metil-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-fenil-ureia; 1-(2-Flúor-fenil)-3-{3-[2-

oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Flúor-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Flúor-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2-Cloro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Cloro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Cloro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,3-Difluoro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,5-difluoro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,6-difluoro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,4-Difluoro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(2,4,6-trifluoro-fenil)-ureia; 1-(3,5-Difluoro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(2,3,4-trifluoro-fenil)-ureia; 1-(2-flúor-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-flúor-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2-Cloro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Flúor-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-cloro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-cloro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-(2,5-Difluoro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,5-Difluoro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-

2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,6-difluoro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,4-difluoro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(2,4,6-trifluoro-fenil)-ureia; 1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-flúor-3-metil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2-Flúor-5-metil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,5-Dimetil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Etil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2-Flúor-3-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-flúor-5-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2-flúor-5-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometóxi-fenil)-ureia; 1-(3-metóxi-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-difluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Flúor-3-metóxi-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-[3-(1,1-Difluoro-etil)-fenil]-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,5-Dimetil-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Etil-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-

ureia; 1-(3-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Flúor-3-trifluorometil-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Difluorometil-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Flúor-3-metóxi-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-[3-(1,1-Difluoro-etil)-fenil]-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,5-Dicloro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,4-Dicloro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,5-Dicloro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-[3-(4-Etil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,5-Dicloro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,5-Dicloro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,4-Dicloro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,4-Dicloro-

fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,5-Dimetil-furan-3-il)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(5-terc-Butil-2-metil-furan-3-il)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{2-Metil-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-(2-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-metil-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{4-Metóxi-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-(2-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-metóxi-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{4-Flúor-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(2-flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{4-Flúor-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{2-Flúor-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{2-Flúor-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(2-flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-metil-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-metóxi-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-flúor-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-m-tolil-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-m-tolil-ureia; 1-(3-Isopropil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-terc-Butil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{3-Ciano-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(2-flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-(3-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilsulfanil]-fenil}-ureia; 1-(2-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-

oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilsulfanil]-fenil}-ureia; 1-
 {3-Ciano-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-
 fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-
 di-hidro-1H-indol-6-ilsulfanil]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{3-Ciano-
 5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-
 5 flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-flúor-3-
 [2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia;
 1-{4-Flúor-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-
 fenil}-3-(3-trifluorometóxi-fenil)-ureia; 1-{2-Flúor-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-
 10 ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometóxi-fenil)-
 ureia; 1-(3-Cloro-fenil)-3-{3-[3-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-
 hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-
 2,3-di-hidro-1H-indol-5-ilamino]-fenil}-3-fenil-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-
 ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(2-trifluorometil-fenil)-
 15 ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-
 fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{3-[3-(4-Ciano-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-
 oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-fenil-ureia; 1-(4-Flúor-fenil)-3-{3-
 [3-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-
 fenil}-ureia; ácido 5-(6-{3-[3-(3-Flúor-fenil)-ureído]-fenilamino}-2-oxo-1,2-di-
 20 hidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; (2-dietilamino-etil)-amida
 de ácido 5-(6-{3-[3-(3-Flúor-fenil)-ureído]-fenilamino}-2-oxo-1,2-di-hidro-indol-
 3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; 1-(4-Dimetilamino-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-
 (1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-
 Flúor-fenil)-3-{3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-
 25 indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; ácido 5-(6-{3-[3-(4-Flúor-fenil)-ureído]-
 fenilamino}-2-oxo-1,2-di-hidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; 1-
 {3-Metóxi-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-
 fenil}-3-fenil-ureia; 1-(3-Cloro-fenil)-3-{3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-ilmetileno)-
 2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Cloro-fenil)-3-{3-[3-(2-
 30 etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-
 fenil}-ureia; 1-(2,6-Dicloro-piridin-4-il)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-
 2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(5-Metil-2-trifluorometil-furan-3-

il)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-piridin-3-il-ureia; ácido 5-(2-Oxo-6-{3-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenilamino}-1,2-di-hidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; éster metílico de ácido 5-(2-Oxo-6-{3-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenilamino}-1,2-di-hidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; 1-{3-[3-(4-Metil-1H-imidazol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{3-[3-(2-Etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; éster metílico de ácido 5-(6-{2-Metil-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenilamino}-2-oxo-1,2-di-hidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-trifluorometóxi-fenil)-ureia; 1-{3-[3-(4-Ciano-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{3-[3-(4-Ciano-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-benzil)-ureia; éster metílico de ácido 5-(6-{3-[3-(5-Metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-ureído]-fenilamino}-2-oxo-1,2-di-hidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; 1-[3-(Ciano-dimetil-metil)-fenil]-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-[3-(1-Ciano-ciclopropil)-fenil]-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{3-Flúor-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; e 1-(2,5-Dicloro-fenil)-3-{4-flúor-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia.

Outra modalidade inclui todas as variações isotópicas adequadas dos compostos da invenção, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Uma variação isotópica de um composto da invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável deste é definida como uma em que pelo menos um átomo é substituído por um átomo tendo o mesmo número atômico porém uma massa atômica diferente da massa atômica habitualmente encontrada na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos com-

postos da invenção e sais farmacologicamente aceitáveis destes incluem porém não são limitados aos isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio e oxigênio tais como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , e ^{36}Cl . Certas variações isotópicas dos compostos da invenção e sais farmacologicamente aceitáveis destes, por exemplo, aqueles em que um isótopo radioativo tal como ^3H ou ^{14}C é incorporado, são úteis em estudos de distribuição ao tecido de fármaco e/ou substrato. Em exemplos particulares, isótopos ^3H e ^{14}C podem ser usados para sua facilidade de preparação e detectabilidade. Em outros exemplos, substituição com isótopos tal como ^2H pode fornecer certas vantagens terapêuticas resultando em maior estabilidade metabólica, tal como aumento *in vivo* de meia-vida ou necessidades de dosagem reduzidas. Variações isotópicas dos compostos da invenção ou sais farmacologicamente aceitáveis destes podem geralmente ser preparados por procedimentos convencionais usando variações isotópicas apropriadas de reagentes adequados.

Farmacologia e Utilidade

Compostos da invenção modulam a atividade de cinases e, como tais, são úteis para tratar doenças ou distúrbios em que cinases, contribuem para a patologia e/ou sintomatologia da doença. Exemplos de cinases que são inibidas pelos compostos e composições descritos aqui e contra os quais os métodos descritos aqui são úteis incluem, porém não são limitados a, cinases TrkA, TrkB, TrkC, PDGFR e c-kit.

As famílias trk de receptores de neurotrofina (TrkA ou "NTKR1", TrkB ou "NTKR2", e TrkC ou "NTKR3") são capazes de controlar a sobrevivência e crescimento de célula de tumor bem como diferenciação, migração e metástase.

Proteína NTKR2 (TrkB) é expressa em células tipo neuroendócrina no intestino delgado e cólon, nas células alfa do pâncreas, nos monócitos e macrófagos dos linfonodos e do baço, e nas camadas granulares da epiderme. Expressão da proteína TrkB foi associada com uma progressão não-favorável de tumores de Wilm e de neuroblastomas. TrkB é, além disso, expressa em células cancerosas da próstata porém não em células normais.

NTRK3 (TrkC) e seus membros de família intimamente relacionados NTRK1 (TrkA) e NTRK2 (TrkB) são implicados no desenvolvimento e progressão do câncer, possivelmente por super-regulação do receptor, seu ligante (Fator de Crescimento de Nervo, Fator Neurotrófico Derivado de Cérebro, Neurotrofinas) ou ambos. Expressão elevada de NTRK2 e/ou seu ligante BDNF foram mostrados em carcinomas pancreáticos e da próstata, tumores de Wilm e neuroblastomas. Além disso, expressão elevada de NTRK3 é uma característica de Melanoma, especialmente em casos com metástase cerebral. Em muitos casos expressão de Trk elevada é associada com comportamento de tumor agressivo, prognóstico ruim e metástase.

NTRK2 é um potente inibidor de *anoikis*, definido como apoptose induzida por perda de ligação de uma célula a sua matriz. Por ativação da Fosfatidilinositol-3-cinase/eixo de sinalização de Proteína Cinase B, NTRK2 foi mostrado promover a sobrevivência de células epiteliais não-transformadas em culturas tridimensionais e induzir formação de tumor e metástase daquelas células em camundongos imunocomprometidos.

Anormalidades genéticas, isto é, mutações de ponto e recombinações cromossômicas envolvendo tanto NTRK2 quanto NTRK3 foram encontrados em uma variedade de tipos de câncer. Em um método amplo conhecido para identificar mutantes de ponto em tirosina cinases tanto mutações NTRK2 quanto NTRK3 foram encontradas em linhagens celulares e amostras primárias de pacientes com câncer colorretal (Manning e outros, 2002, Bardelli e outros, 2003). Embora nenhuma outra validação dos vários mutantes tenha sido apresentada nesta análise, a implicação de membros da família Trk na regulação de metástase sugere uma relevância funcional desta observação em câncer colorrectal.

Além disso, translocações cromossômicas envolvendo tanto NTRK1 quanto NTRK3 foram encontradas em diversos diferentes tipos de tumores. Recombinações de gene envolvendo NTRK1 e um grupo de parceiros de fusão diferentes (TPM3, TPR, TFG) são uma característica de um subgrupo de cânceres de tireoide papilar. Além disso, câncer de mama secretório, fibrossarcoma infantil e nefroma mesoblástico congênito foram mos-

trados ser associados com uma recombinação cromossômica t(12;15) gerando um gene de fusão ETV6-NTRK3 que foi mostrado ter atividade de cinase construtiva e potencial de transformação em diversas diferentes linhagens celulares incluindo fibroblastos, células hematopoiéticas e células epiteliais de mama.

PDGF (Fator de Crescimento derivado de Plaqueta) é um fator de crescimento de ocorrência muito comum, que desempenha um papel importante tanto em crescimento normal quanto também em proliferação celular patológica, tal como é visto em carcinogênese e em doenças das células do músculo liso de vasos sanguíneos, por exemplo em aterosclerose e trombose. Compostos da invenção podem inibir a atividade de receptor de PDGF (PDGFR) e são, portanto, adequados para o tratamento de doenças de tumor, tais como gliomas, sarcomas, tumores de próstata, e tumores do cólon, mama, e ovário.

Compostos da presente invenção, podem ser usados não apenas como uma substância de inibição de tumor, por exemplo em câncer de pulmão de célula pequena, porém também como um agente para tratar distúrbios proliferativos não-malignos, tais como aterosclerose, trombose, psoríase, esclerodermia e fibrose, bem como para a proteção de células tronco, por exemplo para combater o efeito hemotóxico de agentes quimioterápicos, tal como 5-fluoruracil, e em asma. Compostos da invenção podem especialmente ser usados para o tratamento de doenças, que respondem a uma inibição da cinase de receptor de PDGF.

Compostos da presente invenção mostram efeitos úteis no tratamento de distúrbios que surgem como um resultado de transplante, por exemplo, transplante alogênico, especialmente rejeição de tecido, tal como especialmente bronquiólite obliterante (OB), isto é uma rejeição crônica de transplantes de pulmão alogênicos. Ao contrário dos pacientes sem OB, aqueles com OB frequentemente mostram uma concentração elevada de PDGF em fluidos de lavagem broncoalveolar.

Compostos da presente invenção são também eficazes em doenças associadas com proliferação e migração da célula de músculo liso

vascular (onde PDGF e PDGF-R frequentemente também desempenham um papel), tais como restenose e aterosclerose. Estes efeitos e as consequências destes para a proliferação ou migração das células de músculo liso vasculares *in vitro* e *in vivo* podem ser demonstradas por administração dos compostos da presente invenção, e também por investigação de seu efeito sobre o espessamento da íntima vascular após dano mecânico *in vivo*.

Abelson tirosina cinase (isto é, Abl, c-Abl) é envolvido na regulação do ciclo celular, na resposta celular ao estresse genotóxico, e na transmissão de informação a cerca de ambiente celular por meio de sinalização de integrina. De modo geral, parece que a proteína Abl desempenha um papel complexo como um módulo celular que integra sinais de várias fontes extracelulares e intracelulares e que influencia decisões com referência ao ciclo celular e apoptose. Abelson tirosina cinase inclui subtipos derivados tais como a BCR-Abl de fusão quimérica (oncoproteína) com atividade de tirosina cinase desregulada ou a v-Abl. BCR-Abl é crucial na patogênese de 95% de leucemia mielógena crônica (CML) e 10% de leucemia linfocítica aguda. STI-571 (Gleevec) é um inibidor da BCR-Abl tirosina cinase oncogênica e é usado para o tratamento de leucemia mieloide crônica (CML). Entretanto, alguns pacientes no estágio de crise explosiva de CML são resistentes a STI-571 devido às mutações na BCR-Abl cinase. Mais de 22 mutações foram relatadas até esta data com as mais comuns sendo G250E, E255V, T315I, F317L e M351T.

Compostos da presente invenção inibem abl cinase, especialmente v-abl cinase. Os compostos da presente invenção também inibem BCR-Abl cinase tipo selvagem e mutações de BCR-Abl cinase e são desse modo adequados para o tratamento de câncer positivo de Bcr-abl e doenças de tumor, tais como leucemias (especialmente leucemia mieloide crônica e leucemia linfoblástica aguda, onde especialmente mecanismos apoptóticos de ação são encontrados), e também exibem efeitos sobre o subgrupo de células tronco leucêmicas bem como potencial para a purificação destas células *in vitro* após remoção das referidas células (por exemplo, remoção de medula óssea) e reimplantação das células uma vez que elas foram livradas

de células de câncer (por exemplo, reimplantação de células de medula óssea purificadas).

Certas condições proliferativas anormais são acreditadas ser associadas com expressão de raf e são, portanto, acreditadas ser responsáveis à inibição de expressão de Raf. Níveis anormalmente elevados de expressão da proteína raf são também implicados em transformação e proliferação celular anormal. Estas condições proliferativas anormais são também acreditadas ser responsivas à inibição de expressão de Raf. Por exemplo, expressão da proteína c-raf é acreditada desempenhar um papel em proliferação celular anormal uma vez que foi relatado que 60% de todas as linhagens de célula de carcinoma de pulmão expressam níveis incomumente elevados de proteína e mRNA de c-raf. Outros exemplos de condições proliferativas anormais são distúrbios hiperproliferativos tais como cânceres, tumores, hiperplasia, fibrose pulmonar, angiogênese, psoríase, aterosclerose e proliferação celular de músculo liso nos vasos sanguíneos, tais como estenose ou restenose seguindo angioplastia. A série de reação de sinalização celular da qual raf é uma parte foi também implicada em distúrbios inflamatórios caracterizados por proliferação de célula T (crescimento e ativação de célula T), tais como rejeição de enxerto de tecido, choque por endotoxina, e nefrite glomerular, por exemplo.

A família de proteínas cinases ribossômicas S6 humanas consistem em pelo menos 8 membros (RSK1, RSK2, RSK3, RSK4, MSK1, MSK2, p70S6K e p70S6 Kb). Proteínas cinases de proteína S6 ribossômica desempenham importantes funções pleotrópicas, entre elas está um papel chave na regulação de translação de mRNA durante biossíntese de proteína (Eur. J. Biochem, Novembro de 2000; 267(21): 6321-30, Exp Cell Res. Nov. 25, 1999; 253 (1):100-9, Mol Cell Endocrinol. 25 de maio de 1999; 151(1-2):65-77). A fosforilação da proteína ribossômica S6 por p70S6 foi também implicada na regulação de motilidade celular (Immunol. Cell Biol. Agosto de 2000; 78(4):447-51) e crescimento celular (Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 2000;65:101-27), e portanto, pode ser importante em metástase de tumor, na resposta imune e reparo de tecido bem como outras condições de doen-

ça.

Flt3 é um membro da família de tirosina cinase receptora tipo III (RTK). Flt3 (tirosina cinase tipo fms) é também conhecido como FLk-2 (cinase 2 de fígado fetal). Expressão aberrante do gene de Flt3 foi documentada em leucemias tanto em adulto quanto na infância incluindo leucemia mieloi-
 5 de aguda (AML), AML com mielodisplasia de trilhaagem (AML/TMDS), leucemia linfoblástica aguda (ALL), e síndrome mielodisplásica (MDS). Ativação de mutações do receptor de Flt3 foi encontrada em cerca de 35% de pacientes com leucemia mieloblástica aguda (AML), e é associada com um prog-
 10 nóstico ruim. A mutação mais comum envolve duplicação na estrutura dentro do domínio justamembrana, com um adicional de 5-10% de pacientes tendo uma mutação de ponto em asparagina 835. Ambas estas mutações são associadas com ativação constitutiva da atividade de tirosina cinase de Flt3, e resultam em proliferação e sinais de viabilidade na ausência de ligante. Pa-
 15 cientes expressando a forma mutante do receptor foram mostrados ter uma chance diminuída de cura. Desse modo, existe evidência acumulante para um papel para atividade de Flt3 cinase hiperativada (mutada) em leucemias humanas e síndrome mielodisplásica.

Os compostos da presente invenção também inibem processos
 20 celulares envolvendo fator de célula tronco (SCF, também conhecido como o ligante *c-kit* ou fator aço), tais como inibição de autofosforilação de receptor de SCF (*kit*) e ativação estimulada por SCF de MAPK cinase (proteína cinase ativada por mitógeno). Células MO7e são uma linhagem de célula de leucemia promegacariocítica humana, que depende de SCF para proliferação.
 25 Compostos da invenção podem inibir a autofosforilação de receptores de SCF.

Aurora-2 é uma serina/treonina proteína cinase que foi implicada em câncer humano, tal como cólon, mama e outros tumores sólidos. Esta cinase é acreditada estar envolvida em eventos de fosforilação de proteína
 30 que regulam o ciclo celular. Especificamente, Aurora-2 pode desempenhar um papel no controle da segregação precisa de cromossomos durante mitose. Misregulação do ciclo celular pode resultar em proliferação celular e ou-

tras anormalidades. Em tecido de câncer de cólon humano, a proteína aurora-2 foi descoberta ser superexpressa.

A família Aurora de serina/treonina cinases [Aurora-A ("1"), B ("2") e C ("3")] é essencial para proliferação celular. Estas proteínas são responsáveis por segregação de cromossomo, função de fuso mitótico e citocinese e são ligadas a tumorigênese. Níveis elevados de todos os membros de família Aurora são observados em uma ampla variedade de linhagens de célula de tumor. Aurora cinases são superexpressas em muitos tumores humanos e isto é relatado ser associado com instabilidade cromossômica em tumores mamários. Por exemplo, atividade aberrante de aurora A cinase foi implicada em cânceres colorretais, gástricos, de bexiga humana e ovários e níveis elevados de Aurora-A foram também relatados em linhagens de célula de tumor renal, cervical, neuroblastoma, melanoma, linfoma, pancreático e de próstata. Aurora-B é também altamente expressa em múltiplas linhagens de célula de tumor humana, por exemplo, células leucêmicas e cânceres colorretais. Aurora-C, que é normalmente apenas encontrada em células germinativas, é também superexpressa em uma porcentagem elevada de cânceres colorretais primários e em uma variedade de linhagens de célula de tumor incluindo células de adenocarcinoma cervical e carcinoma de mama. Com base na função conhecida das Aurora cinases, inibição de sua atividade deve romper mitose levando à interrupção do ciclo celular. *In vivo*, um inibidor de Aurora portanto diminui crescimento de tumor e induz regressão.

A inativação de Chk1 e Chk2 anula a interrupção de G2/M que é induzida por DNA danificado e sensibiliza as células deficientes de ponto de controle resultantes à morte por eventos de danificação de DNA. Como células de câncer são mais sensíveis com respeito à anulação do ponto de controle de G2/M do que células normais existe grande interesse em compostos, que inibem Chk1, Chk2 ou Chk1 e Chk2, como um resultado anulam o ponto de controle de G2/M e melhoram a morte de células de câncer por eventos de danificação de DNA.

Acredita-se que uma ampla variedade de estados de doença e

condições podem ser mediados por modulação da atividade de Cinase tipo 20 estéril mamífera, "Mst 1" e "Mst 2" ou combinações destas, para tratar ou prevenir doenças que incluem osteoporose, osteopenia, doença de Paget, restenose vascular, retinopatia diabética, degeneração macular, angiogênese, aterosclerose, inflamação e crescimento de tumor.

As cinases conhecidas como PKA ou proteína cinase dependente de AMP cíclico, PKB ou Akt, e PKC, todas desempenham papéis chaves em séries de reação de transdução de sinal responsáveis por oncogênese. Compostos capazes de inibir a atividade destas cinases podem ser úteis no tratamento de doenças caracterizadas por proliferação celular anormal, tal como câncer.

Rho cinase (Rock-II) participa em vasoconstricção, agregação de plaqueta, constricção de músculo liso brônquico, proliferação de músculo liso vascular, proliferação endotelial, formação de fibra de estresse, hipertrofia cardíaca, ativação de sistema de transporte de permuta de Na/H, ativação por adução, hipertensão ocular, disfunção erétil, nascimento prematuro, retinopatia, inflamação, doenças imunes, AIDS, fertilização e implantação de óvulo fertilizado, osteoporose, distúrbio funcional cerebral, infecção de tratos digestivos com bactérias, e similares.

Axl é uma tirosina cinase receptora associada com vários estados de doença tais como leucemia e vários outros cânceres incluindo câncer gástrico.

Tirosina cinase de Bruton (Btk) é importante para desenvolvimento de linfócito B. A família de Btk de tirosina cinases não receptoras inclui Btk/Atk, Itk/Emt/Tsk, Bmx/Etk, e Tec. Cinases da família de Btk desempenham papéis centrais porém modulatórios diversos em vários processos celulares. Elas participam da transdução de sinal em resposta aos estímulos extracelulares resultando em crescimento celular, diferenciação e apoptose. A atividade aberrante desta família de cinases é ligada às doenças de imunodeficiência e vários cânceres.

Receptor de fator de crescimento de fibroblasto 3 foi mostrado exercer um efeito regulatório negativo sobre crescimento ósseo e uma inibi-

ção de proliferação de condrócito. Displasia tanatofórica é causada por diferentes mutações em receptor de fator de crescimento de fibroblasto 3, e uma mutação, TDII FGFR3, tem uma atividade de tirosina cinase constitutiva que ativa o fator de transcrição Stat1, resultando em expressão de um inibidor de ciclo celular, interrupção de crescimento e desenvolvimento ósseo anormal (Su e outros, Nature, 1997, 386, 288-292). FGFR3 é também frequentemente expresso em cânceres tipo mieloma múltiplo.

Lin e outros (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 e P. Lin (1998) PNAS 95, 8829-8834, têm mostrado uma inibição de crescimento de tumor e vascularização e também uma diminuição em metástases de pulmão durante infecções adenovirais ou durante injeções do domínio extracelular de Tie-2 (Tek) em tumor de mama e modelos de xenoenxerto de melanoma. Inibidores de Tie2 podem ser usados em situações onde neovascularização ocorre inapropriadamente (isto é em retinopatia diabética, inflamação crônica, psoríase, sarcoma de Kaposi, neovascularização crônica devido à degeneração macular, artrite reumatóide, hemangioma infantil e cânceres).

A cinase, c-Src, transmite sinais oncogênicos de muitos receptores. Por exemplo, superexpressão de EGFR ou HER2/neu em tumores resulta na ativação constitutiva de c-src, que é característica da célula maligna porém ausente na célula normal. Por outro lado, camundongos deficientes na expressão de c-src exibem um fenótipo osteopetrótico, indicando uma participação chave de c-src em função de osteoclasto e um possível envolvimento em distúrbios relacionados.

De acordo com o precedente, a presente invenção também fornece um método para prevenir ou tratar qualquer uma das doenças ou distúrbios descritos acima em um indivíduo em necessidade de tal tratamento, cujo método compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz (*Vide, "Administration and pharmaceuticals compositions", infra*) de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Para qualquer um dos usos acima, a dosagem requerida variará dependendo do modo de administração, da condição particular a ser tratada e do efeito desejado.

Administração e composições farmacêuticas

Em geral, compostos da invenção serão administrados em quantidades terapeuticamente eficazes por meio de qualquer um dos modos usuais e aceitáveis conhecidos na técnica, isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos. Uma quantidade terapeuticamente eficaz pode variar amplamente dependendo da severidade da doença, da idade e saúde relativa do indivíduo, da potência do composto usado e outros fatores. Em geral, resultados satisfatórios são indicados ser obtidos sistemicamente em dosagens diárias de cerca de 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Uma dosagem diária indicada no maior mamífero, por exemplo humanos, é na faixa de cerca de 0,5 mg a cerca de 100 mg, convenientemente administrada, por exemplo em doses divididas até quatro vezes ao dia ou em forma retardada. Formas de dosagem única adequadas para administração oral compreendem de aproximadamente 1 a 50 mg de ingrediente ativo.

Compostos da invenção podem ser administrados como composições farmacêuticas por qualquer rotina convencional, em particular enteralmente, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsulas, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de suspensões ou soluções injetáveis, topicamente, por exemplo, na forma de loções, géis, unguentos ou cremes, ou em uma forma nasal ou de supositório. Composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção em forma livre ou em uma forma de sal farmaceuticamente aceitável em associação com pelo menos um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável podem ser fabricadas de uma maneira convencional por métodos de mistura, granulação ou revestimento. Por exemplo, composições orais podem ser comprimidos ou cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente ativo juntamente com a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina; b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos também c) aglutinantes, por exemplo, silicato de alumínio de magnésio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e ou polivinilpirrolidona; se desejado d) desintegrantes, por

exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efer-
vescentes; e/ou e) absorventes, colorantes, aromatizantes e adoçantes.
Composições injetáveis podem ser suspensões ou soluções isotônicas a-
quosas, e supositórios podem ser preparados de suspensões ou emulsões
5 gordurosas. As composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvan-
tes, tais como agentes de preservação, estabilizantes, umectantes ou emul-
sificantes, promotores de solução, sais para regulação da pressão osmótica
e/ou tampões. Além disso, elas podem também conter outras substâncias
terapeuticamente valiosas. Formulações adequadas para aplicações trans-
10 dérmicas incluem uma quantidade eficaz de um composto da presente in-
venção com um veículo. Um veículo pode incluir solventes farmacologica-
mente aceitáveis absorvíveis para ajudar a passagem através da pele do
hospedeiro. Por exemplo, dispositivos transdérmicos são na forma de uma
bandagem compreendendo um membro de apoio, um reservatório contendo
15 o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira de
controle de taxa para distribuir o composto à pele do hospedeiro em uma
taxa controlada e pré-determinada durante um período prolongado de tem-
po, e métodos para prender o dispositivo à pele. Formulações transdérmicas
de matriz podem também ser usadas. Formulações adequadas para aplica-
20 ção tópica, por exemplo, à pele e olhos, são preferivelmente soluções aquo-
sas, unguentos, cremes ou géis bem conhecidos na técnica. Tais podem
conter solubilizantes, estabilizantes, agentes de realce de tonicidade, tam-
pões e conservantes.

Compostos da invenção podem ser administrados em quantida-
25 des terapeuticamente eficazes em combinação com um ou mais agentes
terapêuticos (combinações farmacêuticas). Por exemplo, efeitos sinérgicos
podem ocorrer com outras substâncias imunomodulatórias ou anti-
inflamatórias, por exemplo quando usadas em combinação com ciclosporina,
rapamicina, ou ascomicina, ou análogos imunossuppressores destes, por e-
30 xemplo ciclosporina A (CsA), ciclosporins G, FK-506, rapamicina, ou com-
postos comparáveis, corticosteróides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato,
brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato mofe-

til, 15-desoxispergualina, anticorpos imunossupressores, especialmente anticorpos monoclonais para receptores de leucócito, por exemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, CD58 ou seus ligantes, ou outros compostos imunomodulatórios, tais como CTLA41g. Onde os compostos da invenção são administrados em conjunção com outras terapias, dosagens dos compostos coadministrados de fato variarão dependendo do tipo de co-fármaco empregado, do fármaco específico empregado, da condição a ser tratada e assim por diante.

A invenção também provê uma combinação farmacêutica, por exemplo um *kit*, compreendendo a) um primeiro agente que é um composto da invenção como descrito aqui, em forma livre ou em forma de sal farmacêuticamente aceitável, e b) pelo menos um coagente. O *kit* pode compreender instruções para sua administração.

O termos "coadministração" ou "administração combinada" ou similares como utilizados aqui destinam-se a abranger administração dos agentes terapêuticos selecionados a um único paciente, e são pretendidos incluir regimes de tratamento em que os agentes não são necessariamente administrados pela mesma rotina de administração ou ao mesmo tempo.

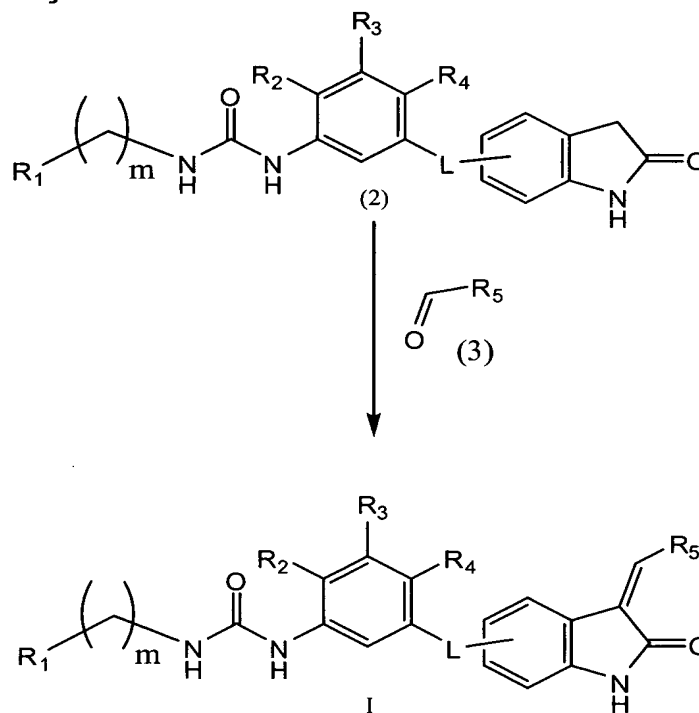
O termo "combinação farmacêutica" como usado aqui significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais do que um ingrediente ativo e inclui tanto combinações fixas quanto não-fixas dos ingredientes ativos. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo um composto de Fórmula I e um coagente, são ambos administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "combinação não-fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo um composto de Fórmula I e um coagente, são ambos administrados a um paciente como entidades separadas simultaneamente, concomitantemente ou sequencialmente sem nenhum limite de tempo específico, em que tal administração fornece níveis terapeuticamente eficazes dos 2 compostos no corpo do paciente. O último também aplica-se à terapia por coquetel, por exemplo a administração de 3 ou mais ingredientes ativos.

Processos para Preparar Compostos da Invenção

A presente invenção também inclui processos para a preparação de compostos da invenção. Nas reações descritas, pode ser necessário proteger grupos funcionais reativos, por exemplo grupos hidróxi, amino, imino, tio ou carbóxi, onde estes são desejados no produto final, para evitar sua participação indesejada nas reações. Grupos de proteção convencionais podem ser usados de acordo com prática padrão, por exemplo, veja T.W. Greene e P. G. M. Wuts em "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley e Sons, 1991.

Compostos de Fórmula I, em que R_4 é um derivado de 2-vinil-1H-pirrolila, podem ser preparados prosseguindo como nos seguinte Esquema de Reação I:

Esquema de Reações I



Em que L, m, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são como definidos pela Fórmula I no Sumário da Invenção. Um composto de Fórmula I pode ser preparado por reação de um composto de Fórmula 2 com um composto de Fórmula 3 na presença de uma base adequada (por exemplo, piperidina, ou similares) e um solvente adequado (por exemplo, etanol, ou similares). A reação prossegue em uma faixa de temperatura de cerca de 50 a cerca de 120°C e pode gastar em torno de 10 horas para concluir.

Exemplos detalhados da síntese de um composto de Fórmula I podem ser encontrados nos Exemplos, *infra*.

Processos Adicionais para Fabricação de Compostos da Invenção

Um composto da invenção pode ser preparado como um sal de
5 adição de ácido farmacologicamente aceitável por reação da forma de base livre do composto com um ácido orgânico ou inorgânico farmacologicamente aceitável. Alternativamente, um sal de adição de base farmacologicamente aceitável de um composto da invenção pode ser preparado por reação da
10 forma de ácido livre do composto com uma base orgânica ou inorgânica farmacologicamente aceitável.

Alternativamente, as formas de sal dos compostos da invenção podem ser preparadas usando sais dos materiais de partida ou intermediários.

As formas de ácido livre ou base livre dos compostos da invenção
15 ão podem ser preparadas do sal de adição de base ou sal de adição de ácido correspondente das quais, respectivamente. Por exemplo um composto da invenção em uma forma de sal de adição de ácido pode ser convertido à base livre correspondente por tratamento com uma base adequada (por exemplo, solução de hidróxido de amônio, hidróxido de sódio, e similares).
20 Um composto da invenção em uma forma de sal de adição de base pode ser convertido ao ácido livre correspondente por tratamento com um ácido adequado (por exemplo, ácido clorídrico, etc.).

Compostos da invenção em forma não-oxidada podem ser preparados de N-óxidos de compostos da invenção por tratamento com um agente de redução (por exemplo, enxofre, dióxido de enxofre, trifenila fosfina,
25 boridreto de lítio, boridreto de sódio, tricloreto de fósforo, tribrometo, ou similares) em um solvente orgânico inerte adequado (por exemplo acetonitrilo, etanol, dioxano aquoso, ou similares) a 0 a 80°C.

Derivados de pro-fármaco dos compostos da invenção podem
30 ser preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica (por exemplo, para outros detalhes veja Saulnier e outros, (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por exemplo, pro-fármacos

apropriados podem ser preparados por reação de um composto da invenção não-derivado com um agente de carbamilação adequado (por exemplo, 1,1-aciloxialquilcarbanocloridato, carbonato de para-nitrofenila, ou similares).

5 Derivados protegidos dos compostos da invenção podem ser feitos por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica. Uma descrição detalhada de técnicas aplicáveis para a criação de grupos de proteção e sua remoção pode ser encontrada em T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª edição, John Wiley e Sons, Inc., 1999.

10 Compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados, ou formados, durante o processo da invenção, como solvatos (por exemplo, hidratos). Hidratos de compostos da presente invenção podem ser convenientemente preparados por recristalização de uma mistura de solvente aquoso/orgânico, usando solventes orgânicos tais como dioxina, tetraidrofurano ou metanol.

15 Compostos da invenção podem ser preparados como seus estereoisômeros individuais por reação de uma mistura racêmica do composto com um agente de resolução opticamente ativo para formar um par de compostos diastereoisoméricos, separando os diastereômeros e recuperando os enantiômeros opticamente puros. Ao mesmo tempo que a resolução dos enantiômeros pode ser realizada usando derivados diastereoméricos covalentes dos compostos da invenção, complexos dissociáveis são preferidos (por exemplo, sais diastereoméricos cristalinos). Diastereômeros têm propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade, etc.) e podem ser facilmente separados tirando-se
25 vantagens dessas dissimilaridades. Os diastereômeros podem ser separados por cromatografia, ou preferivelmente, por técnicas de separação/resolução com base nas diferenças em solubilidade. O enantiômero opticamente puro é em seguida recuperado, juntamente com o agente de resolução, por quaisquer métodos práticos que não-resultariam em racemização.
30 Uma descrição mais detalhada das técnicas aplicáveis para a resolução de estereoisômeros de compostos de sua mistura racêmica pode ser encontrada em Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Race-

mates and Resolution", John Wiley e Sons, Inc., 1981.

Em resumo, os compostos de Fórmula I podem ser feitos por um processo, que envolve:

- (a) aquele do esquema de reação I; e
- 5 (b) opcionalmente convertendo um composto da invenção em um sal farmacologicamente aceitável;
- (c) opcionalmente convertendo uma forma de sal de um composto da invenção a uma forma de não-sal;
- (d) opcionalmente convertendo uma forma não-oxidada de um composto da
- 10 invenção em um N-óxido farmacologicamente aceitável;
- (e) opcionalmente convertendo uma forma de N-óxido de um composto da invenção em sua forma não-oxidada;
- (f) opcionalmente resolvendo um isômero individual de um composto da invenção de uma mistura de isômeros;
- 15 (g) opcionalmente convertendo um composto não-derivado da invenção em um derivado de pro-fármaco farmacologicamente aceitável; e
- (h) opcionalmente convertendo um derivado de pro-fármaco de um composto da invenção em sua forma não-derivada.

Na medida em que a produção dos materiais de partida não é particularmente descrita, os compostos são conhecidos ou podem ser preparados analogamente aos métodos conhecidos na técnica ou como descritos nos Exemplos a seguir.

Alguém versado na técnica apreciará que as transformações acima são apenas representativas de métodos para preparação dos compostos da presente invenção, e que outros métodos bem conhecidos podem

25 similarmente ser usados.

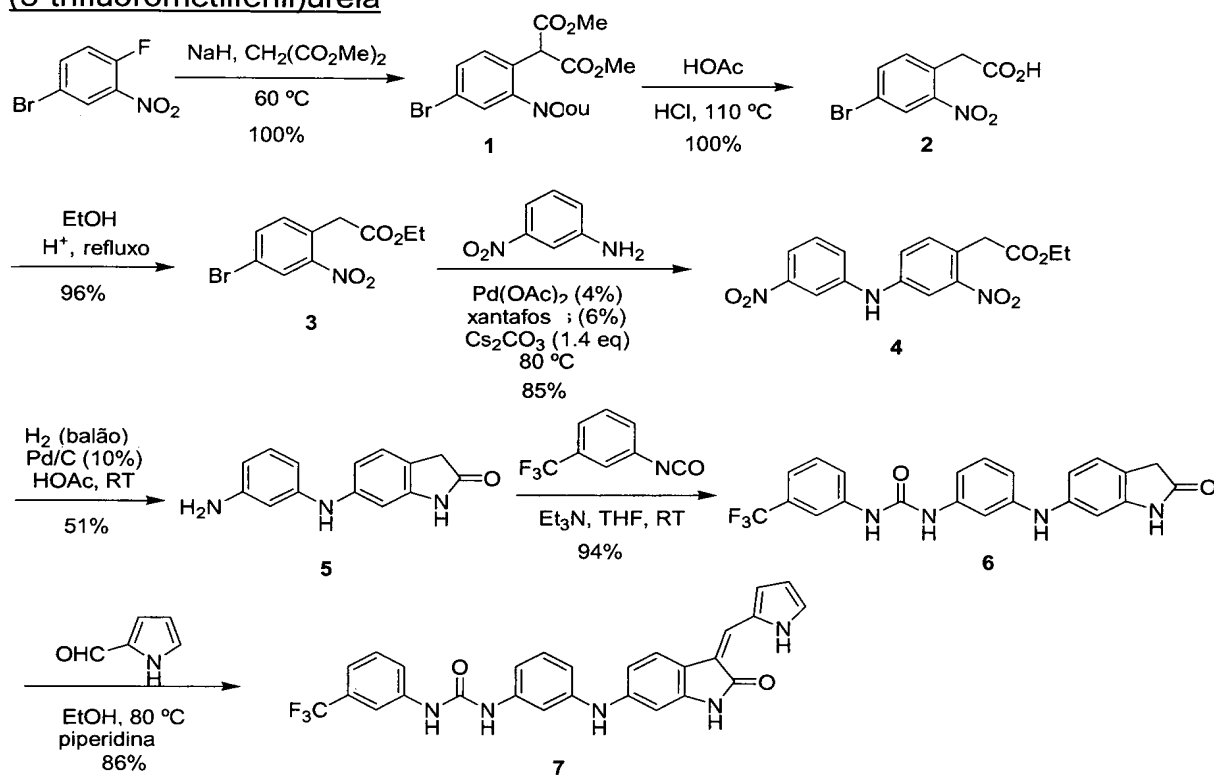
Exemplos

A presente invenção é também exemplificada, porém não limitada, pelos seguintes exemplos que ilustram a preparação de compostos de

30 Fórmula I de acordo com a invenção.

Exemplo 1

1-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]fenil}-3-

(3-trifluorometilfenil)ureia

Síntese de éster dimetílico de ácido 2-(4-bromo-2-nitrofenil)malônico (1)

5 A uma solução de malonato de dimetila (37 g, 0,284 mol) em DMSO (100 mL) é adicionado NaH (60% em óleo mineral, 11,3 g, 0,284 mol) em porções em temperatura ambiente. A mistura é aquecida para 60 °C durante 15 min e em seguida resfriada para a temperatura ambiente. 4-Bromo-1-flúor-2-nitrobenzeno (20,8 g, 0,0945 mol) é adicionado gota a gota à solução acima. A mistura resultante é agitada a 60 °C durante a noite (cerca de 14 h). Após resfriar para a temperatura ambiente, a reação é saciada por NH₄Cl saturado aquoso (100 mL). A mistura é extraída com EtOAc (3 x 150 mL). A camada orgânica combinada é secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada em óleo (57,2 g, presumivelmente contendo DMSO e malonato de dimetila). LC-MS (m/z) 332,0 (M⁺), 334,0 (M⁺ + 2). O bruto é usado na próxima etapa sem outra purificação.

Síntese de ácido (4-bromo-2-nitrofenil)acético (2)

Éster dimetílico de ácido 2-(4-bromo-2-nitrofenil)malônico (bruto, 57,2 g, 0,0945 mol, teórico) é dissolvido em HCl a 6 N (118 mL, 0,709 mol) e

ácido acético (120 mL). A solução é aquecida a 110 °C durante a noite. A mistura é resfriada para a temperatura ambiente e todo o solvente é removido. O bruto resultante (sólido, 37 g) é usado na próxima etapa sem outra purificação. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, 1 H), 7,94 (dd, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 3,98 (s, 2 H); LC-MS (m/z) 242,0 (M⁺ - 17), 244,0 (M⁺ +2 - 17).

Síntese de éster etílico de ácido (4-bromo-2-nitrofenil)acético (3)

A uma solução de ácido (4-bromo-2-nitrofenil)acético (bruto, 37 g) em EtOH (150 mL) é adicionado 0,5 mL de H₂SO₄ conc. A mistura é aquecida a 80 °C durante a noite, e em seguida resfriada para a temperatura ambiente. Todo o solvente é removido. O bruto é purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, EtOAc/Hexano, 1:4) para fornecer 26,2 g do produto desejado. LC-MS (m/z) 288,0 (M⁺), 290,0 (M⁺ +2).

Síntese de éster etílico de ácido [2-nitro-4-(3-nitrofenilamino)fenil]acético (4)

A um frasco são carregados 3-nitroanilina (6,9 g, 50 mmoles), éster etílico de ácido (4-bromo-2-nitrofenil)acético (14,4 g, 50 mmoles), xantaphos (868 mg, 1,5 mmol), Pd(OAc)₂ (225 mg, 1 mmol), Cs₂CO₃ (23 g, 70 mmoles) e 1,4-dioxano (100 mL). A mistura é aquecida a 110 °C durante a noite. É resfriada para a temperatura ambiente e filtrada através de Celita. O filtrado é concentrado e purificado por cromatografia de coluna (ISCO, gradiente, 0-100% de EtOAc/hexano) para fornecer o produto desejado. LC-MS (m/z) 346,1 (M⁺ +1).

Síntese de 6-(3-aminofenilamino)-1,3-di-hidroindol-2-ona (5)

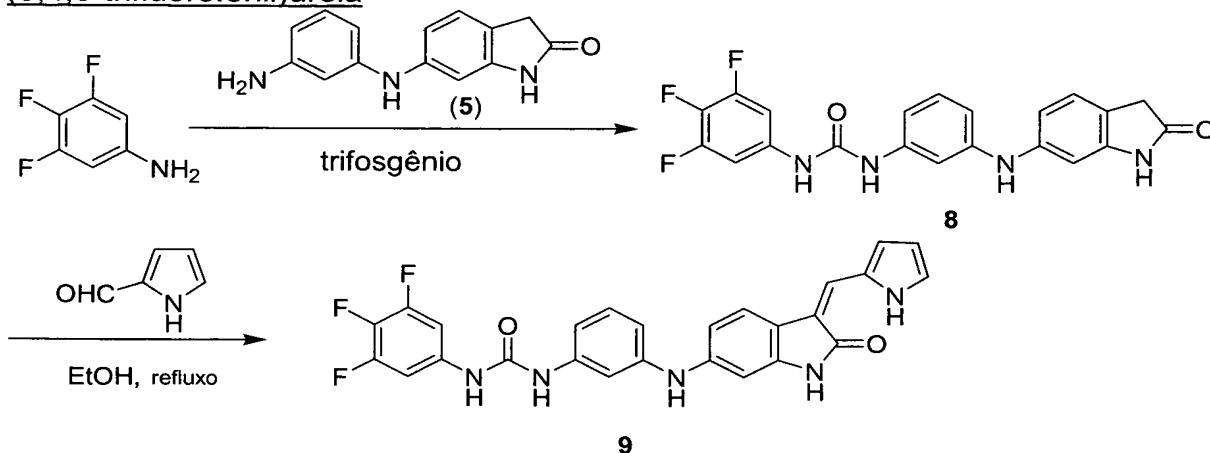
A uma solução de éster etílico de ácido [2-nitro-4-(3-nitrofenilamino)fenil]acético (14,6 g, 0,042 mol) em ácido acético (250 mL) é adicionado Pd a 10%/C (10% em peso, 1,46 g). A mistura é agitada sob um balão de hidrogênio em temperatura ambiente durante a noite. A mistura é filtrada através de Celita. O filtrado é concentrado e purificado (sílica-gel, EtOAc/hexano, gradiente, 0-100%) para fornecer o produto desejado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 6,85 (t, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 6,55 (m, 1 H), 6,35 (m, 1 H), 6,25 - 6,20 (m, 1 H), 6,10 - 6,05 (m, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 3,33 (s, 2 H); LC-MS (m/z) 240,1 (M⁺ +1).

Síntese de 1-[3-(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino)fenil]-3-(3-trifluoro-metilfenil)ureia (6)

A uma solução de 6-(3-aminofenilamino)-1,3-di-hidroindol-2-ona (800 mg, 3,34 mmoles) em THF (35 mL) são adicionados isocianato de 3-(trifluorometil)fenila (506 μ L, 3,67 mmoles) e trietil amina (1,4 mL, 10 mmoles). A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 3 h. É em seguida concentrada e purificada por cromatografia de coluna (EtOAc/hexano, gradiente, 0-100%) para fornecer o produto desejado. LC-MS (m/z) 427,1 ($M^+ + 1$).

Síntese de 1-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]fenil}-3-(3-trifluorometilfenil)ureia (7)

A uma suspensão de 1-[3-(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino)fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)ureia (1,1 g, 2,58 mmoles) em etanol (50 mL) são adicionados pirrol-2-carboxaldeído (294 mg, 3,1 mmoles) e piperidina (2,55 mL, 2,58 mmoles). A reação é aquecida ao refluxo durante 2 h. A suspensão tornou-se clara, e em seguida algum sólido começou a precipitar-se. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente. O sólido é filtrado e lavado com EtOH frio diversas vezes para fornecer 940 mg do produto desejado. O filtrado é concentrado e purificado por cromatografia de coluna para fornecer um adicional de 180 mg do produto desejado. Ponto de fusão 253 - 256 °C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,16 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,55 - 7,45 (m, 4 H), 7,40 - 7,35 (m, 1 H), 7,35 - 7,20 (m, 2 H), 7,15 (t, 1 H), 6,95 - 6,85 (m, 1 H), 6,75 - 6,65 (m, 3 H), 6,65 - 6,60 (m, 1 H), 6,35 - 6,25 (m, 1 H); LC-MS (m/z) 504,2 ($M^+ + 1$).

Exemplo 2**1-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3,4,5-trifluorofenil)ureia**

5 Síntese de 1-[3-(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino)fenil]-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)ureia (8)

Uma solução de 3,4,5-trifluoroanilina (14,7 mg, 0,1 mmol) e diisopropiletilamina (38 µL, 0,22 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) é adicionada gota a gota a uma solução de trifosgênio (11 mg, 0,37 mmol) em CH₂Cl₂ (1 mL) sob N₂. A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 15 min. Esta solução é adicionada gota a gota a uma solução de 6-(3-aminofenilamino)-1,3-dihidroindol-2-ona (5,20 mg, 0,084 mmol) e diisopropiletilamina (32 µL, 0,18 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) durante 2 min. A mistura é agitada em temperatura ambiente durante 30 min. Após remoção do solvente em vácuo, o produto bruto é usado na próxima etapa sem outra purificação. LC-MS (m/z) 413,1 [M⁺ + 1].

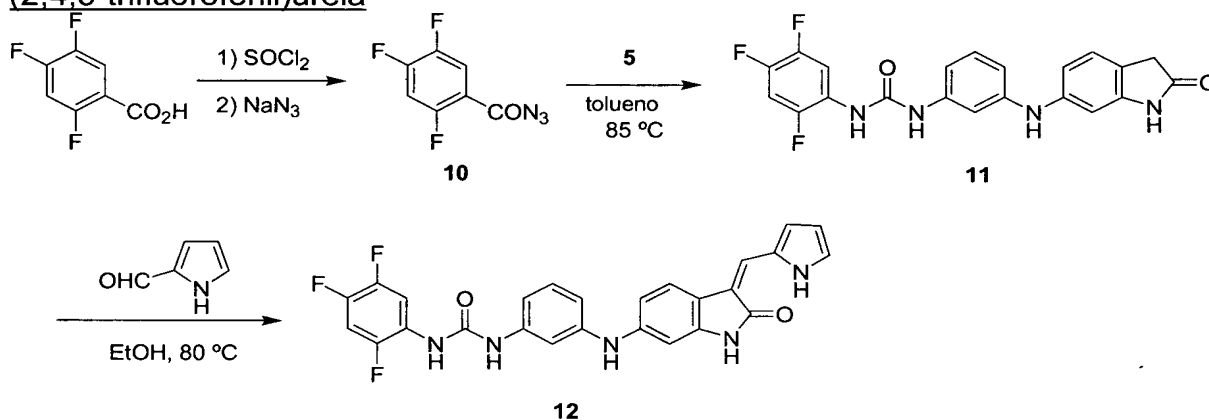
Síntese de 1-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3,4,5-trifluorofenil)ureia (9)

1-[3-(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino)fenil]-3-(3,4,5-trifluorofenil)-ureia (bruto, 0,1 mmol, teórico) é misturado com pirrol-2-carboxaldeído (9,5 mg, 0,1 mmol) e piperidina (16 µL, 0,17 mmol) em etanol absoluto (3 mL). A mistura é aquecida ao refluxo durante 1 h. Após resfriar para a temperatura ambiente e remoção do solvente em vácuo, o produto bruto é purificado usando cromatografia instantânea (hexano:acetato de etila = 1:1) para fornecer o composto título como sólido. ¹H RMN (400 MHz, DM-

SO-d₆) δ 10,72 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,25 (q, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 6,88 (dd, 1 H), 6,75 - 6,71 (m, 3 H), 6,65 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H); LC-MS (m/z) 490,1 [M⁺ + 1].

5 **Exemplo 3**

1-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]fenil}-3-(2,4,5-trifluorofenil)ureia



Síntese de 2,4,5-trifluorobenzoil azida (10)

A uma solução de ácido 2,4,5-trifluorobenzóico (10,0 g, 0,057 mol) em tolueno (150 mL) é adicionado SOCl₂ (12,5 mL, 0,171 mol). A mistura é aquecida ao refluxo durante a noite. Todo o solvente é removido e o bruto é secado em vácuo durante uma hora para remover SOCl₂ residual. O bruto é em seguida dissolvido em acetona (100 ml) e resfriado para 0°C. Uma solução de NaN₃ (4,5 g, 0,0684 mol) em água (20 mL) é adicionada lentamente. A mistura resultante é aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 2 h. Acetona é removida. A mistura é extraída com EtOAc (3 x 150 mL). A camada orgânica combinada é secada sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O bruto é purificado por cromatografia de coluna (EtOAc/Hexano, gradiente, 0-20%) para fornecer o produto desejado como óleo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 - 7,70 (m, 1 H), 7,10 - 7,00 (m, 1 H).

Síntese de 1-[3-(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino)fenil]-3-(2,4,5-trifluoro-fenil)ureia (11)

A uma suspensão de 6-(3-aminofenilamino)-1,3-di-hidroindol-2-

ona (5,310 mg, 1,30 mmol) em tolueno (15 mL) é adicionado 2,4,5-trifluorobenzoil azida (392 mg, 1,95 mmol)). A mistura é aquecida a 80 °C durante a noite. Após resfriar para a temperatura ambiente, a mistura é concentrada e o bruto é purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, EtO-Ac/hexano, gradiente, 0-100%) para fornecer o produto desejado. LC-MS (m/z) 413,1 ($M^+ + 1$).

Síntese de 1-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]fenil}-3-(2,4,5-trifluorofenil)ureia (12)

A uma suspensão de 1-[3-(2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino)fenil]-3-(2,4,5-trifluorofenil)ureia (543 mg, 1,32 mmol) em etanol (25 mL) são adicionados pirrol-2-carboxaldeído (150 mg, 1,58 mmol) e piperidina (0,13 ml, 1,32 mmol). A reação é aquecida ao refluxo durante 2 h. A mistura é concentrada e purificada por cromatografia de coluna (sílica-gel, EtO-Ac/hexano, gradiente, 0-100%). O produto é suspenso em MeOH e filtrado. O sólido é lavado com MeOH mínimo diversas vezes para fornecer 540 mg do produto desejado. Ponto de fusão 224 - 226 °C; ^1H RMN (400 MHz, DM-SO-d_6) δ 10,73 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,25 - 8,15 (m, 1 H), 7,65 - 7,55 (m, 1 H), 7,50 - 7,40 (m, 2 H), 7,35 - 7,30 (m, 1 H), 7,30 - 7,25 (m, 1 H), 7,16 (t, 1 H), 6,88 (dd, 1 H), 6,80 - 6,70 (m, 3 H), 6,70 - 6,60 (m, 1 H), 6,35 - 6,25 (m, 1 H); LC-MS (m/z) 490,2 ($M^+ + 1$).

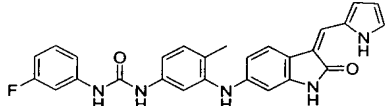
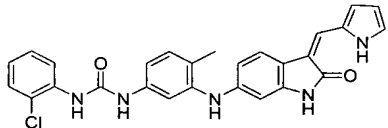
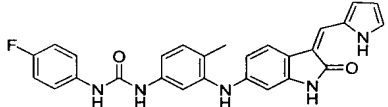
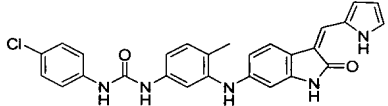
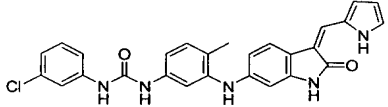
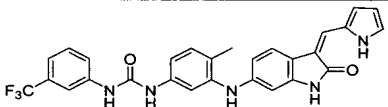
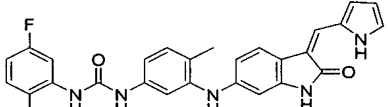
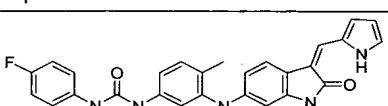
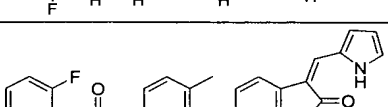
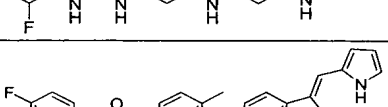
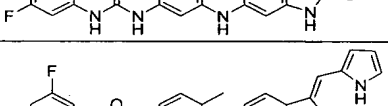
Repetindo-se os procedimentos descritos nos exemplos acima, usando materiais de partida apropriados, os seguintes compostos de Fórmula I, como identificados na Tabela 1, são obtidos.

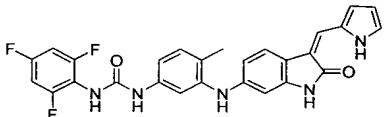
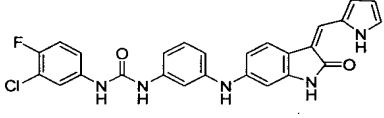
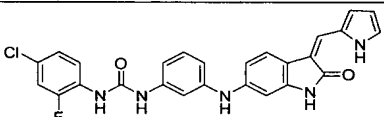
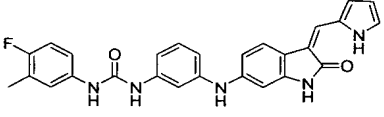
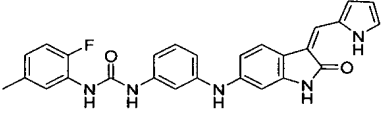
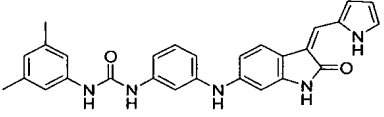
Tabela 1

Número do composto	Estrutura	Dados Físicos ^1H RMN e/ou MS (m/z)
4		LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 436,2
5		LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 450,2

6		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 450,2
7		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,16 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,15 (dt, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,36 (t, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,23 (ddd, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 7,13 (dd, 1 H), 6,98 (dq, 1 H), 6,87 (dd, 1 H), 6,73 - 6,71 (m, 3 H), 6,66 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 454,2
8		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 454,2
9		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 454,2
10		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 470,1
11		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 470,1
12		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 470,1
13		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 472,1
14		^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,15 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,50 (d, 2 H), 7,30 (m, 4 H), 7,15 (m, 1 H), 6,90 (m, 2 H), 6,70 (m, 3 H), 6,25 (s, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 472,1
15		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 472,1

16		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,15 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,70 - 7,68 (m, 1 H), 7,66 (ddd, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 7,14 - 7,12 (m, 1 H), 6,88 (dd, 1 H), 6,73 - 6,70 (m, 2 H), 6,64 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H); LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 472,1
17		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,15 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,07 (ddd, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,34 (t, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 7,02 (dt, 1 H), 6,87 (dd, 1 H), 6,72 - 6,70 (m, 2 H), 6,65 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H); LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 472,1
18		LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 490,1
19		LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 472,1
20		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,10 (s, 1 H), 10,74 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,88 (m, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,34 (brs, 1 H), 7,27-7,24 (m, 2 H), 7,15 (t, 1 H), 6,88 (dd, 1 H), 6,73 - 6,71 (m, 3 H), 6,65 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H); LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 490,1
21		^1H RMN (DMSO- d_6) δ 13,17 (s, 1 H), 10,69 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 8,13 (ddd, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,41 (d, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 7,11 (m, 2 H), 7,00 (m, 2 H), 6,70 (m, 1 H), 6,59 (dd, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 6,301 (m, 1 H),

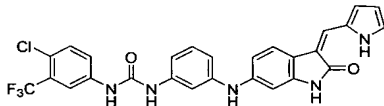
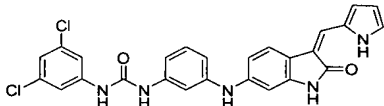
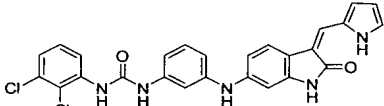
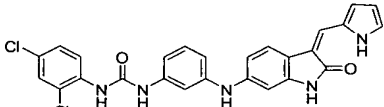
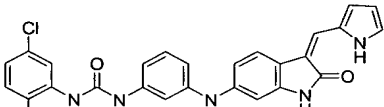
		2,16 (s, 3 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 468,2
22		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 468,2
23		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 484,2
24		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 468,2
25		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 484,2
26		^1H RMN (DMSO- d_6) δ 13,17 (s, 1 H), 10,69 (s, 1H), 8,75 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 7,67 (t, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,39 (d, 1 H), 7,26 (m, 3 H), 7,11 (d, 1 H), 7,00 (m, 2 H), 6,70 (m, 1 H), 6,58 (dd, 1 H), 6,47 (d, 1 H), 6,30 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 484,2
27		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 518,2
28		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 486,2
29		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 486,2
30		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 486,2
31		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 486,2
32		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 486,2

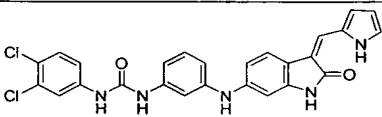
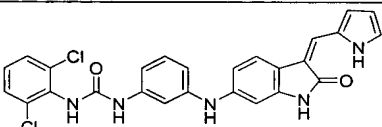
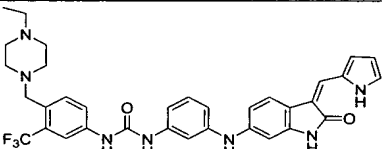
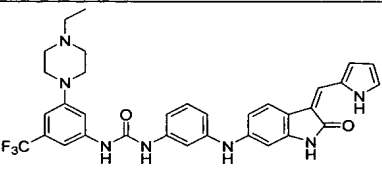
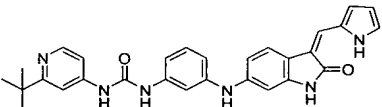
33		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 504,2
34		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,15 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,30 (dt, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 6,87 (dd, 1 H), 6,72 - 6,70 (m, 3 H), 6,64 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 488,1
35		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 488,1
36		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,16 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,35 (brs, 1 H), 7,34 (dd, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 6,72 - 6,69 (m, 3 H), 6,64 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H), 2,20 (s, 3 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 468,2
37		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,72 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,08 (t, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,79 - 6,77 (m, 1 H), 6,73 - 6,71 (m, 3 H), 6,66 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H), 2,23 (s, 3 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 468,2
38		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,15 (s, 1 H), 10,73 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 7,13 (t, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 6,86 (dd, 1 H), 6,73 - 6,69 (m, 3 H), 6,65 (d, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,30 (dt, 1 H), 2,22 (s, 6 H); LC-MS

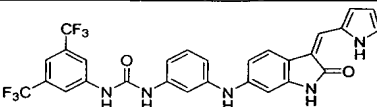
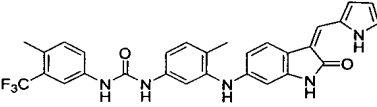
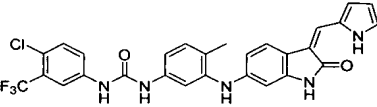
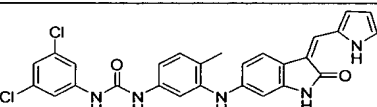
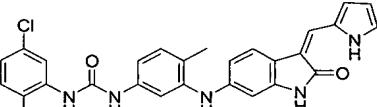
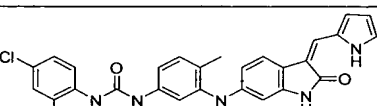
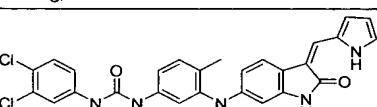
		(<i>m/z</i>) [<i>M</i> ⁺ +1] 464,2
39		LC-MS (<i>m/z</i>) [<i>M</i> ⁺ +1] 464,2
40		¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,15 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 6,85 (m, 1 H), 6,75 (m, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 6,25 (s, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [<i>M</i> ⁺ +1] 522,1
41		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,15 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,60 (dt, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,26 (t, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 7,16 (t, 1 H), 6,89 (dd, 1 H), 6,75 (dd, 1 H), 6,73 (dd, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [<i>M</i> ⁺ +1] 522,1
42		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,16 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,00 (dd, 1 H), 7,62 (dt, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,41 (t, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 6,89 (dd, 1 H), 6,74 - 6,71 (m, 3 H), 6,64 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [<i>M</i> ⁺ +1] 522,1
43		¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,15 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,50 (m, 3 H), 7,35 (m, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 6,90 (m, 1 H), 6,70 (m, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [<i>M</i> ⁺ +1] 522,1
44		LC-MS (<i>m/z</i>) [<i>M</i> ⁺ +1] 520,2

45		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 466,2
46		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 484,2
47		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 486,2
48		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 484,2
49		^1H (400 MHz, DMSO) δ 10,72 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,50 - 7,45 (m, 3 H), 7,40 - 7,34 (m, 2 H), 7,28 - 7,24 (m, 1 H), 7,18 - 7,10 (m, 2 H), 6,89 (dd, 1 H), 6,75 - 6,70 (m, 3 H), 6,66 (d, 1 H), 6,32 - 6,28 (m, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 500,2
50		^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,15 (s, 1 H), 10,73 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,42 (m, 3 H), 7,29 (m, 3 H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,60 (m, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 2,15 (s, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 502,1
51		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 503,1
52		^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,10 (s, 1 H), 10,70 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,40 (m, 3 H), 7,25 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,00 (m, 3 H), 6,70 (s, 1 H), 6,55 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,47 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 2,20 (s, 6 H), 2,18 (s, 3 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 477

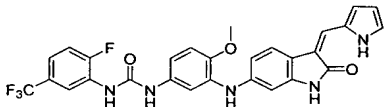
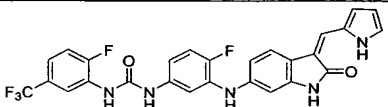
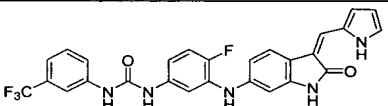
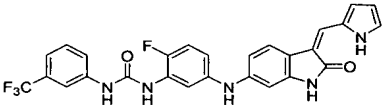
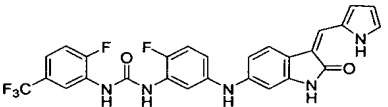
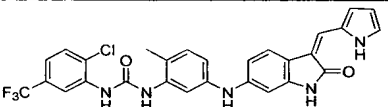
53		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 478,2
54		^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,15 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 7,65 (m, 3 H), 7,38 (m, 3 H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,58 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 2,15 (s, 3 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 536,1
55		^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,15 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,45 (m, 4 H), 7,25 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,56 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 2,15 (s, 3 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 536,1
56		^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,15 (s, 1 H), 12,10 (br s, 1 H), 10,70 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,50 (m, 3 H), 7,40 (s, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,30 (m, 1 H), 2,10 (s, 3 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 536,1
57		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 500,2
58		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 498,2
59		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 514,2
60		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,15 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,36

		(s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,48 (s, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 7,26 (brs, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 6,87 (dd, 1 H), 6,74 - 6,70 (m, 3 H), 6,64 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H), 2,36 (s, 3 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 518,2
61		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,15 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,61 (s, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,26 (t, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 6,88 (dd, 1 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 538,1
62		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,16 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,52 (d, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,34 (t, 1 H), 7,26 (brs, 1 H), 7,16 (t, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 6,88 (dd, 1 H), 6,74 - 6,71 (m, 3 H), 6,64 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 504,1
63		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 504,1
64		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,16 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,16 (t, 1 H), 6,89 (dd, 1 H), 6,73 - 6,71 (m, 3 H), 6,66 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 504,1
65		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,16 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,34 (t, 1 H), 7,26 (brs, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 7,08 (dd, 1 H),

		6,91 (dd, 1 H), 6,75 - 6,66 (m, 3 H), 6,65 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 504,1
66		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,15 (s, 1 H), 10,74 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,34 (t, 1 H), 7,30 (dd, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 6,87 (dd, 1 H), 6,73 - 6,71 (m, 3 H), 6,64 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 504,1
67		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,15 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,52 (t, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,35 (brs, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 7,25 (brs, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 6,89 (dd, 1 H), 6,71 - 6,69 (m, 3 H), 6,64 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 504,1
68		^1H (400 MHz, DMSO) δ 10,73 (s, 1 H), 9,77 (br s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,85 (br s, 1 H), 7,70 - 7,60 (m, 1 H), 7,55 - 7,45 (m, 2 H), 7,40 - 7,35 (m, 1 H), 7,30 - 7,25 (m, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 6,95 - 6,85 (m, 1 H), 6,80 - 6,60 (m, 4 H), 6,35 - 6,28 (m, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 630,3
69		^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,10 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 7,55 (m, 4 H), 7,30 (s, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 3,60-3,10 (m, 6 H), 2,85 (q, 2 H), 1,10 (t, 3 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 616
70		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 493,2

71		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,15 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 9,08 (brs, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,13 (s, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,37 (brs, 1 H), 7,26 (brs, 1 H), 7,16 (t, 1 H), 6,92 (dd, 1 H), 6,76 (dd, 1 H), 6,73 (dd, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,29 (dt, 1 H); LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 572,2
72		^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,15 (s, 1 H), 10,70 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,45 (m, 3 H), 7,25 (m, 3 H), 7,08 (m, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 6,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H); LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 532
73		^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,15 (s, 1 H), 10,70 (s, 1 H), 10,12 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,70 (m, 4 H), 7,45 (m, 3 H), 7,20 (m, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,50 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 2,18 (s, 3 H); LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 552
74		LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 518,1
75		LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 518,1
76		LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 518,1
77		^1H (400 MHz, DMSO) δ 10,69 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,30 (dd, 1 H), 7,26-7,23 (m, 1 H), 7,10

		(d, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 6,69 (qt, 1 H), 6,57 (dd, 1 H), 6,46 (d, 1 H), 6,32 - 6,28 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 518,1
78		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 518,1
79		^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,15 (s, 1 H), 10,70 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,10 (m, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 6,58 (m, 2 H), 6,45 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 2,18 (s, 3 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 586
80		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 454,2
81		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 496,2
82		^1H RMN (DMSO- d_6) δ 13,17 (s, 1 H), 10,7 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,44 (m, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 6,77 (dd, 1 H), 6,69 (m, 2 H), 6,62 (d, 1 H), 6,32 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 518,2
83		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 536,2
84		^1H RMN (DMSO- d_6) δ 13,17 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,57 (m, 2 H), 7,50 (d, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,01 (dd, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 6,73 (m, 2 H), 6,64 (d, 1 H), 6,31 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 534,2

85		^1H RMN (DMSO- d_6) δ 13,18 (s, 1 H), 10,73 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,73 (d, 1H, 8,59 (dd, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,47 (m, 3 H), 7,36 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 7,03 (dd, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 6,73 (m, 2 H), 6,64 (d, 1 H), 6,31 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H); LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 552,2
86		^1H RMN (DMSO- d_6) δ 13,18 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,50 (m, 4 H), 7,39 (m, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 6,69 (m, 2 H), 6,58 (s, 1 H), 6,31 (m, 1 H); LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 540,2.
87		^1H RMN (DMSO- d_6) δ 13,17 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,51 (m, 5 H), 7,29 (m, 2 H), 7,15 (m, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 6,72 (m, 2 H), 6,58 (s, 1 H), 6,32 (m, 1 H); LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 522,2.
88		^1H RMN (DMSO- d_6) δ 13,17 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,01 (m, 2 H), 7,54 (m, 2 H), 7,46 (m, 2 H), 7,33 (m, 1 H), 7,26 (m, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 6,71 (m, 3 H), 6,61 (d, 1 H), 6,30 (m, 1 H); LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 522,2
89		^1H RMN (DMSO- d_6) δ 13,17 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H), 9,45 (d, 1 H), 9,20 (d, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,10 (dd, 1 H), 7,54 (m, 3 H), 7,46 (m, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 6,77 (m, 1 H), 6,73 (dd, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 6,36 (m, 1 H); LC-MS (m/z) [$M^+ + 1$] 540,1
90		^1H RMN (DMSO- d_6) δ 13,17 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,67 (d, 1 H),

		8,31 (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 7,42 (dd, 1 H), 7,30 (dd, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 6,70 (dd, 1 H), 6,75 (m, 2H), 6,67 (d, 1 H), 6,65 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 551,2
91		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 558,1
92		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 556,1
93		^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,15 (s, 1 H), 10,70 (s, 1 H), 9,90 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,45 (d, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 2,10 (s, 6 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 455
94		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 464,2
95		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 450,2
96		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 478,2
97		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 492,2
98		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 547,1
99		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 539,1
100		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 539,1

101		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 529,1
102		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 521,1
103		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 546,1
104		^1H (400 MHz, DMSO) δ 13,10 (s, 1 H), 10,70 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 7,40 (m, 2 H), 7,20 (m, 2 H), 7,10 (m, 2 H), 6,90 (m, 2 H), 6,70 (m, 2 H), 6,60 (m, 2 H), 4,25 (m, 2 H), 3,50 (m, 2 H), 3,20 (m, 4 H), 1,20 (t, 6 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 551
105		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 540,2
106		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 556,1
107		^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,73 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,37 (t, 1 H), 7,29-7,26 (m, 3 H), 7,12 (dd, 1 H), 6,97 (ddd, 1 H), 6,93 - 6,91 (m, 2 H), 6,72 - 6,70 (m, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 6,30 (dt, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 538,2
108		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 538,1
109		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 485,1

110		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 436,1
111		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 436,1
112		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 504,1
113		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 504,1
114		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 461,1
115		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 469,1
116		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 498,1
117		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 596,3
118		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 479,2
119		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 388,1
120		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 469,1

121		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 498,1
122		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 466,2
123		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 485,1
124		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 513,2
125		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 505,1
126		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 426,1
127		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 508,1
128		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 499,2
129		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 437,1
130		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 548,1
131		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 562,1
132		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 519,1
133		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 547,2

134		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 576,2
135		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 520,1
136		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 529,1
137		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 543,2
138		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 518,1
139		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 566,1
140		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 503,2
141		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 501,2
142		LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 522,2
143		^1H RMN (DMSO- d_6) δ 13,14 (s, 1 H), 10,69 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,55 (d, 2 H), 7,25 (m, 3 H), 7,13 (m, 1 H), 6,69 (m, 1 H), 6,51 (m, 1 H), 6,30 s, 1 H), 6,22 (m, 1 H); LC-MS (<i>m/z</i>) [$M^+ + 1$] 540,2
144		
145		

146		
147		
148		
149		
150		
151		
152		
153		
154		
155		
156		

Ensaio

Os Compostos da presente invenção são ensaiados medindo sua capacidade de seletivamente inibir a proliferação celular de células Ba/F3 expressando fusões Te1 de membros da família Trk, especificamente ETV6-NTRK1, ETV6-NTRK2 ou ETV6-NTRK3 em comparação com células Ba/F3 parenterais.

Inibição de proliferação dependente de TrkA, trkB ou TrkC celular

A linhagem celular usada é a linhagem celular progenitora hematopoietica de murino Ba/F3 transformada com cDNAs Tel-TrkA, Tel-TrkB ou Tel-TrkC humanos (Ba/F3 EN A/B/C). Estas células são mantidas em RPMI/

5 soro bovino fetal a 10% (RPMI/F B S) suplementado com 50 µg/mL de penicilina, 50 µg/mL de estreptomicina e 200 mM de L-glutamina. Células não-transformadas Ba/F3 são similarmente mantidas com a adição de 5 ng/ml de IL3 recombinante de murino.

50 µl de uma suspensão celular Ba/F3 ou Ba/F3 EN A/B/C são

10 semeados em microplacas de 384 cavidades Greiner (branco) em uma densidade de 2000 células por cavidade. 50 nl de composto teste serialmente diluído (em solução de DMSO a 10⁻⁶ - 0,0001 mM) são adicionados a cada cavidade. As células são incubadas durante 48 horas a 37°C, CO₂ a 5%. 25 µl de "Bright glow" são adicionados a cada cavidade. A luminescência emitida é quantificada usando o sistema Acquest® (Dispositivos Moleculares).

15

Avaliação da Biodisponibilidade de Compostos da Invenção

Camundongos Balb/c machos de cinco a seis semanas de idade são alojados em temperatura ambiente (18 a 22°C) e umidade na faixa de 40 - 70%. O animal pesa no momento da administração do composto na faixa

20 de 20 a 25 gramas. Os camundongos são alimentados com uma dieta normal e tiveram acesso livre a água em todas as vezes, antes e durante os experimentos. Animais jejuados são estudados em uma base não-frequente. Para maximizar a absorção de fármaco por meio de gavagem oral e/ou estudar efeitos da alimentação, animais são jejuados a noite antes da dosagem e 4 horas depois disso. Experimentos de animal são realizados de acordo com o Animal Welfare Act and the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals aprovado pelo Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC).

25

Compostos teste são dissolvidos em um veículo para dosagem

30 em uma concentração final de 0,5 a 10 mg/mL. Os compostos teste são dosados intravenosamente por meio da veia lateral do rabo e oralmente usando uma agulha de gavagem. Procedimentos de dosagem, volumes de dosa-

gem, e a seleção dos veículos de dosagem ou formulações aderidas às Normas emitidas pelo Novartis Pharmacology Council intitulado "*Preparation and Administration of Experimental Formulation in Pre-ESC Phase*". Resumidamente, doses intravenosas são administradas em soluções que são neutras e com base aquosa isotônica e doses orais são administradas em solução (com ou sem cosolvente) ou suspensão.

Amostras de sangue são retiradas por meio do seio retro-orbital. Para facilidade de manipulação, animais são algumas vezes anestesiados sob vapor de isoflurano. Aproximadamente cinco amostras de 50 µL de sangue são removidas a cada tempo de amostragem.

Parâmetros farmacocinéticos são calculados por análise de regressão não comportamental usando *software* Winnonlin 4.0 (Pharsight, Mountain View, CA, USA). O estudo de dosagem oral e intravenosa típico em camundongos resulta no relatório dos seguintes parâmetros farmacocinéticos: dosagem intravenosas: Vss, CL, AUC, C_{max}, T_{max}, C_{final}, T_{final} e T_{1/2}; e dosagem p.o.: F, AUC, C_{max}, T_{max}, C_{final}, T_{final} e T_{1/2}.

Efeito na Proliferação de Várias Células Dependentes de Cinases

Os compostos da invenção são testados quanto ao seu efeito antiproliferativo sobre células Ba/F3 expressando Tel-TrkA, Tel-TrkB ou Tel-TrkC e um painel adicional de 34 cinases diversas selecionadas ativadas por fusão aos parceiros de dimerização Bcr ou Tel (Abl, Aik, BMX, EphA3, EphB2, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGR, FLT1, FLT3, FLT4, FMS, IGF1R, InsR, JAK1, JAK2, JAK3, KDR, *Kit*, Lck, Lyn, MER, MET, PDGFRb, RET, RON, Ros-1, Src, Syk, TIE2, TYK2, Tie1, ZAP70). O efeito antiproliferativo destes compostos sobre linhagens celulares diferentes e sobre as células não-transformadas é testado em 12 concentrações diferentes de compostos serialmente diluídos 3 vezes em placas de 384 cavidades como descrito acima (em meios carecendo de IL3). Os valores de IC₅₀ dos compostos nas diferentes linhagens celulares foram determinados a partir das curvas de resposta à dose obtidas como descrito acima.

PDGFRβ

Os efeitos de compostos da invenção sobre a atividade celular

de PDGFR β são conduzidos usando Ba/F3-Tel-PDGFR β . Compostos da invenção são testados quanto a sua capacidade de inibir proliferação de células Ba/F3-Tel-PDGFR β transformadas, que é dependente da atividade de cinase celular PDGFR β . Ba/F3-Tel-PDGFR β são cultivados até 800.000 células/mL em suspensão, com RPMI 1640 suplementado com 10% de soro bovino fetal como o meio de cultura. As células são dispensadas em placa de formato de 384 cavidades em 5000 células/cavidade em 50 μ L de meio de cultura. Compostos da invenção são dissolvidos e diluídos em dimetilsulfoxido (DMSO). Diluições seriais de 1:3 de vinte pontos são feitas em DMSO para criar gradiente de concentrações variando tipicamente de 10 mM a 0,05 μ M. As células são adicionadas com 50 nL de compostos diluídos e incubadas durante 48 horas em incubadora de cultura celular. AlamarBlue® (Sistemas Diagnósticos TREK), que podem ser usados para monitorar a redução de ambiente criado por células em proliferação, são adicionados às células em concentração final de 10%. Após quatro horas adicionais de incubação em uma incubadora de cultura celular a 37 °C, sinais de fluorescência de AlamarBlue® reduzidos (Excitação em 530 nm, Emissão em 580 nm) são quantificados em Analyst GT (Molecular Devices Corp.). Valores de IC₅₀ são calculados por análise de regressão linear da porcentagem de inibição de cada composto em 12 concentrações.

Ensaio de Proliferação de *cKit*

Os compostos são testados quanto a sua capacidade de inibir a proliferação de células Ba/F3 wt e células Ba/F3 transformadas com tirosina cinases fundidas a Te1 *ckit*. Células Ba/F3 não-transformadas são mantidas em meios contendo IL3 recombinante. As células são semeadas em placas TC de 384 cavidades em 5.000 células em meios de 50 μ l por cavidade e composto teste em 0,06 nM a 10 μ M é adicionado. As células são em seguida incubadas durante 48 horas a 37°C, CO₂ a 5%. Após incubação das células, 25 μ l de Bright Glo® (Promega) são adicionados a cada cavidade seguindo instruções do fabricante e as placas são lidas usando Analyst GT – Modo de luminescência – tempo de integração de 50000 em RLU. Valores de IC₅₀, a concentração de composto requerida para 50% de inibição, são

determinados a partir de uma curva de resposta à dose.

Ensaio de cKit – Mo7e

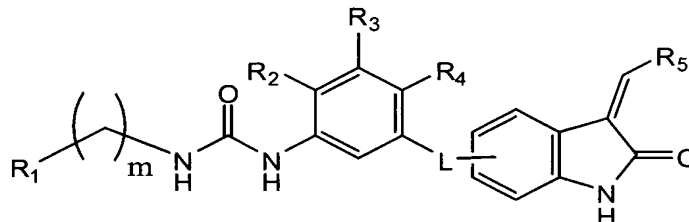
Os compostos descritos aqui são testados quanto à inibição de proliferação dependente de SCF usando células Mo7e que endogenamente expressam *c-kit* em um formato de 96 cavidades. Resumidamente, compostos teste serialmente diluídos duas vezes ($C_{max} = 10 \mu M$) são avaliados quanto a sua atividade antiproliferativa de células Mo7e estimuladas com SCF recombinante humano. Após 48 horas de incubação a 37°C, viabilidade celular é medida usando-se um ensaio colorimétrico MTT de Promega.

Compostos de Fórmula I, em forma livre ou em forma de sal farmaceuticamente aceitável exibem propriedades farmacológicas valiosas, por exemplo, como indicado pelos testes *in vitro* descritos neste pedido.

É entendido que os exemplos e modalidades descritos aqui são para propósitos ilustrativos apenas e que várias modificações ou mudanças com relação a eles serão sugeridas por pessoas versadas na técnica e devem ser incluídas no espírito e competência deste pedido e escopo das reivindicações anexas. Todas as publicações, patentes, e pedidos de patente citados aqui são por meio deste incorporados por referência para todos os propósitos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I:



em que:

L é selecionado de O, NH e S;

5 m é selecionado de 0 e 1;

R₁ é selecionado de fenila, piridinila, furanila, isoxazolila, pirazolila e tiazolila; em que as referidas fenila, piridinila e furanila de R₁ podem ser opcionalmente substituídas com 1 a 3 radicais independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquila substituída por halo, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ alcóxi substituído por halo, C₁₋₄ alquila substituída por ciano, -XR₆ e -NR_{7a}R_{7b}; em
10 que X é selecionado de uma ligação e C1-4 alquilenos; R₆ é selecionado de C₃₋₈heterocicloalquila e C₃₋₁₂cicloalquila; em que R₆ é opcionalmente substituído com 1 a 2 radicais independentemente selecionados de ciano e C₁₋₄ alquila; e R_{7a} e R_{7b} são independentemente selecionados de hidrogênio e
15 C₁₋₄ alquila; em que as referidas isoxazolila, pirazolila e tiazolila de R₁ podem ser opcionalmente substituídas com 1 a 2 radicais independentemente selecionados de halo, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquila substituída por halo, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ alcóxi substituído por halo e C₁₋₄ alquila substituída por ciano;

R₂ é selecionado de metila, halo, metóxi e ciano;

20 R₃ é selecionado de metila, halo, metóxi e ciano;

R₄ é selecionado de metila, halo, metóxi e ciano;

R₅ é selecionado de pirrolila e imidazol; em que a referida pirrolila ou imidazolila de R₅ podem ser opcionalmente substituídas com 1 a 2 radicais independentemente selecionados de C₁₋₄ alquila, ciano, -C(O)OR_{8a}, -
25 C(O)NR_{8a}R_{8b}, -X₂NR_{8a}X₂NR_{8a}R_{8b} e -C(O)NR_{8a}X₂NR_{8a}R_{8b}; em que os referidos substituintes de alquila de R₅ são opcionalmente substituídos com -NR_{9a}R_{9b}; em que R_{8a}, R_{8b}, R_{9a} e R_{9b} são cada qual independentemente selecionado de hidrogênio e C₁₋₄ alquila; cada X₂ é independentemente C1-4

alquilenos; e os sais farmacologicamente aceitáveis destes.

2. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que R_5 é selecionado de pirrolila e imidazolila; em que a referida pirrolila ou imidazolila de R_5 pode ser opcionalmente substituída com 1 a 2 radicais independentemente selecionados de C_{1-4} alquila, ciano, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH$ e $-C(O)NH(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$; em que os referidos substituintes de alquila de R_5 são opcionalmente substituídos com $-NH_2$.

3. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que R_1 é selecionado de fenila, piridinila, furanila, isoxazolila, pirazolila e tiazolila; em que as referidas fenila, piridinila e furanila de R_1 podem ser opcionalmente substituídas com 1 a 3 radicais independentemente selecionados de flúor, cloro, trifluorometila, metila, etila, metóxi, trifluorometóxi, difluorometila, 1,1-difluoroetila, etil-piperazinil-metila, etil-piperazinila, terc-butila, isopropila, dietil-amino-etóxi, dimetil-amino, 2-cianopropan-2-ila e 1-cianociclopropila; em que as referidas isoxazolila, pirazolila e tiazolila de R_1 podem ser opcionalmente substituídas com 1 a 2 radicais independentemente selecionados de flúor, cloro, trifluorometila, metila, etila, metóxi, trifluorometóxi, difluorometila, 1,1-difluoroetila, terc-butila, isopropila, dimetil-amino, 2-cianopropan-2-ila e 1-cianociclopropila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 selecionado de: 1-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]fenil}-3-(3-trifluorometilfenil)ureia; 1-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3,4,5-trifluorofenil)ureia; 1-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]fenil}-3-(2,4,5-trifluorofenil)ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-fenil-ureia; 1-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-fenil-ureia; 1-{2-Metil-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-fenil-ureia; 1-(2-Flúor-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Flúor-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Flúor-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2-Cloro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-

(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Cloro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Cloro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,3-Difluoro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,5-Difluoro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,6-Difluoro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,4-Difluoro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(2,4,6-trifluoro-fenil)-ureia; 1-(3,5-Difluoro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(2,3,4-trifluoro-fenil)-ureia; 1-(2-Flúor-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Flúor-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2-Cloro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Flúor-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Cloro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Cloro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-(2,5-Difluoro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,5-Difluoro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,6-Difluoro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,4-Difluoro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{4-Metil-3-

[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(2,4,6-trifluoro-fenil)-ureia; 1-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Flúor-3-metil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2-Flúor-5-metil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,5-Dimetil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Etil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2-Flúor-3-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Flúor-3-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometóxi-fenil)-ureia; 1-(3-Metóxi-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Difluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Flúor-3-metóxi-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-[3-(1,1-Difluoro-etil)-fenil]-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Cloro-2-flúor-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,5-Dimetil-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Etil-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Flúor-3-trifluorometil-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-3-

{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Difluorometil-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Flúor-3-metóxi-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-[3-(1,1-Difluoro-etil)-fenil]-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,5-Dicloro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,4-Dicloro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,5-Dicloro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,6-Dicloro-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-[3-(4-Etil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,5-Dicloro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,5-Dicloro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,4-Dicloro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,4-Dicloro-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-{4-metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,5-Dimetil-furan-3-il)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-

6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(5-terc-Butil-2-metil-furan-3-il)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{2-Metil-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-(2-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-metil-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{4-Metóxi-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-(2-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-metóxi-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{4-Flúor-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(2-flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{4-Flúor-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{2-Flúor-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(2-flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-metil-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-metóxi-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-{2-flúor-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-m-tolil-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-m-tolil-ureia; 1-(3-Isopropil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-terc-Butil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{3-Ciano-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(2-flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-(3-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilsulfanil]-fenil}-ureia; 1-(2-Flúor-5-trifluorometil-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilsulfanil]-fenil}-ureia; 1-{3-Ciano-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilsulfanil]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{3-Ciano-

5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-flúor-5-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-{4-flúor-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{4-Flúor-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometóxi-fenil)-ureia; 1-{2-Flúor-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometóxi-fenil)-ureia; 1-(3-Cloro-fenil)-3-{3-[3-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-5-ilamino]-fenil}-3-fenil-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(2-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{3-[3-(4-Ciano-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-fenil-ureia; 1-(4-Flúor-fenil)-3-{3-[3-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; ácido 5-(6-{3-[3-(3-Flúor-fenil)-ureído]-fenilamino}-2-oxo-1,2-di-hidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; (2-dietilamino-etil)-amida de ácido 5-(6-{3-[3-(3-Flúor-fenil)-ureído]-fenilamino}-2-oxo-1,2-di-hidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; 1-(4-Dimetilamino-fenil)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Flúor-fenil)-3-{3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; ácido 5-(6-{3-[3-(4-Flúor-fenil)-ureído]-fenilamino}-2-oxo-1,2-di-hidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; 1-{3-Metóxi-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-fenil-ureia; 1-(3-Cloro-fenil)-3-{3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(3-Cloro-fenil)-3-{3-[3-(2-etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(2,6-Dicloro-piridin-4-il)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-(5-Metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-piridin-3-il-ureia; ácido 5-(2-Oxo-6-{3-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenilamino}-1,2-di-hidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; éster me-

tílico de ácido 5-(2-Oxo-6-{3-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenilamino}-1,2-di-hidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; 1-{3-[3-(4-Metil-1H-imidazol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{3-[3-(2-Etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; éster metílico de ácido 5-(6-{2-Metil-5-[3-(3-trifluorometil-fenil)-ureído]-fenilamino}-2-oxo-1,2-di-hidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-trifluorometóxi-fenil)-ureia; 1-{3-[3-(4-Ciano-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{3-[3-(4-Ciano-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; 1-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-benzil)-ureia; éster metílico de ácido 5-(6-{3-[3-(5-Metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-ureído]-fenilamino}-2-oxo-1,2-di-hidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; 1-[3-(Ciano-dimetil-metil)-fenil]-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-[3-(1-Ciano-ciclopropil)-fenil]-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia; 1-{3-Flúor-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(3-trifluorometil-fenil)-ureia; e 1-(2,5-Dicloro-fenil)-3-{4-flúor-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-di-hidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-ureia.

5. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1 em combinação com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

6. Método para tratar uma doença em um animal em que a inibição de atividade de cinase pode prevenir, inibir ou melhorar a patologia e/ou sintomatologia da doença, tal método compreende administrar ao animal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

7. Método de acordo com a reivindicação 6, em que a cinase é selecionada do grupo consistindo em TrkA, TrkB e TrkC.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, em que a doença é

câncer pancreático.

9. Método de acordo com a reivindicação 7, em que a doença é carcinoma de tireoide papilar.

10. Método de acordo com a reivindicação 7, em que a doença é neuroblastoma.

11. Método de acordo com a reivindicação 6, em que a cinase é selecionada de PDGFR e *c-kit*.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO INIBIDORES DE CINASE"**.

5 A presente invenção fornece uma nova classe de compostos, composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e métodos de usar tais compostos para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios associados com atividade de cinase anormal ou desregulada, particularmente TrkA, TrkB, TrkC, PDGFR e *c-kit*.