

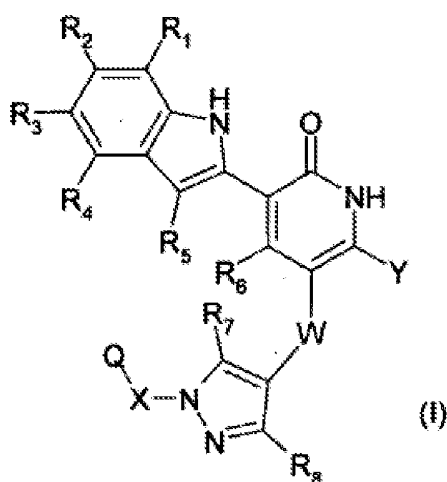
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2009.01.20	(73) Titular(es): VERNALIS (R&D) LTD. 100 BERKSHIRE PLACE WHARFEDALE ROAD WINNERSH BERKSHIRE RG41 5RD GB
(30) Prioridade(s): 2008.01.22 GB 0801090 2008.10.11 GB 0818695	
(43) Data de publicação do pedido: 2011.03.16	(72) Inventor(es): STEPHEN STOKES GB NICOLAS FOLOPPE GB ANDREA FIUMANA GB MARTIN DRYSDALE GB SIMON BEDFORD GB
(45) Data e BPI da concessão: 2014.03.19 093/2014	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE INDOLIL-PIRIDONA COM ACTIVIDADE INIBIDORA DE QUINASE 1 DE PONTO DE CONTROLO**

(57) Resumo:

OS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) APRESENTAM ACTIVIDADE INIBIDORA DE QUINASE 1 DE PONTO DE CONTROLO (CHK1): EM QUE R1, R2, R5 E R6 SÃO INDEPENDENTEMENTE SELECCIONADOS DE HIDROGÉNIO, HIDROXI, METILO, TRIFLUOROMETILO, HIDROXIMETILO, METOXI, TRIFLUOROMETOXI, METILAMINO E DIMETILAMINO; R3, E R4 SÃO INDEPENDENTEMENTE SELECCIONADOS DE HIDROGÉNIO HIDROXI, C1-C3 ALQUILO, FLUORO-(C1-C3)-ALQUILO, HIDROXI-(C1- C3)-ALQUILO, C1-C3 ALCOXI, FLUORO-(C1-C3)-ALCOXI, HIDROXI- (C1-C3)-ALCOXI, -N(R11)-R12, -ALC-N(R11)-R12, -O-ALC-N(R11)- R12, -C(=O)OH, CARBOXI-(C1-C3)-ALQUILO, OU -C(=O)-NH-R13; ALC É UM RADICAL DIVALENTE C1-C6 ALCILENO DE CADEIA LINEAR OU RAMIFICADA; R7 E R8 SÃO INDEPENDENTEMENTE SELECCIONADOS DE HIDROGÉNIO, HIDROXI, OU C1-C3 ALCOXI; X É UMA RADICAL DIVALENTE C1-C6 ALCILENO DE CADEIA LINEAR, OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO EM UM OU MAIS CARBONOS POR R9 E/OU R10; W É SELECCIONADO DE -C(=O)-N(-R16)- OU -N(-R17)-C(=O)-; Y É HIDROGÉNIO, C1-C3 ALQUILO, C1-C3 ALCOXI, OU HALO; E Q É SELECCIONADO DE FENILO OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO, CICLOHEXILO OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO, OU UM ANEL HETEROARILO MONOCÍCLICO DE 6 MEMBROS OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO.

RESUMO**"DERIVADOS DE INDOLIL-PIRIDONA COM ACTIVIDADE INIBIDORA DE QUINASE 1 DE PONTO DE CONTROLO"**

Os compostos de fórmula (I) apresentam actividade inibidora de quinase 1 de ponto de controlo (CHK1): em que R₁, R₂, R₅ e R₆ são independentemente seleccionados de hidrogénio, hidroxí, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoxi, trifluorometoxi, metilamino e dimetilamino; R₃, e R₄ são independentemente seleccionados de hidrogénio, hidroxí, C₁-C₃ alquilo, fluoro-(C₁-C₃)-alquilo, hidroxí-(C₁-C₃)-alquilo, C₁-C₃ alcoxi, fluoro-(C₁-C₃)-alcoxi, hidroxí-(C₁-C₃)-alcoxi, -N(R₁₁)-R₁₂, -Alc-N(R₁₁)-R₁₂, -O-Alc-N(R₁₁)-R₁₂, -C(=O)OH, carboxi-(C₁-C₃)-alquilo, ou -C(=O)-NH-R₁₃; Alc é um radical divalente C1-C6 alcileno de cadeia linear ou ramificada; R₇ e R₈ são independentemente seleccionados de hidrogénio, hidroxí, ou C₁-C₃ alcoxi; X é uma radical divalente C₁-C₆ alcileno de cadeia linear, opcionalmente

substituído em um ou mais carbonos por R₉ e/ou R₁₀; W é seleccionado de -C(=O)-N(-R₁₆)- ou -N(-R₁₇)-C(=O)-; Y é hidrogénio, C₁-C₃ alquilo, C₁-C₃ alcoxi, ou halo; e Q é seleccionado de fenilo opcionalmente substituído, ciclohexilo opcionalmente substituído, ou um anel heteroarilo monocíclico de 6 membros opcionalmente substituído.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE INDOLIL-PIRIDONA COM ACTIVIDADE INIBIDORA DE QUINASE 1 DE PONTO DE CONTROLO"

Esta invenção relaciona-se com derivados de indolil-piridona com actividade inibidora de quinase 1 de ponto de controlo (CHK1), com esses compostos para serem utilizados em medicina, em particular em relação com o tratamento de cancro, através da inibição da proliferação de células aberrantes, e com composições farmacêuticas que contêm esses compostos.

Antecedentes da invenção

Muitos agentes quimioterapêuticos para cancro convencionais actuam principalmente através da sua capacidade de induzir danos no DNA causando a inibição do crescimento tumoral. No entanto, estes agentes provocam uma paragem do ciclo celular por indução de pontos de controlo nos limites das fases S ou G2-M. A paragem em G2 dá à célula tempo para reparar o DNA danificado antes de entrar em mitose. A CHK1 e uma serina/treonina quinase não relacionada, CHK2, desempenham um papel central na paragem do ciclo celular na fronteira G2-M (O'Connell *et al* EMBO J (1997) vol. 16 p545-554). CHK1/2 induzem este ponto de controlo por fosforilação da serina 216 da fosfatase CDC25,

inibindo a remoção de dois fosfatos inactivos na ciclina dependente de quinases (CDKs) (Zheng et al Nature (1998) vol. 395 p507-510). Outra via que de sobreposição mediada pelo p53 também induz a paragem do ciclo em resposta a danos no DNA. No entanto, o p53 é em muitos cancros inactivado por mutação, resultando numa deficiência parcial na sua capacidade para iniciar uma resposta de reparação do DNA. Se a actividade do CHK1 é também inibida em cancros com p53 negativo, toda a capacidade para parar e reparar o DNA em resposta aos danos do DNA é retirada resultando numa catástrofe mitótica e aumentando o efeito dos agentes que provocam os danos no DNA (Konariyas et al Oncogene (2001) vol. 20 p7453-7463, Bunch e Eastman Clin. Can. Res. (1996) vol. 2 p791-797, Tenzer e Pruschy Curr. Med Chem (2003) vol. 3 p35-46). Pelo contrário, células normais ficarão relativamente pouco alteradas devido à retenção de uma via de paragem do ciclo celular mediada por p53 competente. Assim, é esperado que a inibição de pontos de controlo de danos de DNA sensibilize a proliferação celular aberrante a agentes nocivos do DNA. Por outro lado, espera-se que esta sensibilização aumente o índice terapêutico desses agentes quimioterapêuticos ou radiação ionizante. (Clary, D.O. Inhibition of Chk kinases in a leukemia model abrogates DNA damage checkpoints and promotes mitotic catastrophe. Proc Am Assoc Cancer Res (AACR) 2007, 48: Abst 5385) Assim, é esperado que inibidores eficazes de CHK1 levem a uma melhoria correspondente na eficácia da indução de danos no DNA pelos actuais regimes quimioterapêuticos (Sausville et al, J. Clinical Oncology (2001) vol. 19 p.2319 2333).

Vários inibidores putativos de CHK1 estão actualmente na fase I de testes clínicos incluindo XL-844 (um inibidor duplo CHK1/CHK2 para o tratamento de linfoma e tumores sólidos), PF 00477736 (Estudo na Fase I de PF-00477736 com gencitabina em pacientes com tumores sólidos avançados) & AZD7762 (Estudo na Fase I, multicêntrico, aberto, escalonamento de dose para avaliar a segurança tolerabilidade e farmacocinética do AZD7762 administrado como um agente intravenoso único e em combinação com dose semanal convencional de gencitabina em pacientes com tumores sólidos avançados). Assim, continua a existir uma necessidade médica não satisfeita de inibidores de CHK1 baixo peso molecular com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas que os tornem adequados para serem utilizados como agentes farmacêuticos. O objecto da presente invenção é o de fornecer esses agentes farmacêuticos e tratamentos.

WO 2008/025526 revela derivados de pirazole e as suas utilizações como inibidores de CHK1.

Verificou-se que alguns derivados de indolil-piridona mostram eficácia como inibidores de CHK1.

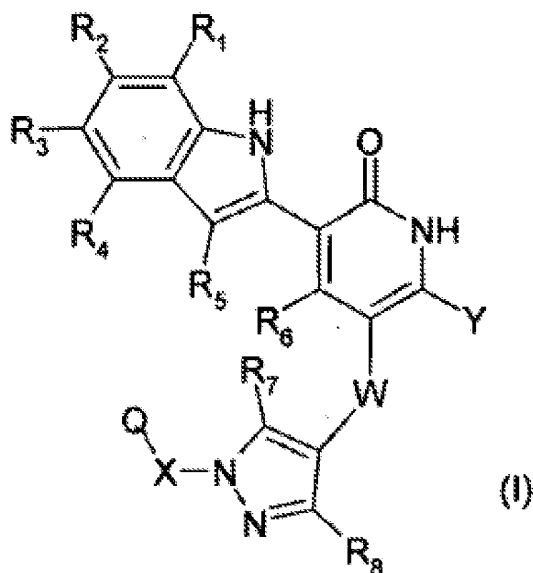
Breve descrição da invenção

A presente invenção relaciona-se com uma classe de compostos indolil-piridona substituídos úteis como inibidores de CHK1, por exemplo, para o tratamento de cancro. Um modelo de indolil-piridona nuclear, com

substituição na porção piridona por um grupo pirazolilo substituído ligado pelo grupo amido são os traços característicos principais aspectos compostos aos quais a invenção diz respeito.

Descrição detalhada da invenção

De acordo com a presente invenção, é fornecido a composto de fórmula (I) ou a seu sal farmaceuticamente aceitável:



em que

R₁, R₂, R₅ e R₆ são independentemente seleccionados de hidrogénio, hidroxí, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoxi, trifluorometoxi, metilamino e dimetilamino;

R₃ e R₄, são independentemente seleccionados de hidrogénio, hidroxí, C₁-C₃ alquilo, fluoro-(C₁-C₃)-alquilo,

hidroxi-(C₁-C₃)-alquilo, C₁-C₃ alcoxi, fluoro-(C₁-C₃)-alcoxi, hidroxi-(C₁-C₃)-alcoxi, -N(R₁₁)-R₁₂, -Alc-N(R₁₁)-R₁₂, -O-Alc-N(R₁₁)-R₁₂, -C(=O)OH, carboxi-(C₁-C₃)-alquilo, ou -C(=O)-NH-R₁₃;

Alc é uma radical divalente C₁-C₆ alcileno de cadeia linear ou ramificada;

R₇ e R₈ são independentemente seleccionados de hidrogénio, hidroxi, ou C₁-C₃ alcoxi;

X é uma radical divalente C₁-C₃ alcileno de cadeia linear, opcionalmente substituído em um ou mais carbonos por R₉ e/ou R₁₀;

R₉ e R₁₀ são independentemente seleccionados de metilo, hidroxi, ou fluoro;

R₁₁ é hidrogénio, C₁-C₃ alquilo, ou fluoro-(C₁-C₃)-alquilo, e

R₁₂ é C₁-C₃ alquilo, ou hidroxi-(C₁-C₆)-alquilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído na porção alquilo por fenilo, C₁-C₃ alcoxi-(C₁-C₃)-alquilo, (halo-(C₁-C₄)-alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, metilsulfonil-(C₁-C₃)-alquilo ou -N(R₁₈)-R₁₉;

R₁₃ é hidrogénio, C₁-C₃ alquilo, fluoro-(C₁-C₃)-alquilo, ou um radical de fórmula -Alc-N(R₁₄)-R₁₅;

R_{14} e R_{15} são independentemente seleccionados de hidrogénio, C_1 - C_3 alquilo, ou fluoro- $(C_1$ - $C_3)$ -alquilo;

ou R_{11} e R_{12} , ou R_{14} e R_{15} , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados respectivamente, formam um anel heterocíclico monocíclico, de 4 a 6 membros, opcionalmente substituído, não tendo mais de três heteroátomos adicionais independentemente seleccionados de oxigénio, enxofre e azoto;

W é seleccionado de $-C(=O)-N(-R_{16})-$ ou $-N(-R_{17})-C(=O)-$;

R_{16} ou R_{17} é seleccionado de hidrogénio, C_1 - C_3 alquilo, ou fluoro- $(C_1$ - $C_3)$ -alquilo;

R_{18} e R_{19} são seleccionados de hidrogénio, C_1 - C_3 alquilo, ou fluoro- $(C_1$ - $C_3)$ -alquilo, ou R_{18} e R_{19} em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão respectivamente ligados, formam um anel heterocíclico monocíclico, de 4 a 6 membros, opcionalmente substituído, não tendo mais de três heteroátomos adicionais independentemente seleccionados de oxigénio, enxofre e azoto;

Y é hidrogénio, C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_3 alcoxi, ou halogéneo; e

Q é seleccionado de fenilo opcionalmente

substituído, ciclo-hexilo opcionalmente substituído, ou um anel heteroarilo monocíclico de 6 membros opcionalmente substituído.

Os compostos activos de fórmula (I) são inibidores de CHK1, e são úteis para o tratamento de, prevenção e supressão de uma doença proliferativa tal como cancro em combinação com radioterapia ou quimioterapia.

De acordo com uma outra forma de realização da presente invenção é fornecida a utilização de um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, no fabrico de um medicamento para melhorar um efeito terapêutico de radiação ou quimioterapia no tratamento de cancro.

De acordo com uma outra forma de realização da presente invenção é fornecido um composto de fórmula (I) para ser utilizado num método de tratamento de cancro compreendendo a administração a um sujeito que necessite desse tratamento uma dose eficaz do composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

De acordo com uma outra forma de realização da presente invenção é fornecido uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, e um veículo farmacologicamente aceitável.

Terminologia

Como é aqui utilizado, o termo " (C_a-C_b) alquilo" em que a e b são inteiros, refere-se a um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo desde a até b átomos de carbono. Assim, quando a é 1 e b é 6, por exemplo, o termo inclui metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo e n-hexilo.

Como é aqui utilizado o termo "radical divalente alcileno (C_a-C_b)" em que a e b são inteiros refere-se uma cadeia de hidrocarboneto saturada tendo desde a até b átomos de carbono e duas valências aparentemente disponíveis, tal como $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ e $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$. Para que não restem dúvidas, deve ser entendido que um radical divalente alcileno (C_a-C_b) de cadeia ramificada inclui aqueles em que um dos carbonos da cadeia de hidrocarboneto é um carbono de anel de um anel cicloalquilo (ie é um centro spiro), tal como os de fórmula (II):



Como é aqui utilizado, o termo "fluoro- (C_a-C_b) -alquilo" em que a e b são inteiros, refere-se a um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo desde a até b átomos de carbono substituídos por um ou mais átomos de flúor. O termo inclui, por exemplo, fluorometilo, difluorometilo e trifluorometilo.

Como é aqui utilizado o termo "cicloalquilo" refere-se a um radical carbocíclico saturado tendo desde 3-8 átomos de carbono e inclui, por exemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo e ciclooctilo.

Como é aqui utilizado o termo "carbocíclico" refere-se a um radical mono- ou bi-cíclico cujos átomos no anel são todos carbono, e inclui arilo monocíclico, cicloalquilo, e radicais cicloalcenilo, desde que o único anel presente tenha mais de 8 membros no anel. Um grupo "carbocíclico" inclui um grupo alquilo cíclico numa única ligação em ponte ou em várias ligações em pontes.

Como é aqui utilizado o termo "arilo" refere-se a um radical mono-, bi- ou tri-cíclico carbocíclico aromático. Exemplos desses radicais são fenilo, bifenilo e naftilo.

Como é aqui utilizado o termo "heteroarilo" refere-se a um radical aromático mono-, bi- ou tri-cíclico contendo um ou mais heteroátomos seleccionados de S, N e O. Exemplos desses radicais são tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, benzimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, benzisotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiazadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo e indazolilo.

Como é aqui utilizado o termo não qualificado "heterociclilo" ou "heterocíclico" inclui "heteroarilo" como definido acima, e em particular refere-se a um radical não aromático mono-, bi- ou tri-cíclico contendo um ou mais heteroátomos seleccionados de S, N e O, a grupos constituídos por um radical não aromático monocíclico contendo um ou mais desses heteroátomos que está ligado de modo covalente a outro desses radicais ou a um radical carbocíclico monocíclico, e a um radical não aromático mono-, bi- ou tri-cíclico contendo um ou mais heteroátomos seleccionados de S, N e O que está numa única ligação em ponte ou em várias ligações em ponte. Exemplos desses radicais são grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, indolilo, morfolinilo, benzofuranilo, piranilo, isoxazolilo, benzimidazolilo, metilenodioxifenilo, etilenodioxifenilo, maleimido e succinimido.

A não ser que seja especificado de outro modo no contexto em que ocorre, o termo "substituído" como aplicado a qualquer fracção aqui significa substituído com pelo menos um substituinte, por exemplo seleccionado de (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi, hidroxí, hidroxí(C₁-C₆)alquilo, mercapto, mercapto(C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquiltio, halogéneo (incluindo flúor e cloro), trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, nitrilo (-CN), oxo, fenilo, -COOH, -COOR^A,

$-\text{COR}^{\text{A}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A}}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CONHR}^{\text{A}}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{\text{A}}$, $-\text{CONR}^{\text{A}\text{B}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{A}\text{B}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{A}}$, $-\text{NR}^{\text{A}\text{B}}$, $-\text{OCONH}_2$, $-\text{OCONHR}^{\text{A}}$, $-\text{OCONR}^{\text{A}\text{B}}$, $-\text{NHCOR}^{\text{A}}$, $-\text{NHCOOR}^{\text{A}}$, $-\text{NR}^{\text{B}}\text{COOR}^{\text{A}}$, $-\text{NHSO}_2\text{OR}^{\text{A}}$, $-\text{NR}^{\text{B}}\text{SO}_2\text{OR}^{\text{A}}$, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NR}^{\text{A}}\text{CONH}_2$, $-\text{NHCONHR}^{\text{B}}$, $-\text{NR}^{\text{A}}\text{CONHR}^{\text{B}}$, $-\text{NHCONR}^{\text{A}\text{B}}$ ou $-\text{NR}^{\text{A}}\text{CONR}^{\text{A}\text{B}}$ em que R^{A} e R^{B} são independentemente um grupo (C_1C_6) alquilo, ou R^{A} e R^{B} quando ligados ao mesmo azoto podem formar um anel cíclico amino tal como um anel morfolinilo, piperidinilo ou piperazinilo. Um " substituinte opcional " ou "substituinte" pode ser um dos grupos substituintes anteriormente referidos.

Como é aqui utilizado o termo "sal" inclui sais de adição básica, de adição ácida e quaternários. Compostos da invenção que são acídicos podem formar sais, incluindo sais farmacologicamente ou veterinariamente aceitáveis, com bases tal como hidróxidos de metais alcalinos, e.g. hidróxidos de sódio e potássio, hidróxidos de metais alcalino-terrosos e.g. hidróxidos de cálcio, bário e magnésio, com bases orgânicas e.g. N-etilo piperidina, dibenzilamina e outros semelhantes. Esses compostos (I) que são básicos podem formar sais, incluindo sais farmacologicamente ou veterinariamente aceitáveis com ácidos inorgânicos, e.g. com hidrácidos tal como ácidos clorídrico ou bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico ou ácido fosfórico e outros semelhantes, e com ácidos orgânicos e.g. com ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanessulfónico e p-tolueno sulfónico e outros semelhantes.

Para uma revisão de sais adequados, ver Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

É esperado que os compostos da invenção sejam isolados como hidratos e solvatos. O termo 'solvato' é aqui utilizado para descrever um complexo molecular compreendendo o composto da invenção e uma quantidade estequiométrica de um ou mais farmaceuticamente aceitável solvente moléculas, por exemplo, etanol. O termo 'hidrato' é utilizado quando o referido solvente é água. Qualquer referência aqui feita a um composto de fórmula (I) é para ser entendida como incluindo esses hidratos e solvatos.

Compostos que dizem respeito à invenção que podem existir numa ou mais formas estereoisoméricas, devido à presença de átomos assimétricos ou restrições rotacionais, podem existir como vários estereoisómeros com estequiometria R ou S em cada centro quiral ou como atropisómeros com estequiometria R ou S em cada eixo quiral. A invenção inclui todos esses enantiómeros e diastereoisómeros e misturas destes.

Vários substituintes que estão presentes nos compostos (I) vão ser agora descritos. Deve ser entendido na descrição que se segue que qualquer substituinte ou classe de substituintes revelados pode estar presente em qualquer combinação com qualquer uma das outras classes de substituinte revelados. Exemplos específicos dos vários

substituintes incluem os presentes nos compostos dos Exemplos que se seguem.

Os grupos R_1 , R_2 , R_5 e R_6

R_1 , R_2 , R_5 e R_6 são independentemente seleccionados de hidrogénio, ou pequenos substituintes tal como hidroxí, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoxi, trifluorometoxi, metilamino e dimetilamino. Actualmente é preferido que R_1 , R_2 , R_5 e R_6 sejam cada um hidrogénio.

Os grupos R_3 e R_4

R_3 e R_4 são hidrogénio, hidroxí, C_1 - C_3 alquilo, fluoro- (C_1-C_3) -alquilo, hidroxí- (C_1-C_3) -alquilo, C_1 - C_3 alcoxi, fluoro- (C_1-C_3) -alcoxi, hidroxí- (C_1-C_3) -alcoxi, $-N(R_{11})-R_{12}$, $-Alc-N(R_{11})-R_{12}$, $-O-Alc-N(R_{11})-R_{12}$, $-C(=O)OH$, carboxi- (C_1-C_3) -alquilo, ou $-C(=O)-NH-R_{13}$.

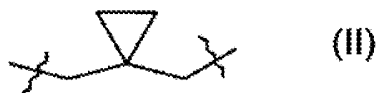
Em algumas formas de realização da invenção, um de R_3 e R_4 é hidrogénio e o outro é seleccionado de $-N(R_{11})-R_{12}$, $-Alc-N(R_{11})-R_{12}$, e $-O-Alc-N(R_{11})-R_{12}$, especialmente os dois últimos. Actualmente é preferido que R_4 seja hidrogénio. R_{11} e R_{12} em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, podem formar um anel heterocíclico monocíclico, de 4 a 6 membros, opcionalmente substituído, não tendo mais de três heteroátomos adicionais independentemente seleccionados de oxigénio, enxofre e azoto. Estruturas preferidas incluem aquelas em que R_{11} e R_{12} em

conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, ou piperazina, opcionalmente substituído por C₁-C₃ alquilo, hidroxí-(C₁-C₃)-alquilo, flúor, ou hidroxí. Particularmente preferidos são os compostos em que R₁₁ e R₁₂ em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam 1-hidroxí-azetidin-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 1-fluoro-piperidin-4-ilo, 1-hidroxí-piperidin-4-ilo, 1-(hidroximetil)-piperidin-4-ilo, ou 1-metil-piperazin-4-ilo. Nesta subclasse Alc pode ser, por exemplo C₁-C₆ alcileno, preferencialmente metileno, ou etileno. Nesta subclasse Alc pode ser, por exemplo -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- ou -CH₂CH(CH₃)CH₂- ou um radical divalente alcileno de cadeia ramificada -CH₂C(CH₃)₂CH₂- ou de fórmula (II):

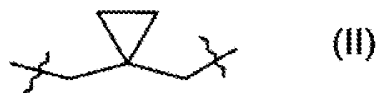


Noutras formas de realização da invenção, um de R₃ e R₄ é hidrogénio e o outro é seleccionado de -N(R₁₁)-R₁₂, -Alc-N(R₁₁)-R₁₂, e -O-Alc-N(R₁₁)-R₁₂, especialmente os últimos dois, em que R₁₁ e R₁₂ são independentemente seleccionados de C₁-C₃ alquilo, por exemplo metilo e etilo, ou R₁₁ é C₁-C₃ alquilo, por exemplo metilo ou etilo e R₁₂ é -N(R₁₈)-R₁₉ em que R₁₈ e R₁₉ são independentemente seleccionados de C₁-C₃ alquilo, por exemplo metilo e etilo. Nesta subclasse também Alc pode ser, por exemplo -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- ou -CH₂CH(CH₃)CH₂- ou preferencialmente um ra-

dical divalente alcileno de cadeia ramificada $-\text{CH}_2\text{C}-(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ou de fórmula (II):



Noutras formas de realização da invenção, um de R_3 e R_4 é hidrogénio e o outro é seleccionado de $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{R}_{12}$, $-\text{Alc}-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{R}_{12}$, ou $-\text{O}-\text{Alc}-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{R}_{12}$, em que R_{11} é hidrogénio ou C_1-C_3 alquilo, em particular metilo ou etilo, e R_{12} é hidroxí- (C_1-C_6) -alquilo, tal como 2-hidroxí-etilo. Nesta subclasse também Alc pode ser, por exemplo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ou preferencialmente um radical divalente alcileno de cadeia ramificada $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ou de fórmula (II):



O grupo Y

Y é hidrogénio, C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi, ou halogénio. Actualmente, é preferido que Y seja hidrogénio, metilo, metoxi, ou halogéneo. Particularmente preferidos são os compostos em que Y é hidrogénio ou metilo.

O grupo W

W é seleccionado de $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(-\text{R}_{16})-$ ou $-\text{N}(-\text{R}_{17})-\text{C}(=\text{O})-$. R_{16} e R_{17} são seleccionados de hidrogénio C_1-C_3 alquilo tal como metilo e fluoro- (C_1-C_3) -alquilo tal como

trifluorometilo. Estruturas preferidas incluem aquelas em que W é $-C(=O)-NH-$ (ie em que o azoto está ligado ao anel pirazol, ou $-NH-C(=O)-$ (ie em que o grupo carbonilo está ligado ao anel pirazol), em particular o último.

Os radicais R_7 e R_8

R_7 e R_8 são independentemente seleccionados de hidrogénio, hidroxí, ou C_1-C_3 alcoxi. Estruturas preferidas incluem aquelas em que R_7 e R_8 são independentemente seleccionados de hidrogénio, hidroxí, ou metoxi. Casos particularmente preferidos são aqueles em que um ou ambos os R_7 e R_8 é/são hidrogénio.

O radical divalente X

X é uma radical divalente C_1-C_3 alcileno de cadeia linear, opcionalmente substituído em um ou mais carbonos por R_9 e/ou R_{10} . R_9 e R_{10} são independentemente seleccionados de metilo, hidroxí, ou flúor. Actualmente, é preferido que ambos R_9 e R_{10} quando presente sejam metilo. Por exemplo, X pode ser $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ ou $-C(CH_3)_2-$.

O grupo Q

Q é seleccionado de fenilo opcionalmente substituído, ciclo-hexilo opcionalmente substituído, ou um anel heteroarilo monocíclico de 6 membros opcionalmente substituído.

Numa subclasse de compostos que dizem respeito à invenção, Q é fenilo substituído ou não substituído. Fenilo não substituído é actualmente preferido, mas quando estão presente substituintes o anel fenilo pode ser substituído por não mais de dois substituintes independentemente seleccionados de C₁-C₃ alquilo, halo-(C₁-C₃)alquilo, C₁-C₃ alcoxi, halogéneo, ou ciano. Substituintes preferidos são metilo, trifluorometilo, metoxi, flúor, cloro, ou ciano. Estruturas preferidas incluem aquelas em que Q é 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-ciano-fenilo, 4-ciano-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, ou 3-fluoro-4-metil-fenilo.

Noutra subclasse de compostos que dizem respeito à invenção, Q é opcionalmente ciclo-hexilo substituído.

Ainda numa outra subclasse de compostos que dizem respeito à invenção, Q é um anel heteroarilo monocíclico de 6 membros opcionalmente substituído, preferencialmente piridilo, em particular pirid-3-ilo ou pirid-4-ilo.

Actualmente, é preferido que Q seja fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-

fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, ou 3,5-difluoro-fenilo, em particular fenilo, 4-metil-fenilo, ou 4-cloro-fenilo.

Numa subclasse realmente preferida de compostos de fórmula (I) da invenção, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e R_8 são cada um hidrogénio; Y é hidrogénio ou metilo; W é -NH-C(=O)- em que o grupo carbonilo está ligado ao anel pirazol; R_3 é -N(R_{11})- R_{12} , -Alc-N(R_{11})- R_{12} , ou -O-Alc-N(R_{11})- R_{12} ; R_{11} e R_{12} em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico monocíclico, de 5 a 6 membros, opcionalmente substituído, não tendo mais de três heteroátomos adicionais independentemente seleccionados de oxigénio, enxofre e azoto, ou R_{11} e R_{12} são independentemente seleccionados de metilo e etilo; Alc é -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- ou -CH₂C(CH₃)₂CH₂-; X é -CH₂-, -CH(CH₃)- ou -C(CH₃)₂-; e Q é fenilo, opcionalmente substituído por um ou dois substituintes seleccionados de C₁-C₃ alquilo, fluoro-(C₁-C₃)alquilo, C₁-C₃ alcoxi, fluoro-(C₁-C₃) alcoxi, halogénio, e ciano. Nesta subclasse preferida, R_{11} e R_{12} em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados podem formar um anel piperidina, morfolina, ou piperazina, opcionalmente substituído por C₁-C₃ alquilo ou flúor. Para além disso, nesta subclasse preferida Q pode ser fenilo não substituído.

Compostos específicos da invenção incluem os dos Exemplos aqui incluídos, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Utilidade

A presente invenção pode ser utilizada relacionada com sujeito ser humano ou animal, mais preferencialmente a mamífero, mais preferencialmente um sujeito ser humano.

Como é aqui utilizado, o termo "tratamento de" como é aqui utilizado inclui tratamento profilático.

Compostos da invenção podem ser utilizados sozinhos no tratamento de cancros e doenças autoimunes tal como rejeição a transplante de órgãos, lúpus, esclerose múltipla, artrite reumatóide e osteoartrite. No entanto, como explicado acima nos antecedentes da presente invenção, a principal utilidade dos inibidores de CHK1 é considerada como sendo a sua capacidade para melhorar a eficácia da indução de danos no DNA pelos actuais regimes de radioterapia ou de quimioterapia no tratamento de cancro. O composto de fórmula (I) é por conseguinte preferencialmente utilizado em combinação para o tratamento de cancro com terapia de radiação ou um ou mais fármacos citotóxicos ou citostáticos, ou fármacos que induzem citotoxicidade ou citostase. O composto da invenção e o outro componente pode estar na mesma formulação farmacêutica ou em formulações separadas para administração simultânea ou sequencial.

Exemplos não limitantes de agentes quimiotera-

pêuticos, agentes radioterapêuticos e outros agentes activos e auxiliares são definidos abaixo.

(i) Agentes de alquilação.

(ii) Mostardas de azoto tal como

clorambucilo
ciclofosfamida
ifosfamida
mecloretamina
melfalano

(iii) Nitrosureias tal como

carmustina (BCNU)
lomustina (CCNU)
semustina (metil-CCNU)

(iv) Etilenimina/Metil-melamina tal como

hexametilmelamina (HMM/altetamina)
trietilenomelamina (TEM)
trietileno tiofosforamida (tiotepa)

(v) Alquilo sulfonatos tal como busulfano.

(vi) Triazinas tal como dacarbazina (DTIC).

(vii) Antimetabolitos tal como análogos do ácido Fólico tal como

Metotrexato
pemetrexed (antifolato multialvo)
Trimetrexato

(viii) Análogos de piridina tal como:

2,2'-difluorodesoxi-citidina
5-azacitidina
5-fluorouracilo
citossina arabinosídeo (ara C/citarabina)
Fluorodeoxiuridina
Gencitabina

(ix) Análogos de purina tal como:

2-clorodesoxiadenosina (cladribina/2-CdA)
2'-desoxicoformaicina (pentostatina)
6-Mercaptopurina
6-tioguanina
Azatioprina
eritrohidroxinonil-adenina (EHNA)
Fosfato de fludarabina

(x) Inibidores de Topoisomerase Tipo I tal como:

Camptotecina
irinotecano
Topotecano

(xi) Modificadores de resposta biológica tal como G-CSF e GM-CSF.

(xii) Agentes de diferenciação tal como derivados de ácido retinóico.

(xiii) Hormonas e antagonistas.

(xiv) Adrenocorticosteroides/antagonistas tal como:

aminoglutetimida
dexametasona
prednisona e equivalentes

(xv) Progestinas tal como

caproato de hidroxiprogesterona
acetato de medroxiprogesterona
acetato de megestrol

(xvi) Estrogénios tal como

Dietilestilbestrol
etinilo estradiol/equivalentes

(xvii) Antiestrogenios tal como tamoxifeno.

(xviii) Androgénios tal como

propionato de testosterona
fluoximesterona/equivalentes

(xix) Antiandrogénios tal como

Flutimida
análogos libertadores de hormona gonadotrofina
Leuprolida

(xx) Antiandrogénios não esteróides.

(xxi) Produtos Naturais.

(xxii) Fármacos antimitóticos.

(xxiii) Taxanos tal como

docetaxel (Taxotero)
estramustina/fosfato de estramustina
Paclitaxel
vinblastina (VLB)
alcalóides da vinca
Vincristina
Vinorelbina

(xxiv) Epipodofilotoxinas tal como etoposida ou teniposida.

(xxv) Antibióticos tal como

actimomicina D
Afidicolina
Bleomicina
Dactinomicina
daunomicina (rubidomicina)
doxorubicina (adriamicina)
mitomicina C
Mitroxantroneidarubicina
splicamicina (mitramicina)

(xxvi) Enzimas tal como L-asparaginase e L-arginase.

(xxvii) Radiosensibilizadores tal como

5-bromodeoxiuridina
5-iododeoxiuridina
Bromodesoxicitidina
Desmetilmisonidazol
E09
Etanidazol
Metronidazol
Misonidazol

Nicotinamida
Nimorazol
Pimonidazol
RB 6145
RSU 1069
SR4233

(xxviii) Complexos de coordenação de platina tal como

Antracenodiona
Carboplatina
Cisplatina
Mitoxantrona
Oxaliplatina

(xxix) Ureias substituídas tal como hidroxiureia.

(xxx) Derivados de metilhidrazina tal como N-metilhidrazina (MIH) e procarbazina.

(xxxi) Supressor adrenocortical mitotano (o,p'-DDD) aminoglutetimida.

(xxxii) Citocinas tal como interferão (α , β , γ) e interleucina-2.

(xxxiii) Fotossensibilizadores tal como

bacterioclorofila-a
Derivados de benzoporfirina
derivados de hematoporfirina
naftalocianinas
Npe6
feborida-a
fotofrina
ftalocianinas
etioporfirina de chumbo (SnET2)
ftalocianinas de zinco

(xxxiv) Radiação tal como

radiação gama
radiação infravermelha
radiação de microondas
luz ultravioleta
luz visível
Raios-X

Deve ser entendido que a dosagem específica para qualquer paciente particular irá depender de vários factores incluindo a actividade do composto específico utilizado, a idade, peso corpóreo, o estado de saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, via de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco e o mecanismo que

causa e gravidade da doença particular sob terapia. Em geral, uma dose adequada para formulações para administração oral variará habitualmente no intervalo de 0,1 a 3000 mg, uma, duas ou três vezes por dia, ou uma quantidade equivalente administrada diariamente por infusão ou outras vias. No entanto, dosagens ótimas e frequência de administração serão determinados por testes clínicos como é convencional na técnica.

Os compostos com os quais a invenção está relacionada podem ser preparados para administração por qualquer via consistente com as suas propriedades farmacocinética. Composições para administração oral podem estar na forma de comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, losangos, preparações líquidas ou em gel, tal como soluções ou suspensões estéreis orais, tópicas, ou parentéricas. Comprimidos e cápsulas para administração oral podem estar numa forma de apresentação de dose unitária, e podem conter excipientes convencionais tal como agentes ligantes, por exemplo xarope, acácia, gelatina, sorbitol, goma adraganta, ou polivinilpirrolidona, enchimentos por exemplo lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina, lubrificantes para fazer comprimidos, por exemplo estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica, desintegrantes por exemplo amido de batata, ou aceitáveis agentes molhantes tal como laurilo sulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal. Preparações

líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensões, soluções, emulsões aquosas ou em óleo, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas como um produto seco para ser reconstituído com água ou outro veículo adequado antes da utilização. Estas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tal como agentes de suspensão, por exemplo sorbitol, xarope, metilato de celulose, xarope de glicose, gelatina, gorduras hidrogenadas comestíveis, agentes de emulsificação, por exemplo lecitina, monooleato de sorbitano, ou acácia, veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo óleo de amêndoas, óleo de coco fraccionado, ésteres gordos tal como glicerina, propileno glicol, ou álcool etílico, conservantes, por exemplo p-hidroxibenzoato de metilo ou de propilo ou ácido sórbico, e se desejado agentes aromatizantes ou corantes convencionais.

Para aplicação tópica na pele, o fármaco pode ser preparado como um creme, loção ou unguento. Formulações em creme ou unguento que podem ser utilizadas para o fármaco são formulações convencionais bem conhecidas na técnica, por exemplo como descrito em livros de texto farmacêuticos convencionais tal como a Farmacopeia Britânica.

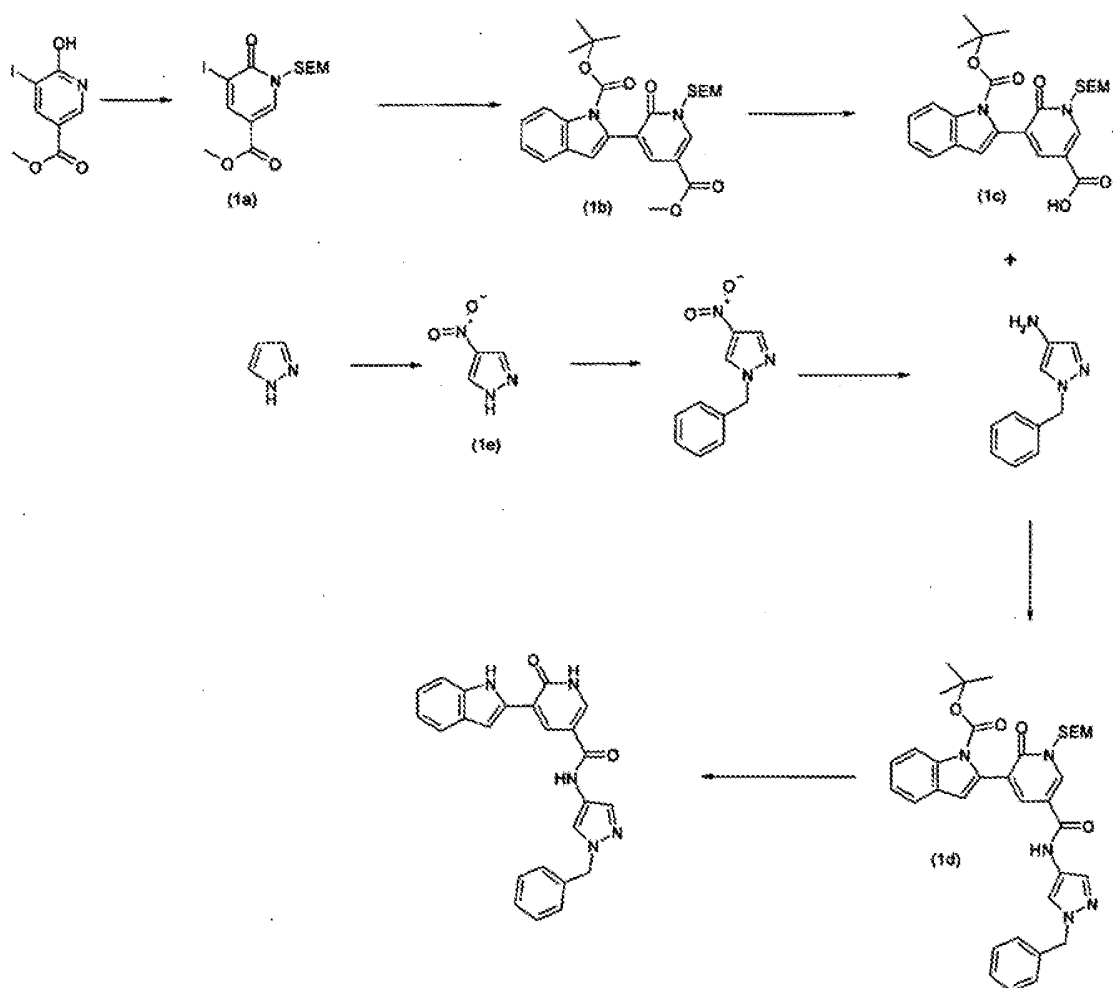
O ingrediente activo pode também ser administrado parentericamente num meio estéril. Dependendo do veículo e concentração utilizado, o fármaco pode ser quer suspenso quer dissolvido no veículo. De modo vantajoso, adjuvantes

tal como um anestésico local, agentes conservantes e tampão podem ser dissolvidos no veículo.

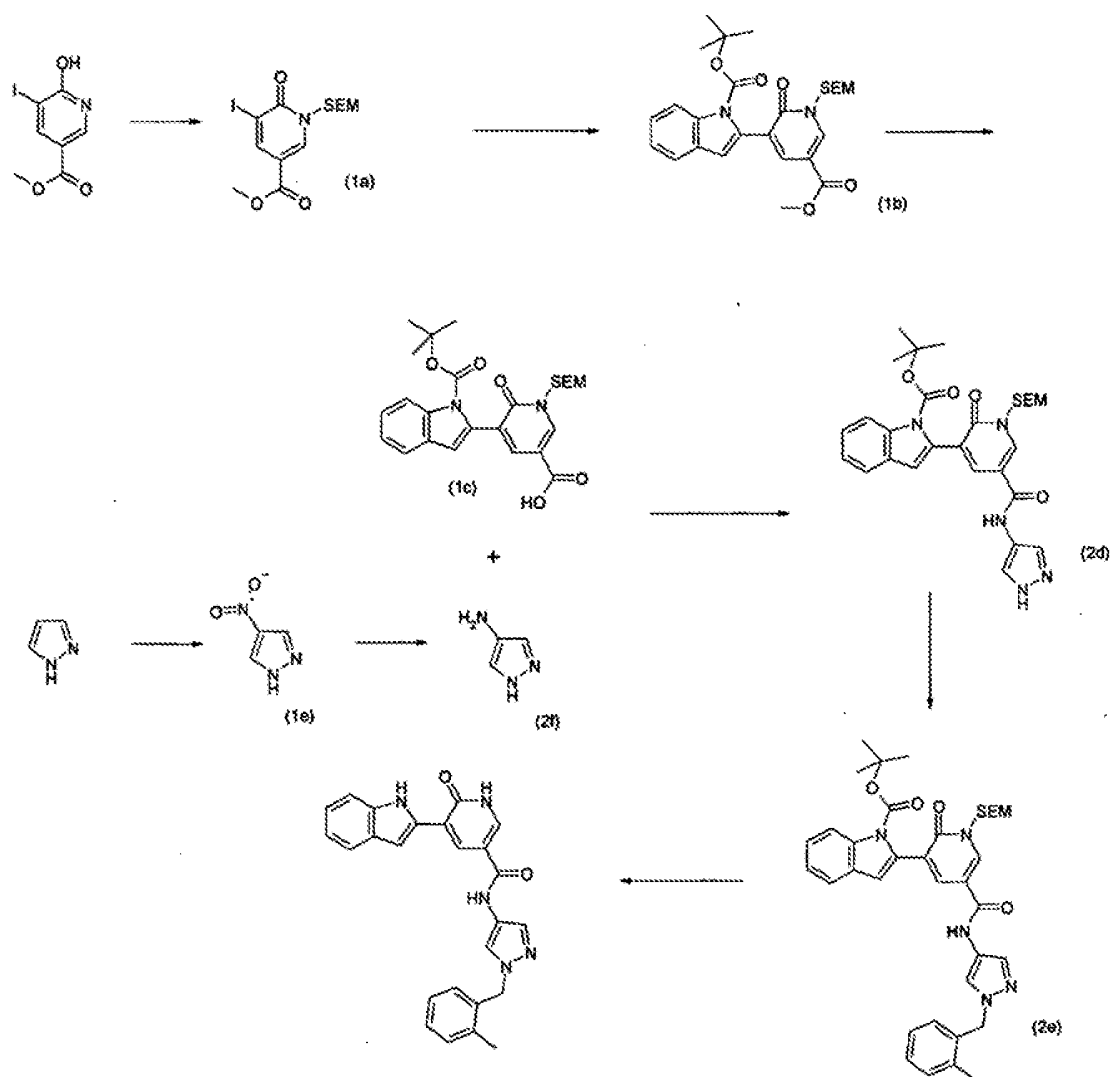
Existem várias estratégias de síntese para as sínteses dos compostos (I) com os quais a presente invenção está relacionada, mas tudo depende da química conhecida, conhecida do químico de síntese orgânica. Assim, os compostos de acordo com a fórmula (I) podem ser sintetizados de acordo com os procedimentos descritos na literatura convencional e são bem conhecidos de um perito na técnica. Fontes convencionais de literatura são "Advanced organic chemistry", 4^a Edição (Wiley), J March, "Comprehensive Organic Transformation", 2^a Edição (Wiley), R.C. Larock, "Handbook of Heterocyclic Chemistry", 2^a Edição (Pergamon), A.R. Katritzky), artigos de revisão tal como os que se encontram em "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev", ou fontes primárias de literatura identificadas por pesquisas *online* de literatura convencionais ou de fontes secundárias tal como "Chemical Abstracts" ou "Beilstein". Estes métodos da literatura incluem os dos Exemplos de preparação aqui apresentados, e métodos análogos a estes.

Exemplos de métodos conhecidos na técnica de orgânica química em geral, pelos quais um dos compostos da presente invenção pode ser preparado, estão incluídos nos esquemas reaccionais e procedimentos que se seguem.

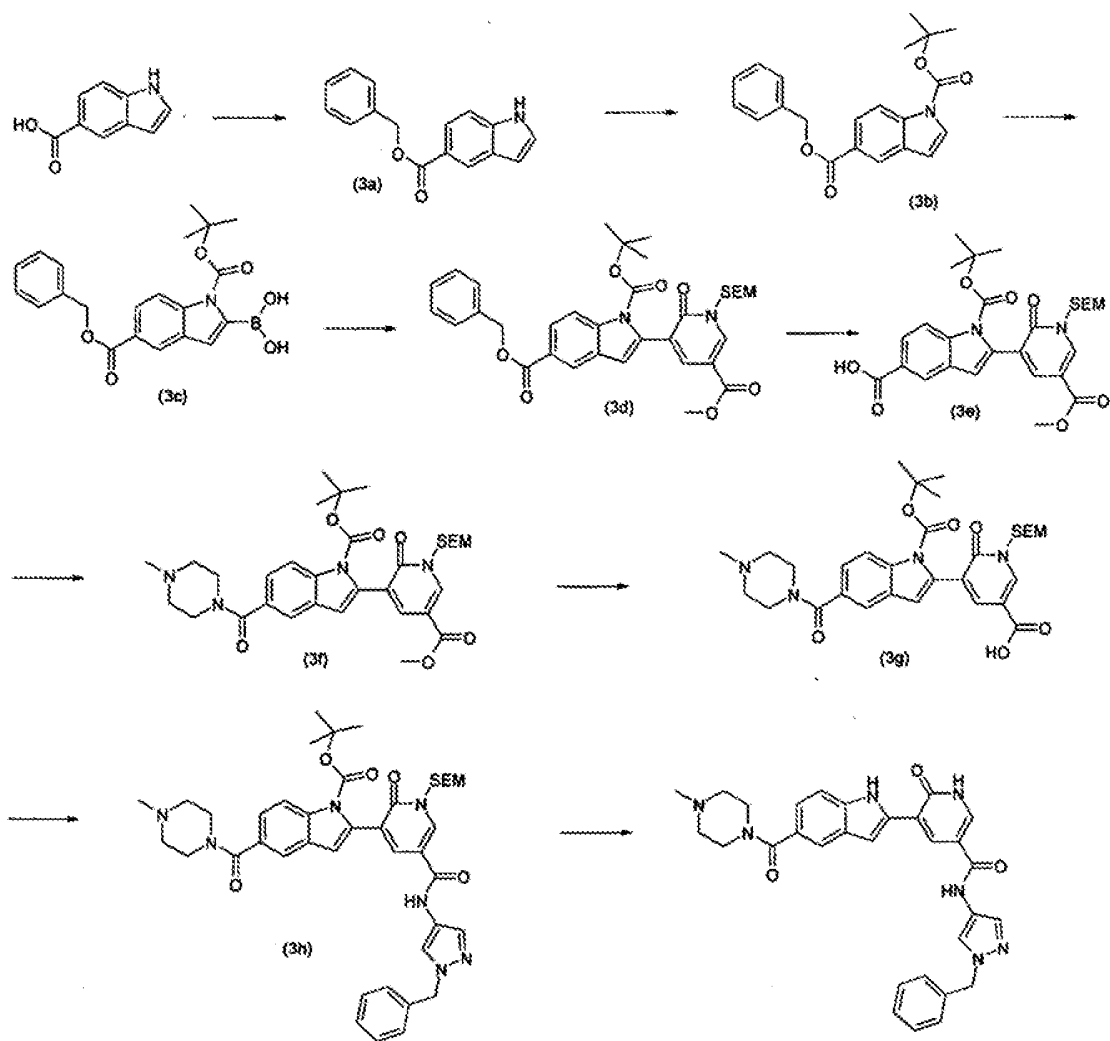
Esquema 1



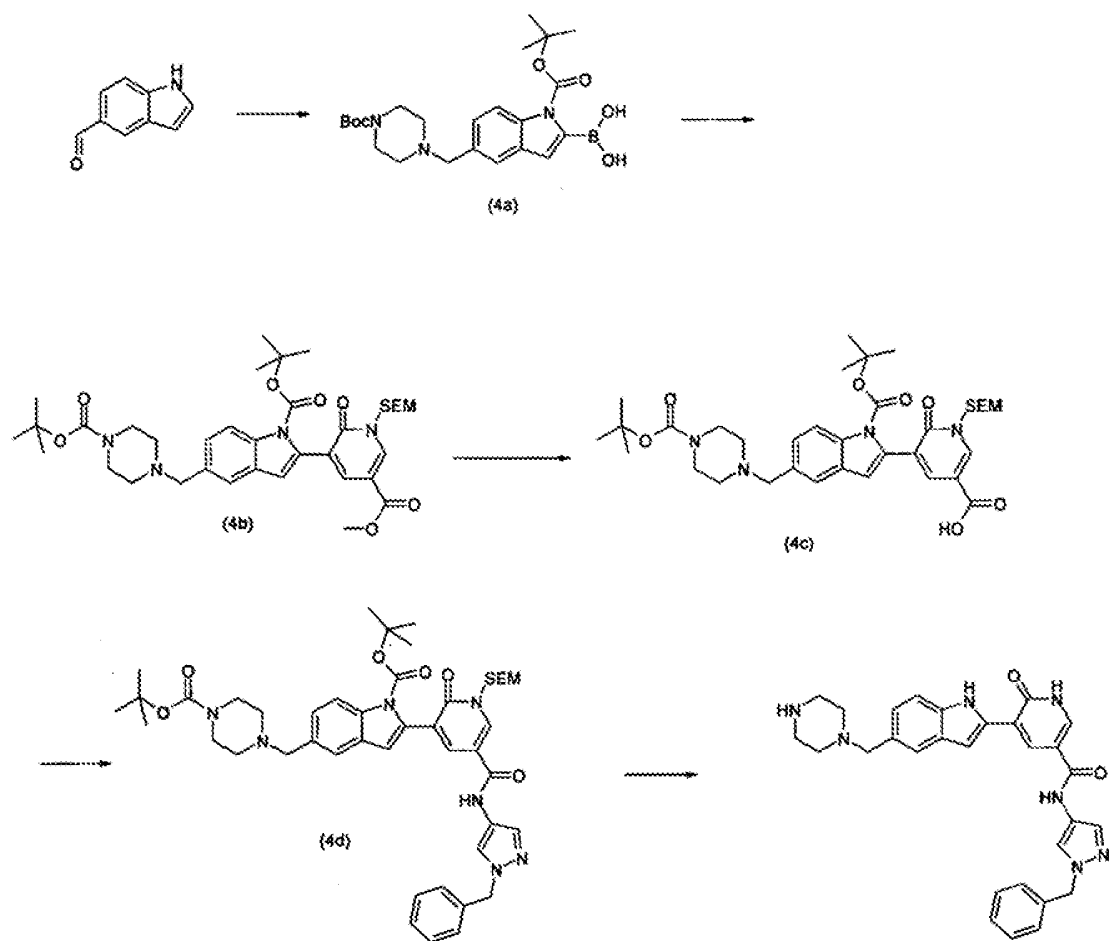
Esquema 2



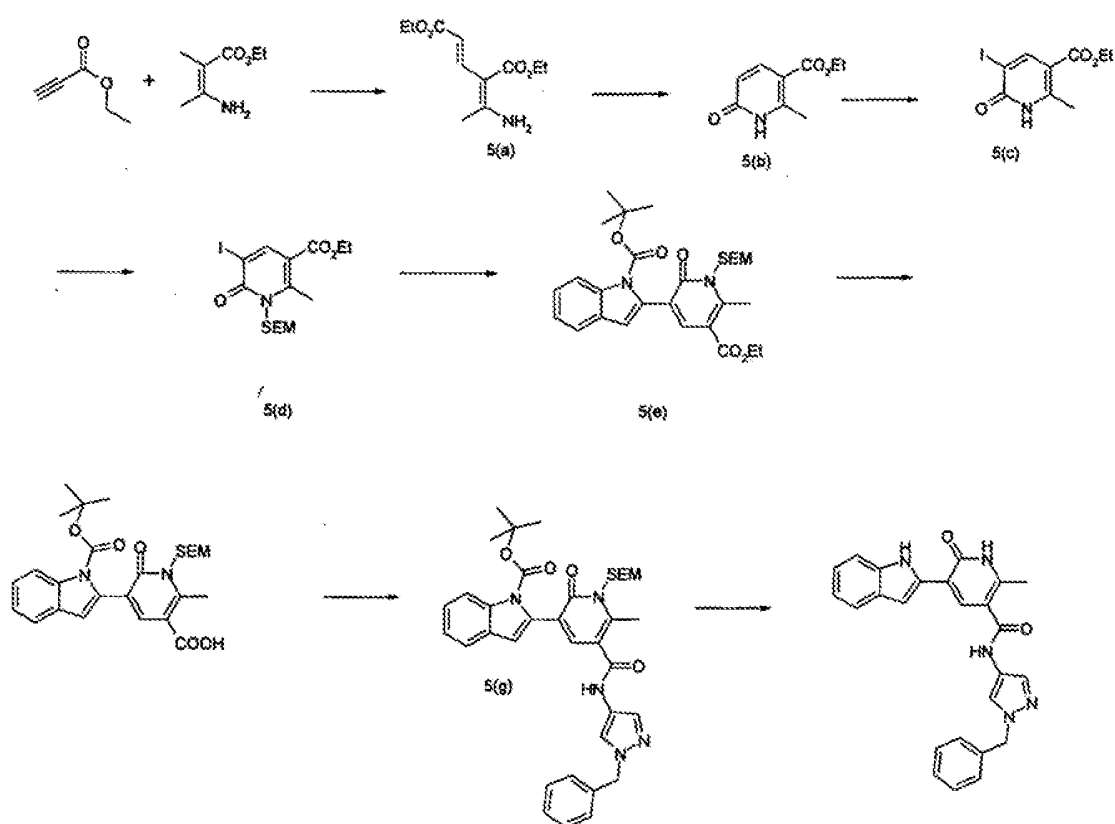
Esquema 3



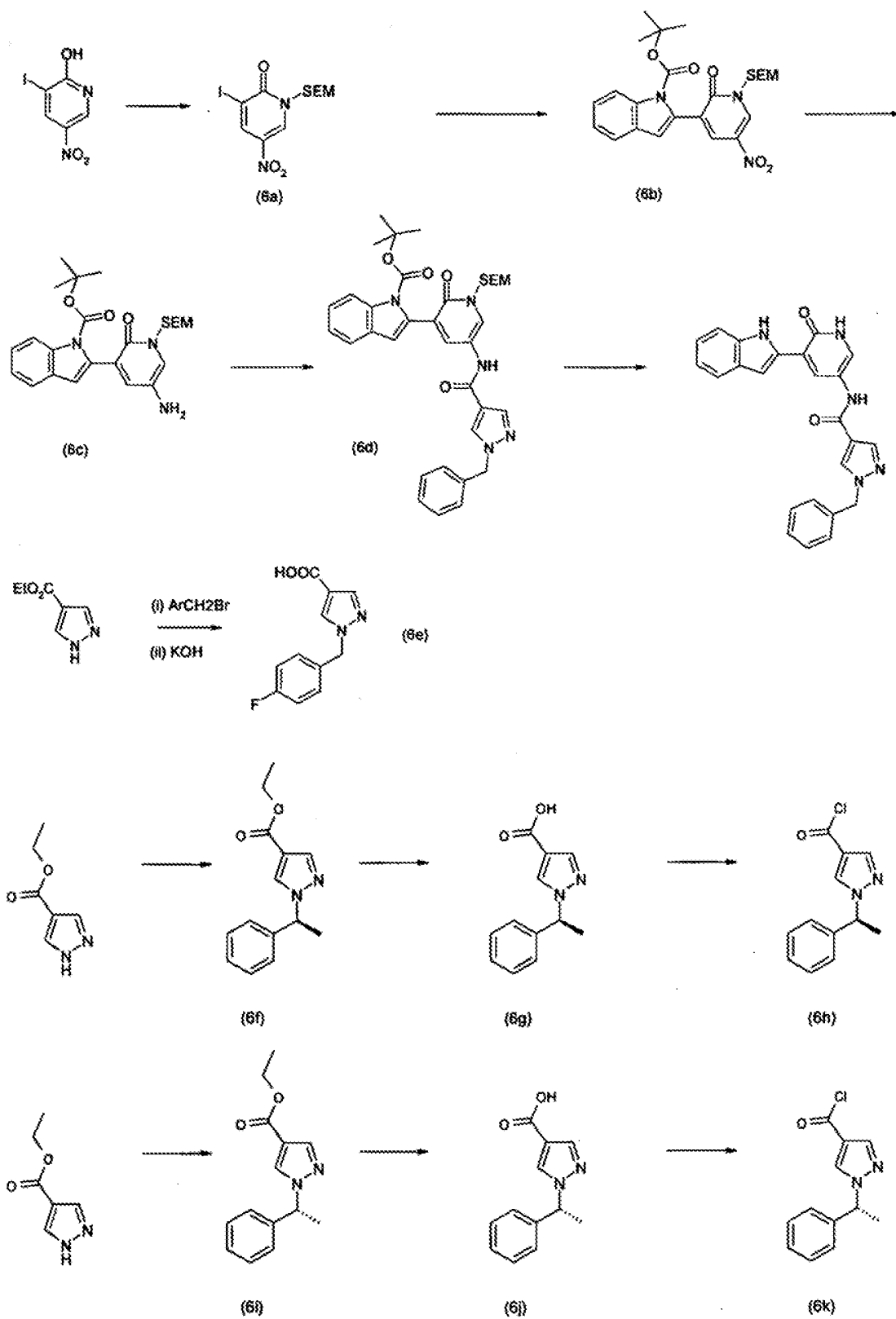
Esquema 4



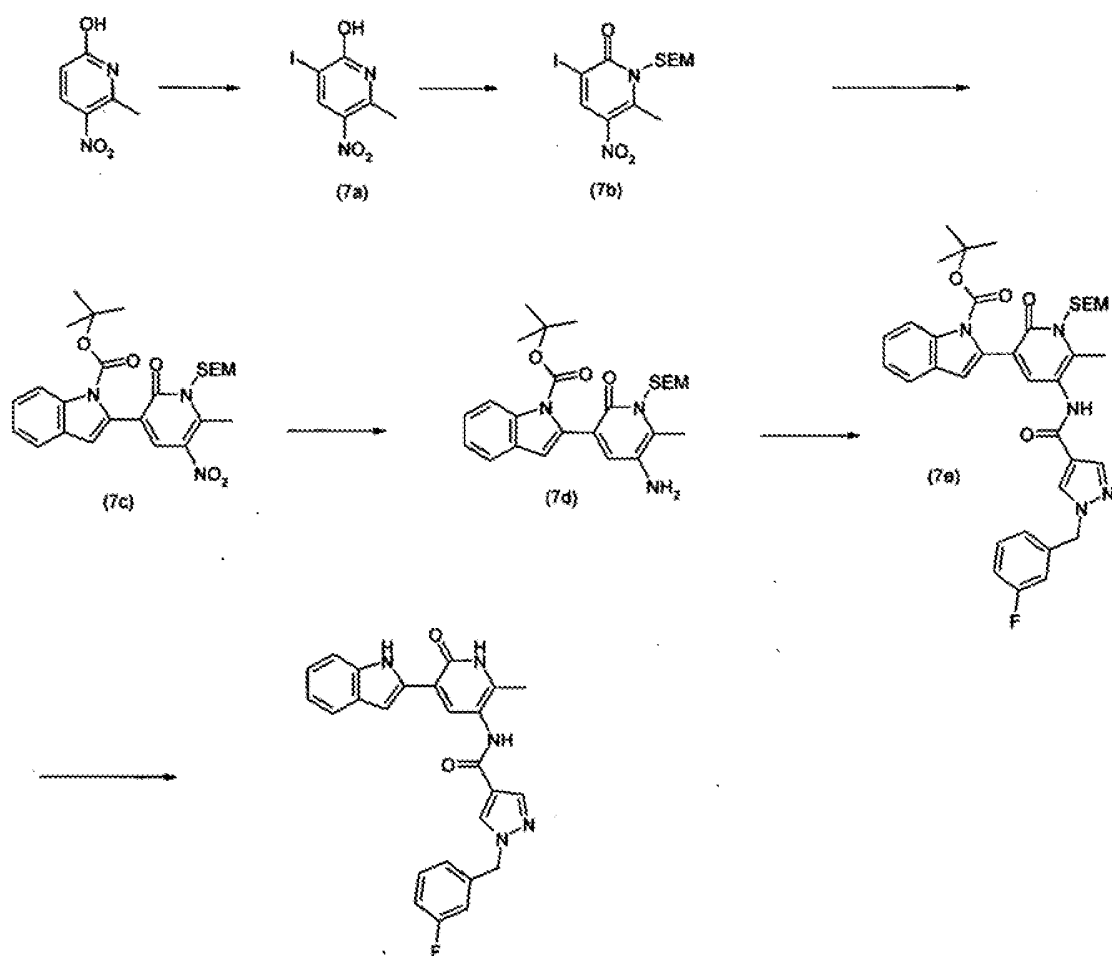
Esquema 5



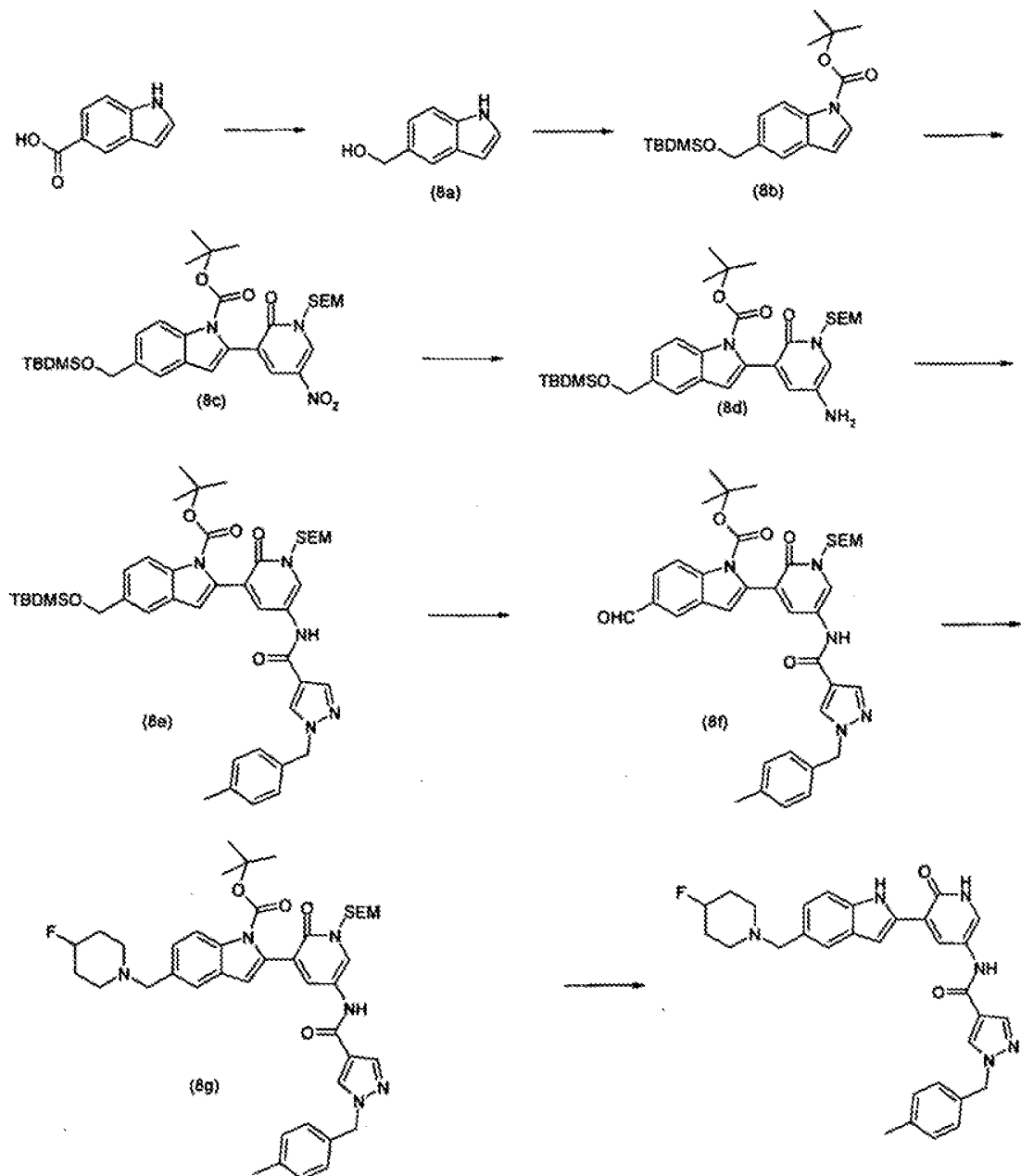
Esquema 6



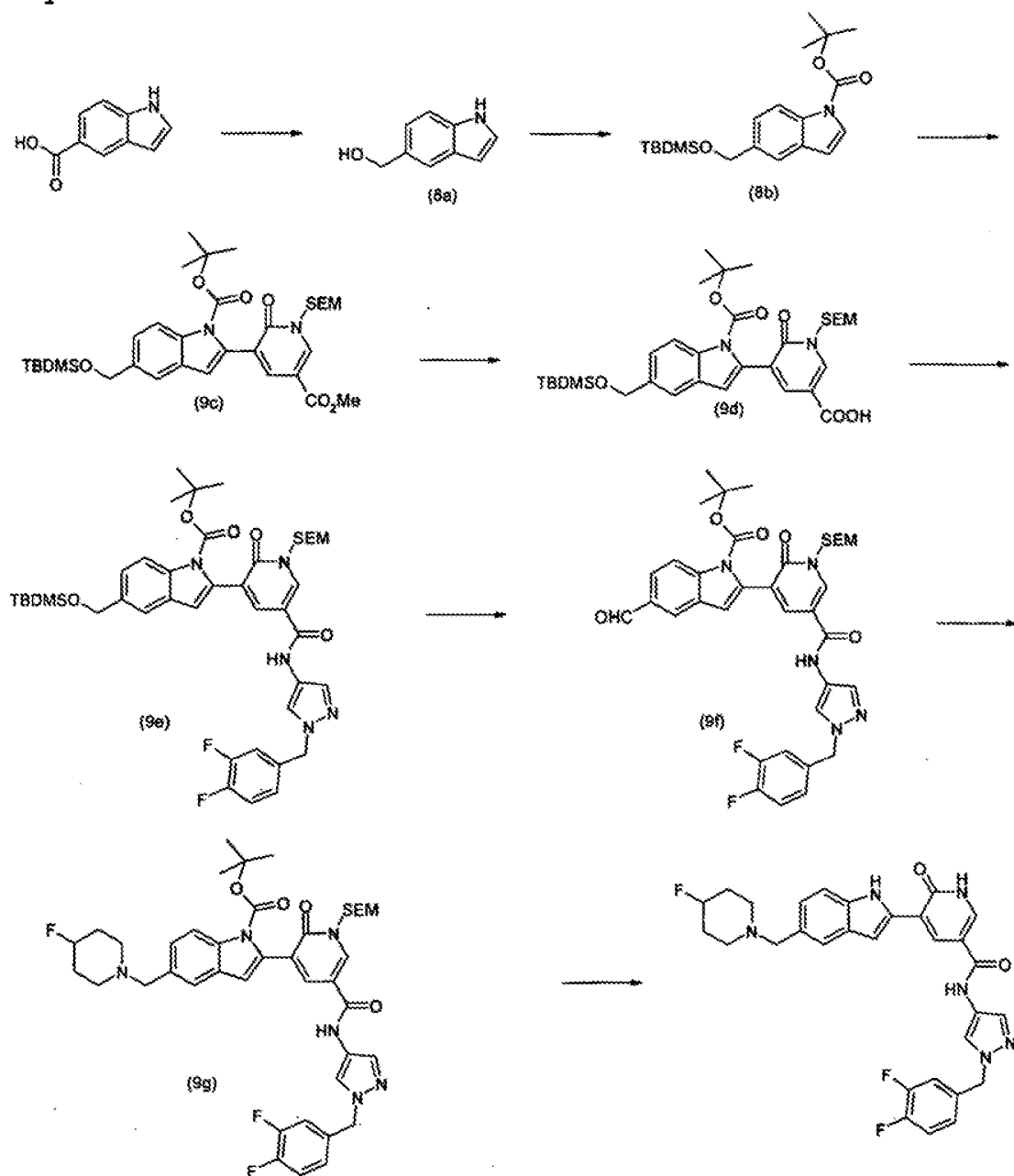
Esquema 7



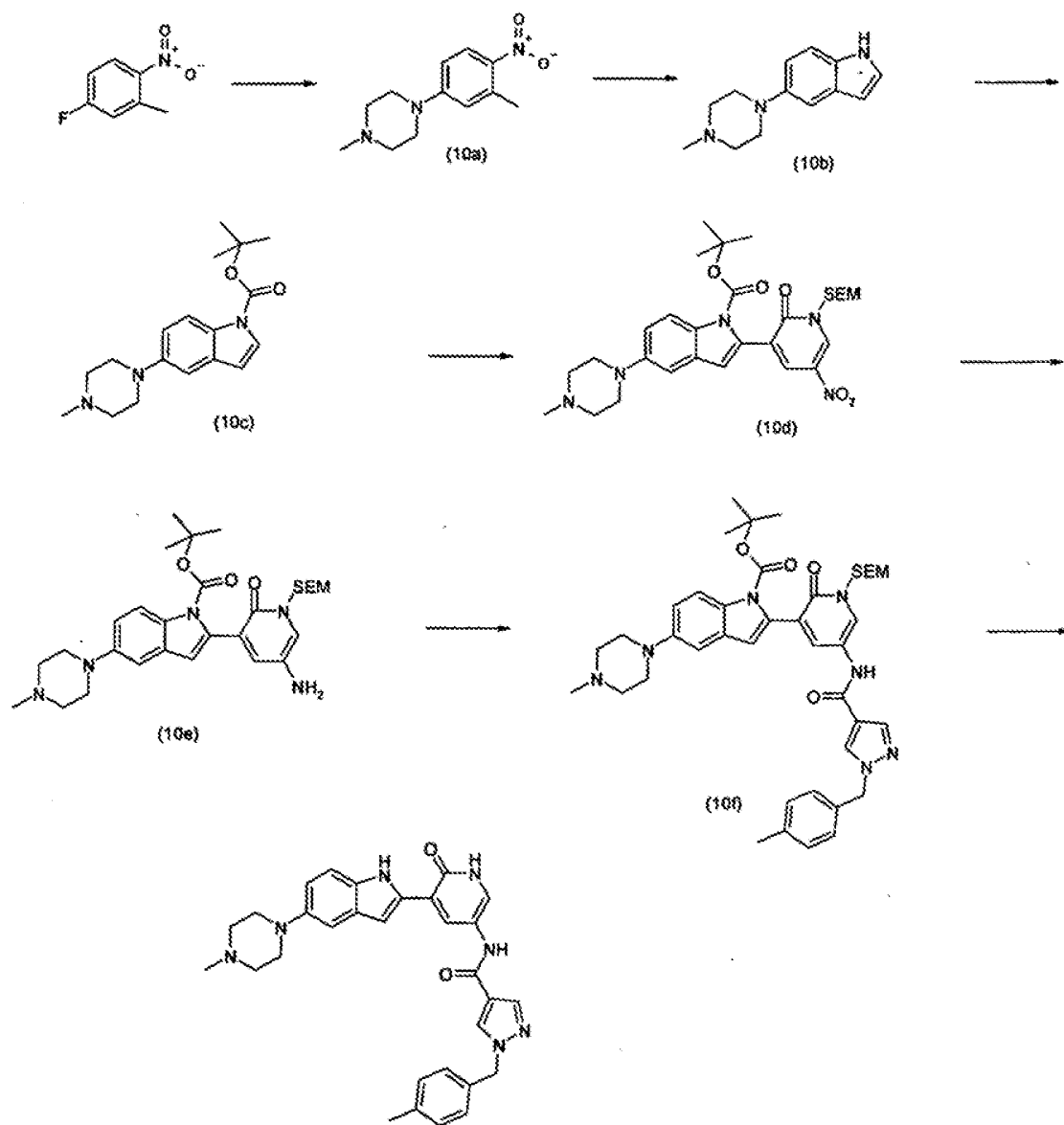
Esquema 8



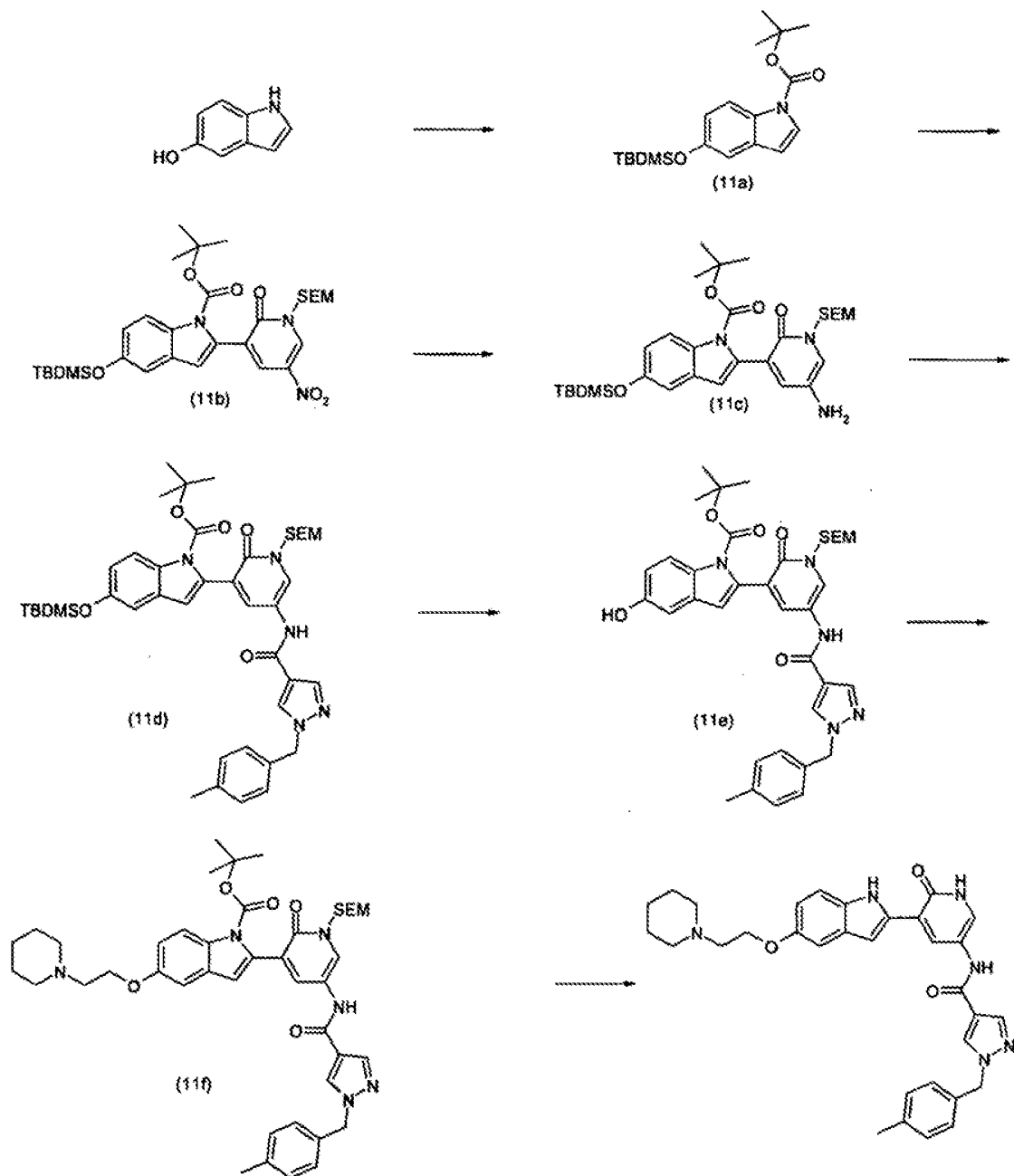
Esquema 9



Esquema 10



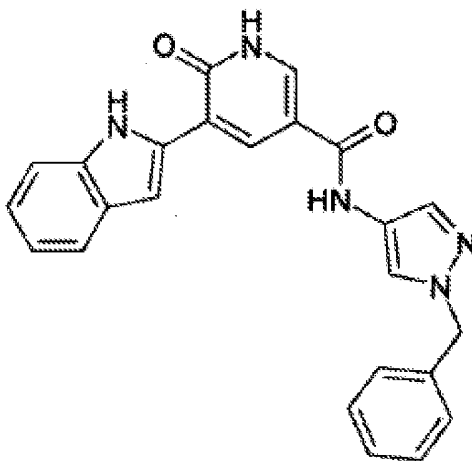
Esquema 11



EXEMPLOS

Os exemplos que se seguem ilustram a preparação dos compostos específicos da invenção e não se pretende que sejam limitativos do âmbito total da invenção.

Exemplo 1: (1-Benzil-1H-pirazol-4-il)-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado de acordo com a via representada no Esquema 1.

Passo 1: Preparação do éster metílico do ácido 5-iodo-6-(2-trimetilsilanil-etoxi)-nicotínico (1a).

Éster metílico do ácido 6-hidroxí-5-iodo-nicotínico (2,0 g, 7,17 mmol) foi agitado em 1,2-dimetoxietano (60 mL) anidro à temperatura ambiente, com fluoreto de potássio (4,17 g, 71,7 mmol). Adicionou-se gota a gota cloreto de 2-(trimetilsililo)etoximetilo (1,20 g, 1,27 mL, 7,17 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reaccional foi filtrada através de celite, e o bolo de filtração foi lavado com metanol (2x25 mL). O filtrado e as lavagens foram combinados e concentrados em vácuo. O resíduo foi fraccionado

entre água e diclorometano, e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com mais uma porção de diclorometano e as fases combinadas de diclorometano foram secas (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO_2 eluindo primeiro com acetato de etilo/hexano a 20% e em seguida acetato de etilo/hexano a 66% para obter primeiro o composto não desejado substituído com oxigénio e em seguida o composto em epígrafe desejado como um sólido esbranquiçado, 2,28 g, 78%.

Passo 2: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[5-metoxycarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (1b).

O intermediário (1a), éster metílico do ácido 5-iodo-6-(2-trimetilsilanil-etoxi)-nicotínico (1,14 g, 2,79 mmol), o ácido 1-(terc-butoxicarbonilo) indole-2-borónico (1,09 g, 4,18 mmol), dicloreto de bis(trifenilfosfina) paládio (II) (0,1 g, 0,143 mmol), acetato de potássio (0,82 g, 8,37 mmol) e N,N-dimetilformamida anidra (15 mL) foram combinados num recipiente para microondas de 20 mL. O conteúdo do recipiente foi desarejado e em seguida foi aquecido a 60°C durante 20 minutos sob irradiação de microondas. A mistura reaccional foi concentrada em vácuo. O resíduo foi fraccionado entre água e diclorometano, e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com mais uma porção de diclorometano e as fases combinadas de diclorometano foram secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo.

O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com 20% acetato de etilo/hexano para obter o composto em epígrafe desejado como um óleo 1,39 g, 100%.

Passo 3: Preparação do éster terc-butílico de ácido 2-[5-carboxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (1c).

O intermediário (1b), éster terc-butílico do ácido 2-[5-metoxycarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (2,88 g, 5,78 mmol) foi agitado numa mistura de tetra-hidrofurano (40 mL) e água (20 mL). Hidróxido de lítio (0,469 g, 11,2 mmol) foi adicionado e a mistura reaccional foi agitada ao refluxo durante 2 horas. Após arrefecer a mistura reaccional foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi retomado em água e o pH foi ajustado a 5 com a adição cuidadosa de uma solução aquosa de ácido clorídrico 2M. Esta solução aquosa foi extraída com diclorometano (x3), e os extractos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos (Na₂SO₄) e concentrados em vácuo para obter o composto em epígrafe desejado como um sólido amarelo 2,30 g, 85%.

Passo 4: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[5-(1-benzil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-trimetil-silanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (1d).

O intermediário (1c), éster terc-butílico do ácido 2-[5-carboxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (300 mg, 0,62 mmol), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (357 mg, 1,86 mmol), hidrato de 1-hidroxi-benzotriazole (251 mg, 1,86 mmol), N,N-diisopropiletilamina (320 mg, 0,431 mL, 2,48 mmol), 1-benzil-1H-pirazol-4-ilamina (322 mg, 1,86 mmol) e tetra-hidrofurano (12 mL) foram combinados num recipiente para microondas de 20 mL. O conteúdo do recipiente foi aquecido a 90 °C durante 30 minutos sob irradiação de microondas. A mistura reaccional foi concentrada em vácuo. O resíduo foi fraccionado entre água e diclorometano, e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com mais uma porção de diclorometano e as fases combinadas de diclorometano foram secas (Na₂SO₄) e concentradas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com acetato de etilo/hexano a 20% e em seguida metanol/diclorometano a 2% para obter o composto em epígrafe desejado como um sólido, 315 mg, 80%.

Passo 5: Preparação do Composto em epígrafe: (1-benzil-1H-pirazol-4-il)-amida de ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

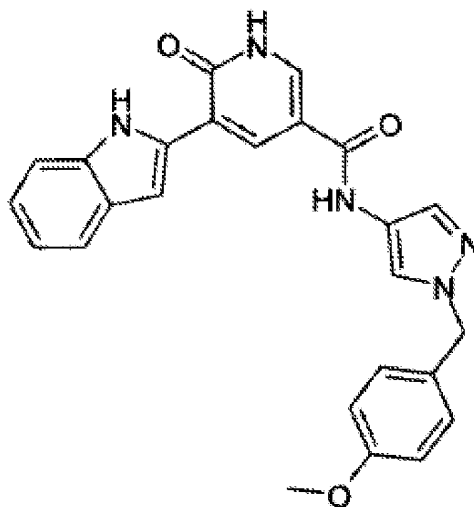
O intermediário (1d), éster terc-butílico do ácido 2-[5-(1-benzil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-

indole-1-carboxílico (315 mg, 0,492 mmol) foi agitado em tetra-hidrofurano (15 mL) e adicionou-se 1,2-diaminoetano (89 mg, 98 µL, 1,48 mmol) em seguida uma solução fluoreto de tetrabutílamônio 1,0M em tetra-hidrofurano (2,46 mL, 2,46 mmol). A mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante 18 horas, e foi arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi concentrada em vácuo. O resíduo foi fraccionado entre água e diclorometano, e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com mais uma porção de diclorometano e as fases combinadas de diclorometano foram lavadas com água (x3), secas (Na₂SO₄) e concentradas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com diclorometano-metanol/diclorometano 8% (gradiente) para obter um sólido. Este sólido foi triturado com éter dietílico para obter o composto em epígrafe desejado como um sólido amarelo, 41 mg, 20%.

LC/MS: TR = 2,33 Min (270nm), m/z = 410, 411 [M+H]. Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 5,33 (s, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,24-7,38 (m, 6H), 7,49 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 10,30 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 12,30 (s, 1H).

Exemplo 2: [1-(4-metoxi-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado de acordo com a via representada no Esquema 1.

Passo 1: Preparação do 4-Nitro-1H-pirazole (1e).

Foi adicionado pirazole (16 g, 235 mmol) em porções a ácido sulfúrico, 98%, (100 mL) mantendo a temperatura abaixo dos 40 °C. A esta solução foi adicionado ácido nítrico, 70%, (16 mL) mantendo a temperatura abaixo 55 °C. Após a adição a mistura reaccional foi aquecida a 55 °C durante 3 horas, e em seguida foi arrefecida a 0 °C, antes de adicionar cuidadosamente a gelo/água (400 mL) com agitação. Esta mistura foi neutralizada por adição cuidadosa de uma solução aquosa hidróxido de sódio a 50% utilizando arrefecimento externo e agitação eficiente. A solução resultante foi extraída com acetato de etilo (3x 300 mL), e os extractos combinados foram lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2x250 mL)

secos (Na_2SO_4) e concentrados em vácuo para dar um sólido branco, que foi utilizado sem mais purificação, 24,74 g, 93%.

Passo 2: Preparação do 1-(4-Metoxi-benzil)-4-nitro-1H-pirazole.

4-Nitro-1H-pirazole (565 mg, 5 mmol) foi agitado em acetonitrilo (15 mL) com carbonato de potássio (829 mg, 6 mmol) durante 5 minutos e em seguida foi adicionado cloreto de 4-metoxibenzilo (861 mg, 0,746 mL, 5,5 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas, e em seguida fraccionada entre acetato de etilo e uma solução aquosa de ácido clorídrico 2M. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com mais uma porção de acetato de etilo. As fases combinadas de acetato de etilo foram secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO_2 eluindo com acetato de etilo/hexano a 20% e em seguida acetato de etilo/diclorometano a 50% para obter o composto em epígrafe desejado como um óleo, 1,08 g, 93%.

Passo 3: Preparação do 1-(4-Metoxi-benzil)-1H-pirazol-4-ilamina.

1-(4-Metoxi-benzil)-4-nitro-1H-pirazole (240 mg, 1,03 mmol) foi agitado em etanol (10 mL) e foi feito vácuo no balão e em seguida foi cheio com azoto. Platina,

sulfureto, 5%p sobre carvão, reduzia, seca (10 mg, quantidade catalítica) foi adicionada e após dois ciclos vácuo/H₂ para substituir o azoto no interior por hidrogénio, a mistura foi agitada durante 18 horas sob pressão normal de hidrogénio (1 atm). A mistura reaccional foi filtrada e o filtrado foi concentrado em vácuo para dar um óleo vermelho, que foi utilizado sem mais purificação, 168 mg, 81%.

Passo 4: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[5-[1-(4-Metoxi-benzil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico.

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 1, Passo 4 utilizando o intermediário (1c) e 1-(4-metoxi-benzil)-1H-pirazol-4-ilamina. Após o tratamento aquoso usual, o produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com hexano-acetato de etilo/hexano 50%. Isto originou o composto em epígrafe como um sólido cor de rosa, 180 mg, 50%.

Passo 5: Preparação do Composto em epígrafe: [1-(4-metoxi-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

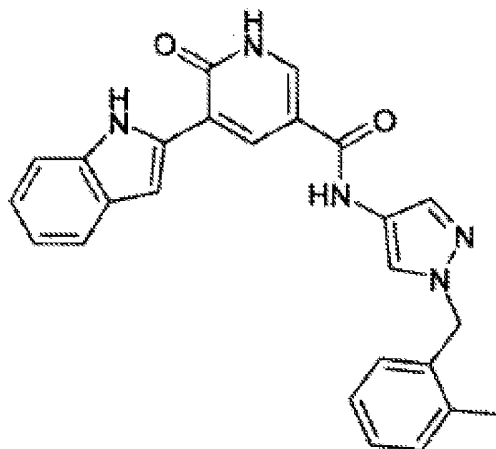
O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 1, Passo 5 com éster terc-butílico do ácido 2-[5-[1-(4-metoxibenzil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanyl-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico.

Após o tratamento aquoso usual o produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com acetato de etilo/diclorometano a 50% e em seguida metanol/diclorometano a 5% para obter um sólido que foi ainda purificado por HPLC preparativo a pH 9, para fornecer o composto em epígrafe como um sólido amarelo, 40 mg, 36%.

LC/MS: TR = 2,29 Min (270nm), m/z = 440 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 3,75 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,91-6,95 (m, 2H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 10,3 (s, 1H), 11,51 (br s, 1H), 12,5 (br s, 1H).

Exemplo 3: [1-(2-metil-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado de acordo com a via representada no Esquema 2.

Passo 1: Preparação do 1H-Pirazol-4-ilamina (2f).

O intermediário (1e), 4-nitro-1H-pirazole (2,8 g, 24,8 mmol), foi agitado em etanol (200 mL) e foi feito vácuo no balão e em seguida foi cheio com azoto. Foi adicionado paládio, 10 %p sobre carvão activado (300 mg, quantidade catalítica) e após dois ciclos vácuo/H₂ para substituir o azoto no interior por hidrogénio, a mistura foi agitada durante 18 horas sob pressão normal de hidrogénio (1atm). Paládio, 10 %p sobre carvão activado (300 mg) foi adicionado e após dois ciclos vácuo/H₂ para substituir o azoto no interior por hidrogénio, a mistura foi agitada durante mais 4 horas. A mistura reaccional foi filtrada através de celite e o bolo de filtração foi lavado através com etanol (2x50 mL). As lavagens combinadas e o filtrado foram concentrados em vácuo. O resíduo obtido foi triturado com acetato de etilo para dar um sólido cor de

rosa claro, 1,48 g, 72%. O filtrado obtido posteriormente foi concentrado em vácuo para dar outra carga de material, 0,54 g, 26% suficientemente puro, como um sólido cor de rosa escuro.

Passo 2: Preparação do éster terc-butílico de ácido 2-[2-Oxo-5-(1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (2d).

A uma solução do intermediário (1c), éster terc-butílico do ácido 2-[5-carboxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico, (3 g, 6,2 mmol) em tetra-hidrofurano (100 mL) foi adicionado o intermediário (2f), 1H-pirazol-4-ilamina (0,62 g, 7,46 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,09 g, 8,07 mmol), N,N-diisopropiletilamina (2,4 g, 3,24 mL, 18,6 mmol) e cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (1,55 g, 8,07 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 40 °C durante 2 horas. A mistura reaccional foi arrefecida e fraccionada entre acetato de etilo e solução aquosa saturada de hidrogenobicarbonato de sódio. A fase de acetato de etilo foi separada e foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com hexano-acetato de etilo/hexano 66% (gradiente) para obter o composto em epígrafe desejado como um sólido amarelo, 1,36 g, 40%.

Passo 3: Éster terc-butílico do ácido 2-[5-[1-(2-Metil-benzil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanyl-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (2e)

O intermediário (2d), éster terc-butílico do ácido 2-[2-oxo-5-(1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-1-(2-trimetilsilanyl-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (50 mg, 0,091 mmol), Cs₂CO₃ (45 mg, 0,136 mmol) e brometo de 2-metilbenzilo (21 mg, 15 µL, 0,11 mmol) foi agitado em N,N-dimetilformamida (5 mL) à temperatura ambiente durante 48 horas. Os inorgânicos foram separados por filtração e o filtrado foi concentrado em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com hexano-acetato de etilo/hexano 50% (gradiente) para obter o composto em epígrafe desejado como um sólido, 55 mg, 93%.

Passo 4: Preparação do Composto em epígrafe: [1-(2-metil-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico

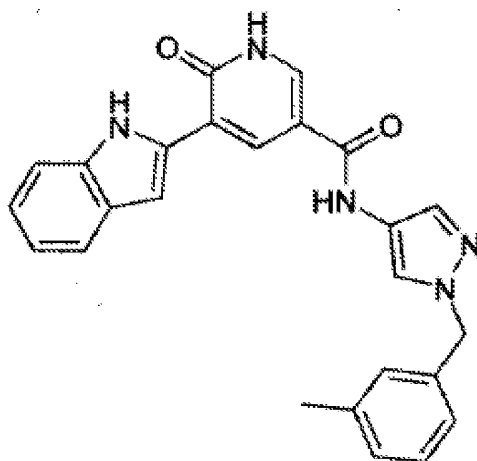
O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 1, Passo 5 com o intermediário (2e), éster terc-butílico do ácido 2-[5-[1-(2-metil-benzil)-1H-pirazol-4-ilcarbamoil]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanyl-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico. Após o tratamento aquoso usual,

o produto bruto resultante foi purificado por trituração com acetonitrilo. Isto originou o composto em epígrafe como um sólido amarelo, 30 mg, 84%.

LC/MS: TR = 2,41 Min (270nm), m/z = 424 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,98 (br t, 2H), 7,08 (br t, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,69 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,12 (br s, 1H), 8,74 (br m, 1H), 10,50 (br s, 1H), 11,57 (br s, 1H)

Exemplo 4: [1-(3-metil-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

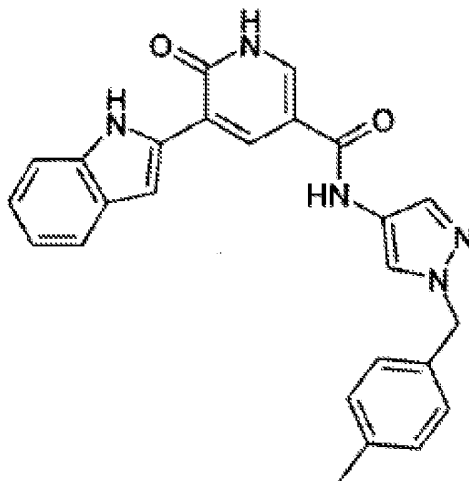


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 2, seguindo os mesmos procedimentos do Exemplo 3.

LC/MS: TR = 2,41 Min (270nm), m/z = 424 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_4 MeOD): δ 2,30 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,05 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,07 (m, 2H), 8,61 (d, 1H), NHs não se observa.

Exemplo 5: [1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.



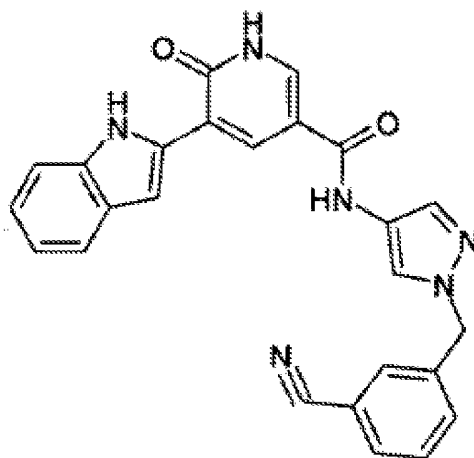
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 2, seguindo os mesmos procedimentos do Exemplo 3.

LC/MS: TR = 2,31 Min (270nm), m/z = 424 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 3,31 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 6,98 (td, 1H), 7,09 (td, 1H), 7,15 (br s, 4H), 7,24 (d,

1H), 7,48 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H) 10,27 (s, 1H), 11,49 (br s, 1H), 12,46 (br s, 1H)

Exemplo 6: [1-(3-Ciano-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

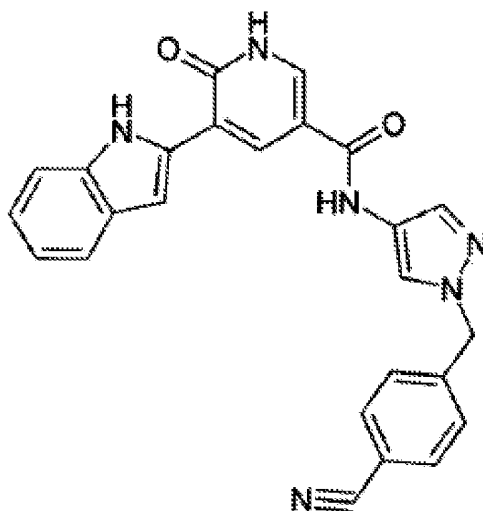


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 2, seguindo os mesmos procedimentos como para o Exemplo 3.

LC/MS: TR = 2,12 Min (270nm), m/z = 435 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,78 (dt, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 12,42 (br s, 1H)

Exemplo 7: [1-(4-ciano-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

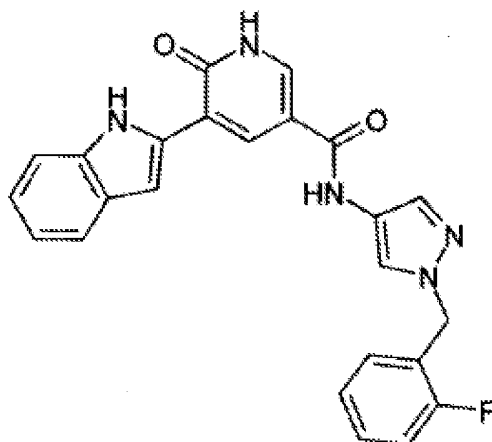


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 2, seguindo os mesmos procedimentos como para o Exemplo 3.

LC/MS: TR = 2,15 Min (270nm), m/z = 435 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 8,12 (br m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,33 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 12,47 (br s, 1H)

Exemplo 8: [1-(2-fluoro-benzil)-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

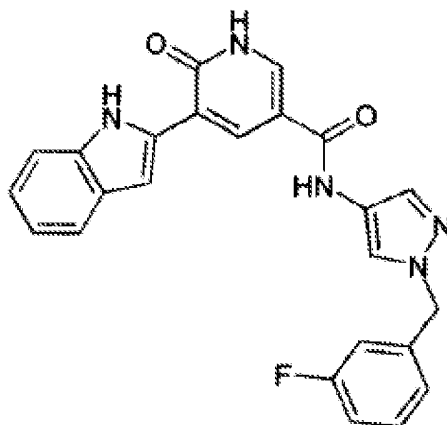


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 2, seguindo os mesmos procedimentos como para o Exemplo 3.

LC/MS: RT=2,24 Min (270nm), m/z = 428 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,39 (s, 2H), 6,98 (td, 1H), 7,11 (td, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 10,30 (s, 1H), 11,49 (br s, 1H), 12,47 (br s, 1H)

Exemplo 9: [1-(3-fluoro-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

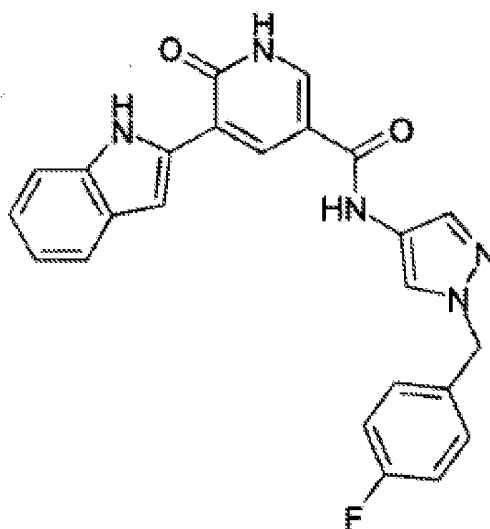


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 2, seguindo os mesmos procedimentos como para o Exemplo 3.

LC/MS: TR = 2,24 Min (270nm), m/z = 428 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 5,35 (s, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,04 (m, 5H), 7,24 (br s, 1H), 7,40 (qd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,30 (br s, 1H), 11,53 (br s, 1H)

Exemplo 10: [1-(4-fluoro-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado com pequenas modificações do protocolo descrito para o Exemplo 3, mas continuando a utilizar a via representada no Esquema 2.

A principal modificação foi no Passo 3, este é descrito abaixo.

Éster terc-butílico do ácido 2-[2-Oxo-5-(1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico, (2d), (100 mg, 0,182 mmol) foi agitado em acetona (5 mL) com carbonato de potássio (126 mg, 0,91 mmol) e brometo de 4-fluorobenzilo (41 mg, 27 μ L, 0,218 mmol) foi adicionado. A mistura reaccional foi aquecida a 50 °C durante 8 horas, e em seguida foi arrefecida até à temperatura ambiente. Os inorgânicos foram separados via filtração, e o bolo de filtração foi lavado com acetato de etilo (2x5 mL). As lavagens combinadas e o filtrado foram concentrados em vácuo, e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com acetato de etilo/hexano 20% para obter o composto desejado como um óleo, 87 mg, 72%.

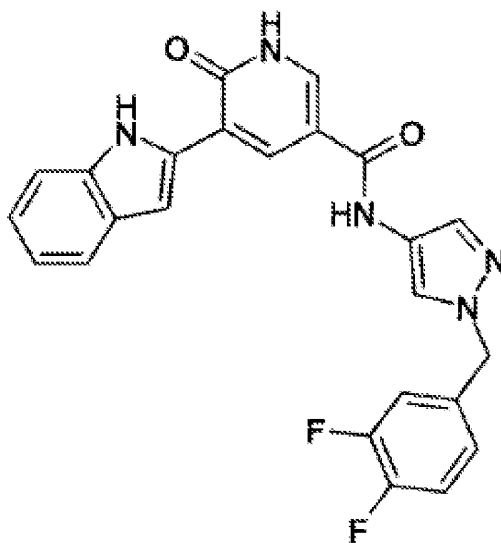
O composto em epígrafe foi isolado como um sólido amarelo.

LC/MS: TR = 2,29 Min (270nm), m/z = 428 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 5,35 (s, 2H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,63 (d,

1H), 8,12-8,15 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 10,34 (s, 1H), 11,54 (br s, 1H), 12,1 (br s, 1H).

Exemplo 11: [1-(3,4-difluoro-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

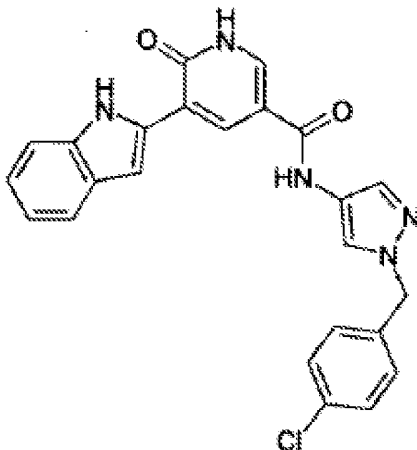


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 2, seguindo os mesmos procedimentos como para o Exemplo 10.

LC/MS: TR = 1,21 Min (270nm), m/z = 446 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 5,35 (s, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,30 (br s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (q, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (s, 1H) 8,15 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), NH (x3) não observado.

Exemplo 12: [1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazol-4-ilol-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

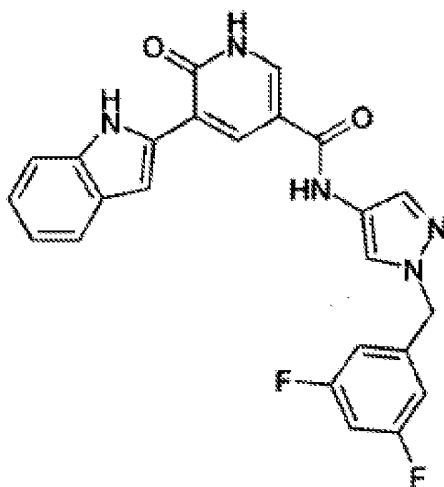


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 2, seguindo os mesmos procedimentos como para o Exemplo 10.

LC/MS: TR = 1,24 Min (270nm), m/z = 444 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,40 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,70 (s, 1H) 8,20 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,45 (s, 1H), NH (x3) não observado.

Exemplo 13: [1-(3,5-difluoro-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

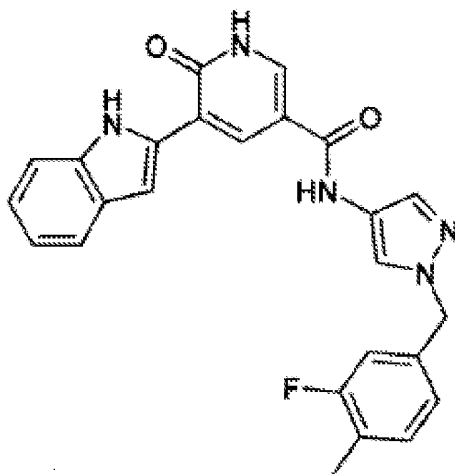


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 2, seguindo os mesmos procedimentos como para o Exemplo 10.

LC/MS: TR = 1,22 Min (270nm), m/z = 446 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 5,40 (s, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), NH (x2) não observado.

Exemplo 14: [1-(3-fluoro-4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

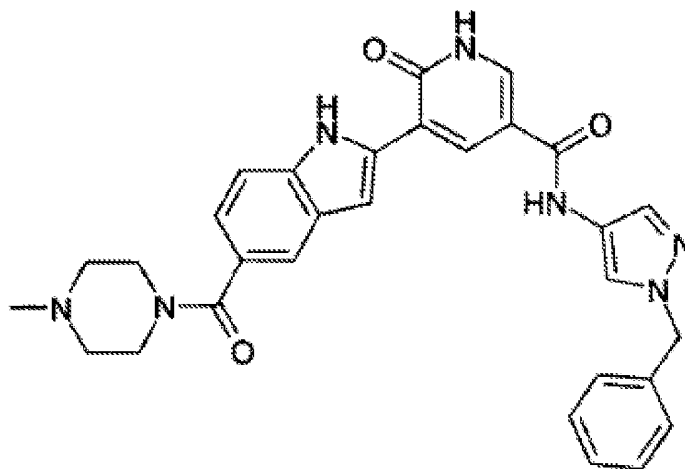


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 2, seguindo os mesmos procedimentos como para o Exemplo 10.

LC/MS: TR = 1,25 Min (270nm), m/z = 442 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ . 2,25 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,00 (m, 3H), 7,10 (t, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,70 (s, 1H) 8,15 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), NHs não observado.

Exemplo 15: (1-benzil-1H-pirazol-4-il)-amida do ácido 5-[5-(4-metil-piperazino-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 3.

Passo 1: Preparação do éster benzílico do ácido 1H-indole-5-carboxílico (3a).

A uma solução do ácido indole-5-carboxílico (2,63 g, 16,34 mmol) em N,N-dimetilformamida (50 mL) foi adicionado bicarbonato de sódio (8,24 g, 98,04 mmol) e brometo de benzilo (11,66 mL, 98,04 mmol). A mistura reaccional foi agitada durante 48 horas à temperatura ambiente sob azoto. A mistura reaccional foi em seguida fraccionada entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com mais uma porção de acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e evaporadas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂, eluindo com acetato de etilo/hexano 20% em seguida com acetato de etilo/hexano 50% para obter o composto em epígrafe como um óleo, 4,82 g, quantitativo.

Passo 2: Preparação do éster 1-terc-butílico éster 5-benzílico do ácido indole-1,5-dicarboxílico (3b).

A uma solução do intermediário (3a), éster benzílico do ácido 1H-indole-5-carboxílico, (4,8 g, 16,34 mmol) em acetonitrilo (100 mL) foi adicionado bicarbonato de di-terc-butilo (3,92 g, 17,97 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,2 g, 1,63 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente sob azoto durante 12 horas. A mistura reaccional foi concentrada em vácuo e o produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂, eluindo com acetato de etilo/hexano 20% para obter o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado, 5,04 g, 88%.

Passo 3: Preparação do éster 1-terc-butílico éster 5-benzílico do ácido indole-2-ácido borónico-1,5-dicarboxílico (3c).

A uma solução do intermediário (3b), éster 1-terc-butílico éster 5-benzílico do ácido indole-1,5-dicarboxílico, (5,04 g, 14,36 mmol) em tetra-hidrofurano (50 mL) a 0 °C foi adicionado borato de triisopropilo (5 mL, 21,54 mmol). Uma solução de diisopropilamida lítio (18,67 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL) preparada no momento foi em seguida adicionada gota a gota a 0 °C e a mistura reaccional foi agitada a 0 °C durante 2 horas sob azoto. O pH da mistura reaccional foi ajustado a pH 7 pela

adição cuidadosa de uma solução aquosa de ácido clorídrico 2M e foi agitada à temperatura ambiente durante mais 30 minutos. As fases orgânicas foram separadas, secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo. Isto originou o composto em epígrafe, que foi utilizado sem mais purificação, 5,05 g, quantitativo.

Passo 4: Preparação do éster 1-terc-butílico éster 5-benzílico do ácido 2-[5-Metoxycarbonil-2-oxo-1-(2-trimetil-silanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1,5-dicarboxílico (3d).

A uma solução do intermediário (1a), éster do ácido 5-iodo-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico, (2,94 g, 7,18 mmol) em N,N-dimetilformamida (16 mL) foi adicionado o intermediário (3c), éster 1-terc-butílico éster 5-benzílico do ácido indole-2-ácido borónico-1,5-dicarboxílico, (5,05 g, 14,36 mmol) e acetato de potássio (2,11 g, 21,54 mmol). A mistura reaccional foi desarejada durante 10 minutos após o que foi adicionado dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (0,25 g, 0,359 mmol) e a mistura reaccional foi desarejada durante mais 10 minutos. A mistura reaccional foi seguida aquecida a 60 °C no microondas durante 20mins. A mistura reaccional foi concentrada em vácuo, e o resíduo fracionado entre diclorometano e água. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com mais uma porção de diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram secas

(MgSO₄) e evaporadas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂, eluindo com acetato de etilo/hexano 20% para obter o composto em epígrafe como um óleo amarelo, 2,07 g, 46%.

Passo 5: Preparação do éster 1-terc-butílico do ácido 2-[5-metoxycarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1,5-dicarboxílico (3e).

A uma solução desarejada do intermediário (3d), éster 1-terc-butílico éster 5-benzílico do ácido 2-[5-metoxycarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1,5-dicarboxílico, (2,07 g, 3,27 mmol) em metanol (30 mL) foi adicionado paládio, 10 %p sobre carvão activado (50mg) e a mistura reaccional foi de novo desarejada. A mistura reaccional foi aquecida a 30 °C durante 72 horas sob uma atmosfera de hidrogénio. A mistura reaccional foi em seguida filtrada através de uma camada de celite e a camada foi lavada com metanol quente (20 mL). Os combinado filtrados e as lavagens foram concentradas em vácuo e despejados sobre colunas 4x10 g PE-AX. As colunas foram em seguida lavadas com metanol e eluídas com acético ácido/metanol 20%. As fases orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo. Ao resíduo foi adicionado éter e este foi concentrado em vácuo. Este processo foi repetido duas vezes mais e originou o composto em epígrafe desejado como um sólido castanho, 627 mg, 35%.

Passo 6: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[5-Metoxycarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazino-1-carbonil)-indole-1-carboxílico (3f).

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 3, Passo 2 com intermediário (3e), éster 1-terc-butílico do ácido 2-[5-metoxycarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1,5-dicarboxílico. Após o tratamento aquoso usual, o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂, eluindo com metanol/diclorometano 6% para obter o composto em epígrafe como uma goma amarela, 219 mg, 95%.

Passo 7: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[5-Carboxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazino-1-carbonil)-indole-1-carboxílico (3g).

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 1, Passo 3 com o intermediário (3f), éster terc-butílico do ácido 2-[5-metoxycarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazino-1-carbonil)-indole-1-carboxílico. Após o tratamento usual, o composto em epígrafe desejado foi isolado como um sólido amarelo, 142 mg, 66%.

Passo 8: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[5-(1-benzil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-trimetil-silanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-indole-1-carboxílico (3h).

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 1, Passo 4 com o intermediário (3g), éster terc-butílico do ácido 2-[5-carboxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazino-1-carbonil)-indole-1-carboxílico. Após o tratamento usual, o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂, eluindo com metanol/diclorometano 5% para obter o composto em epígrafe como uma espuma castanha, 178 mg, quantitativo.

Passo 9: Preparação do composto em epígrafe (1-benzil-1H-pirazol-4-il)-amida do ácido 5-[5-(4-metil-piperazino-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

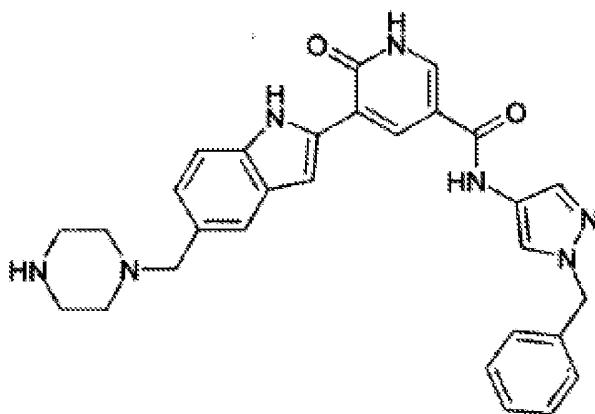
O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 1, Passo 5 com o intermediário (3h), éster terc-butílico do ácido 2-[5-(1-benzil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-metilpiperazino-1-carbonil)-indole-1-carboxílico. Após o tratamento usual o produto bruto foi retomado em metanol (1 mL) e carregado numa coluna SCX de 5g. A coluna foi lavada

com metanol e em seguida eluída com solução de amônia 7N em metanol. O eluente foi concentrado em vácuo e o resíduo purificado de novo por HPLC preparativo a pH 4 para obter o composto em epígrafe como um sólido castanho, 13 mg, 10%.

LC/MS TR = 1,52 Min (270nm), m/z = 536 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,21 (s, 3H), 2,33 (br m, 4H), 3,53-3,56 (br m, 4H), 3,33 (s, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,31 (m, 6H), 7,53 (d, 1H), 7,61 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 10,31 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 12,5 (s, 1H).

Exemplo 16: (1-benzil-1H-pirazol-4-il)-amida do ácido 6-oxo-5-(5-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidropiridino-3-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 4.

Passo 1: Preparação do éster terc-butílico do ácido indole-2-ácido borónico-5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-indole-1-carboxílico (4a).

Uma solução de indole-5-carboxaldeído (2 g, 13,8 mmol) em tolueno (10 mL) foi adicionado com agitação 4-dimetilaminopiridina (1 mol%, 10 mg) e bicarbonato de di-terc-butilo (3,14 g, 14,5 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Após este tempo, piperazino-1-carboxilato de terc-butilo (2,56 g, 13,8 mmol) foi adicionado e em seguida triacetoxiborohidreto de sódio (4,44 g, 20,7 mmol) em porções. Após agitação durante 90 minutos, foi adicionada uma solução de ácido acético em água 2,5% v/v (10 mL), foi brevemente agitada e a fase orgânica separada. Esta fase foi lavada com água (50 mL) e concentrada até quase à secura. Foi adicionado metanol (50 mL) e a mistura reaccional foi concentrada até à secura. O resíduo foi triturado com tolueno e os licores foram concentrados até à secura para dar o indol protegido. Este resíduo foi dissolvido em tetra-hidrofurano anidro (6 mL).

Esta solução foi adicionada através de uma seringa para um recipiente purgado com a azoto e foi arrefecida a 5°C. Foi adicionado borato de triisopropilo (4,77 mL, 20,7 mmol), seguido por adição lenta de uma solução de diisopropilamida lítio 2M em tetra-hidrofurano (8,95 mL, 17,9 mmol), garantindo que a temperatura permanecia entre 0 e 5°C. A mistura foi agitada a 5°C durante uma hora em seguida parada pela adição de uma

solução aquosa de ácido clorídrico 2M (2 mL). O pH foi ajustado a 7 com aquosa solução de amónia, o banho de gelo foi removido e a mistura bifásica resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4) e concentrada em vácuo para obter o composto em epígrafe, 6,34 g, quantitativo.

Passo 2: Preparação do éster terc-butílico do ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-2-[5-metoxicarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-indole-1-carboxílico (4b).

O intermediário (4a), éster terc-butílico do ácido indole-2-ácico borónico-5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-indole-1-carboxílico (6,34 g, 13,8 mmol), potássio acetato de (2,59 g, 26,4 mmol) e O intermediário (1a), éster metílico do ácido 5-iodo-6-(2-trimetilsilanil-etoxi)-nicotínico (3,51 g, 8,6 mmol) foram dissolvidas em N,N-dimetilformamida (70 mL). A mistura reaccional foi desarejada três vezes utilizando ciclos alternados de vácuo e azoto seco e em seguida foi adicionado dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (0,45 g, 0,64 mmol). A mistura foi de novo desarejada em seguida aquecida sob uma atmosfera de azoto a 60°C durante uma hora. A mistura foi arrefecida, concentrada até à secura e o resíduo foi fraccionado entre água e acetato de etilo. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com mais uma porção de acetato de etilo. As fases combinadas de acetato de etilo foram secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo. O

produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com hexano-acetato de etilo/hexano 20% (gradiente) para obter o composto em epígrafe desejado como um sólido cor de cobre, 2,4 g, 40%.

Passo 3: Preparação do éster terc-butílico do ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-2-[5-carboxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (4c).

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 1, Passo 3 com o intermediário (4b), éster terc-butílico do ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-2-[5-metoxycarbonil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico. Após o tratamento usual, o composto em epígrafe foi isolado como uma espuma castanha, 2,35 g, quantitativo.

Passo 4: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[5-(1-benzil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-indole-1-carboxílico (4d).

O intermediário (4c), éster terc-butílico do ácido 5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-2-[5-carboxi-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico, (1 g, 1,46 mmol),

benzil-1H-pirazol-4-ilo amina (0,75 g, 4,39 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol(0,59 g, 4,39 mmol) e tetra-hidrofurano (15 mL) foram colocados num recipiente para microondas. A esta solução foi adicionada N,N-diisopropiletilamina (0,58 g, 0,78 mL, 4,49 mmol) e cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,84 g, 4,39 mmol), O recipiente foi fechado e aquecido no microondas a 90°C durante 30 minutos. Após arrefecer, a mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo fraccionado entre água e diclorometano. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com mais uma porção de diclorometano. As fases de diclorometano combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com diclorometano-metanol/diclorometano 15% (gradiente) para obter o composto em epígrafe desejado como uma espuma amarelo, 1,0 g, 82%.

Passo 5: Preparação do Composto em epígrafe (1-benzil-1H-pirazol-4-il)-amida do ácido 6-oxo-5-(5-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

A uma solução do intermediário (4d), éster terc-butílico do ácido 2-[5-(1-benzil-1H-pirazol-4-ilcarbamoil)-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilmetil)-indole-1-carboxílico, 120 mg, 0,14 mmol) em metanol (4 mL) foi adicionado ácido clorídrico, 37% (0,75 mL). A mistura foi aquecida a 90°C durante 3 horas. Deixou-se a mistura

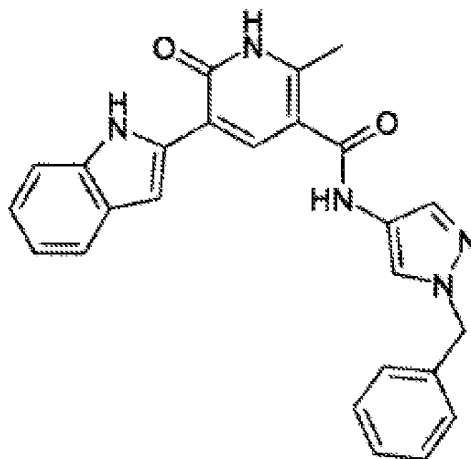
reaccional atingir a temperatura ambiente e o pH foi ajustado a 7 pela adição cuidadosa de solução de amónia 7N em metanol.

A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo bruto resultante foi purificado por HPLC preparativo a pH9, para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo, 1,83 mg, 3%.

LC/MS: TR = 1,59 Min (270nm), m/z = 508 [M+H]⁺.
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

¹H NMR (d₄ MeOD): δ 2,71 (br t, 4H), 3,18 (t, 4H), 3,70 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,29 (m, 5H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), NHs não observado.

Exemplo 17: (1-benzil-1H-pirazol-4-il)-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 5.

Passo 1: Preparação do éster dietílico do ácido (E)-4-[1-amino-eth-(Z)-ilideno]-pent-2-enodiólico (5a).

Propiolato de etilo (39,2 g, 41 mL, 400 mmol) foi adicionado a 3-aminocrotonato de etilo (51,75 g, 400 mmol) e a mistura foi aquecida a 90°C durante 90 minutos para dar um óleo vermelho escuro. Deixou-se a mistura arrefecer, para dar o produto como um sólido cor de laranja escuro, 87,0 g (96%).

Passo 2: Preparação do éster etílico do ácido 2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico (5b).

Uma solução do intermediário (5a), éster dietílico do ácido (E)-4-[1-amino-et-(Z)-ilideno]-pent-2-enodiólico (51 g, 225 mmol) em N,N-dimetilformamida (250 mL) foi aquecida a 175°C durante 24 horas para dar uma solução escuro castanho. Deixou-se a solução resultante arrefecer e formou-se lentamente um precipitado castanho pálido. O precipitado foi removido por filtração e os sólidos foram lavados com diclorometano (75 mL) e hexano (100 mL) para dar um pó amarelo pálido. Os sólidos foram secos em vácuo (60°C) para dar o composto em epígrafe como um pó amarelo pálido, 14,45g (36%).

Passo 3: Preparação do éster etílico do ácido 5-iodo-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico (5c).

N-Iodossuccinimida (40 g, 180 mmol) foi adicionada a uma suspensão do intermediário (5b), éster etílico do ácido 2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico (18,1 g, 100 mmol) em acetonitrilo (400 mL), sob uma atmosfera de azoto. A suspensão resultante foi aquecida a 95°C durante 5 horas para dar uma solução inicial cor de laranja. Formou-se lentamente um precipitado esbranquiçado. Deixou-se a suspensão resultante arrefecer e foi despejada para dentro de água (1200 mL) para dar um precipitado esbranquiçado. Separou-se por filtração e os sólidos foram lavados com água (500 mL) para dar um pó esbranquiçado. Os sólidos foram secos em vácuo (60°C) para dar o produto como um pó esbranquiçado, 28,3g (92%)

Passo 4: Preparação do éster etílico do ácido 5-iodo-2-metil-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico (5d).

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 1, Passo 1 utilizando intermediário (5c), éster etílico do ácido 5-iodo-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico. Após o tratamento usual, o produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com acetato de etilo/hexano 20%, para dar o produto como um óleo amarelo/verde, 30,5g (76%)

Passo 5: Preparação do éster etílico do ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico. (5e)

Um recipiente para microondas de (20 mL) foi carregado com o intermediário (5d), éster etílico do ácido 5-iodo-metil-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico (0,87 g, 1,99 mmol), carbonato de potássio (0,825 g, 5,97 mmol), ácido 1-(terc-butoxicarbonilo) indole-2-borónico (0,624 g, 2,39 mmol), complexo [1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno]-dicloropalládio (II), com diclorometano (0,082 g, 5mol%), tetra-hidrofurano (14 mL) e água (2,3 mL). O conteúdo do recipiente foi desarejado e em seguida aquecido a 60°C durante 1 hora sob irradiação de microondas. Após arrefecer, a mistura reaccional foi fraccionada entre solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 mL) e acetato de etilo (50 mL). A fase orgânica foi separada, seca (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ com hexano-acetato de etilo/hexano 15% (gradiente) para obter o composto em epígrafe como uma espuma amarela, 1,02 g, 97%.

Passo 6: Preparação do ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico (5f).

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 1, Passo 3 utilizando intermediário (5e), éster etílico do ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico. Após o tratamento usual, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido amarelo, 419 mg, 92%.

Passo 7: Preparação do (1-benzil-1H-pirazol-4-il)-amida do ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico (5g).

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 16, Passo 4 com o intermediário (5f), ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico. Após o tratamento usual, o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com hexano-acetato de etilo/hexano 33% (gradiente) para dar o composto em epígrafe desejado como um sólido amarelo, 110 mg, 84%.

Passo 8: Preparação do composto em epígrafe: (1-benzil-1H-pirazol-4-il)-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

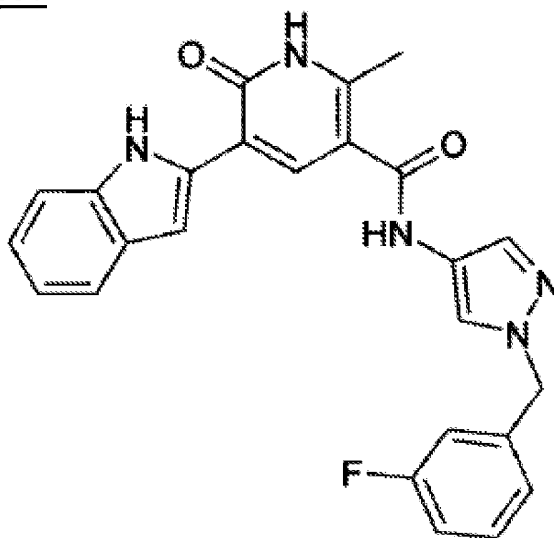
O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 1,

Passo 5 com O intermediário (5g), (1-benzil-1H-pirazol-4-il)-amida do ácido 2-metil-5-(1-metil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico. A purificação do produto bruto foi levada a cabo utilizando trituração com acetonitrilo. O composto em epígrafe foi isolado como um sólido amarelo, 14 mg, 20%.

LC/MS: TR = 2,29 Min (270nm), m/z = 424 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,46 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,97 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,22-7,38 (m, 6H), 7,47 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 12,28 (br s, 1H).

Exemplo 18: [1-(3-fluoro-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.



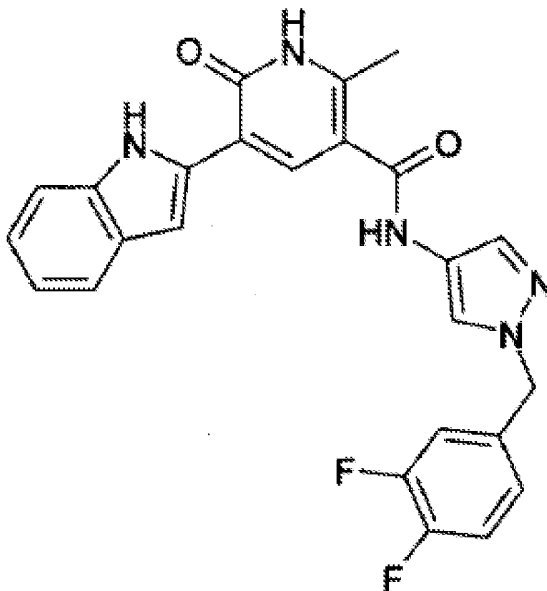
O composto em epígrafe foi preparado pela via

representada no Esquema 5, seguindo os mesmos procedimentos como para o Exemplo 17.

LC/MS: TR = 2,28 Min (270nm), m/z = 442 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,47 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,97-7,16 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 12,28 (br s, 1H).

Exemplo 19: [1-(3,4-difluoro-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

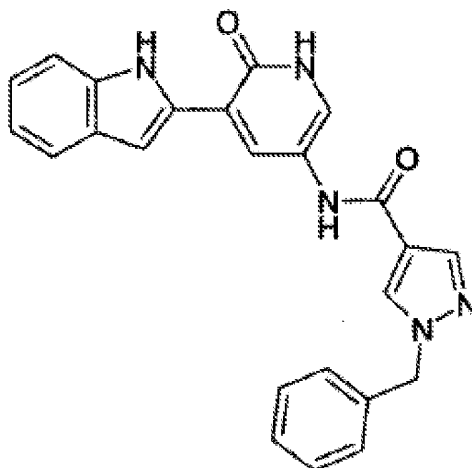


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 5, seguindo os mesmos procedimentos como para o Exemplo 17.

LC/MS: TR = 2,32 Min (270nm), m/z = 460 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,47 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,98-7,59 (m, 9H), 8,17 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 12,28 (br s, 1H).

Exemplo 20: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 6.

Passo 1: Preparação do 3-Iodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona (6a).

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 1, Passo 1 utilizando 2-hidroxi-3-iodo-5-nitro piridina. Após o tratamento usual, o produto bruto resultante foi

purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo primeiro com hexano e em seguida acetato de etilo/hexano 20% para obter primeiro o composto não desejado substituído com oxigênio e em seguida o composto em epígrafe desejado como um óleo amarelo, 4,36 g, 59%.

Passo 2: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-indole-1-carboxílico (6b).

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 17, Passo 5 utilizando intermediário (6a), 3-iodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona. Após o tratamento usual, o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com hexano-acetato de etilo/hexano 20% (gradiente) para obter o composto em epígrafe desejado como um óleo 0,523 g, 64%.

Passo 3: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[5-Amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-indole-1-carboxílico (6c).

Um balão de fundo redondo foi carregado com o intermediário (6b), éster terc-butílico do ácido 2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-indole-1-carboxílico (0,485 g, 1 mmol), tetra-hidrofurano (5 mL) e acetato de paládio (11 mg, 5mol%). O balão foi fechado e purgado com azoto. Enquanto

se purgava o balão com azoto, uma solução de fluoreto de potássio (116 mg, 2 mmol) em água (2 mL), que tinha sido completamente desarejada, foi adicionada através de uma seringa. A entrada de azoto foi removida e substituída por um balão com azoto. Adicionou-se gota a gota poli-(metilidrosiloxano) (0,44 mL) e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reaccional foi diluída com diclorometano (20 mL) e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 mL). A fase orgânica foi separada, filtrada através de uma camada de celite e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com hexano-acetato de etilo/hexano 50% (gradiente) para obter o composto em epígrafe desejado como um sólido castanho 0,308 g, 67%.

Passo 4: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[5-[(1-benzil-1H-pirazole-4-carbonil)-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-indol-1-carboxílico (6d).

A uma solução de (6c), éster terc-butílico do ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (0,3 g, 0,659 mmol) em acetonitrilo (10 mL) foi adicionado ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico (0,111 g, 0,549 mmol) e trietilamina (0,133 g, 0,184 mL, 1,32 mmol). Por fim adicionou-se hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N,N'-tetrametilurónio (0,312 g, 0,823 mmol) e a mistura

reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reaccional foi concentrada em vácuo e o resíduo foi fraccionado entre acetato de etilo (25 mL) e solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (20 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com mais uma porção de acetato de etilo (25 mL). As fases combinadas de acetato de etilo foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO_2 eluindo com hexano-acetato de etilo/hexano 35%-acetato de etilo/hexano 50% (gradiente) para obter o composto em epígrafe desejado como um sólido castanho claro, 0,246 g, 70%.

Passo 5: Preparação do composto em epígrafe: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.

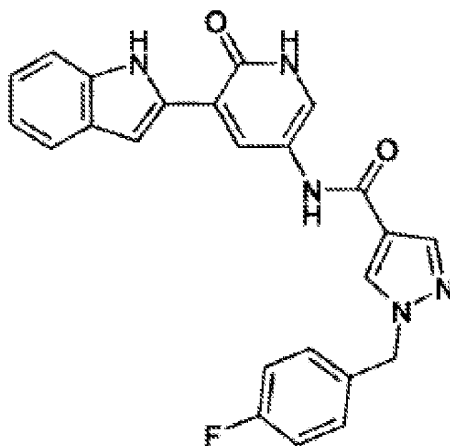
O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 1, Passo 5 com o intermediário (6d), éster terc-butílico do ácido 2-[5-[(1-benzil-1H-pirazole-4-carbonil)-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico.

O produto bruto resultante foi purificado por trituração com acetonitrilo, para obter o composto em epígrafe como um sólido amarelo, 64 mg, 42%.

LC/MS: TR = 2,16 Min (270nm), m/z = 410 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,29-7,41 (m, 5H), 7,52 (t, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 21: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(4-fluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 6, seguindo os mesmos procedimentos como para o Exemplo 20, mas utilizando o intermediário (6e) no Passo 4.

Preparação do ácido 1-(4-Fluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico (6e).

Éster etílico do ácido 1H-Pirazole-4-carboxílico

(1 g, 7,14 mmol) foi agitado em acetona (15 mL) com carbonato de potássio (4,93 g, 35,7 mmol) e foi adicionado 4-fluorobrometo de benzilo (1,62 g, 0,746 mL, 8,56 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 50°C durante 4 horas. A mistura reaccional foi arrefecida e os inorgânicos foram separados por filtração. O bolo de filtração foi lavado com acetato de etilo (2x10 mL) e as lavagens e filtrado combinados foram concentrados em vácuo.

O resíduo foi refluxado em metanol (10 mL) contendo hidróxido de potássio (0,8 g, 14,28 mmol), durante 18 horas. A mistura reaccional foi arrefecida e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em H₂O e foi lavado com diclorometano. A fase aquosa fase foi separada e cuidadosamente acidificada utilizando uma solução de aquosa ácido clorídrico 6N. O precipitado resultando foi filtrado, foi lavado com grande quantidades de água e seco em vácuo para obter o composto em epígrafe, 1,05 g, 67%.

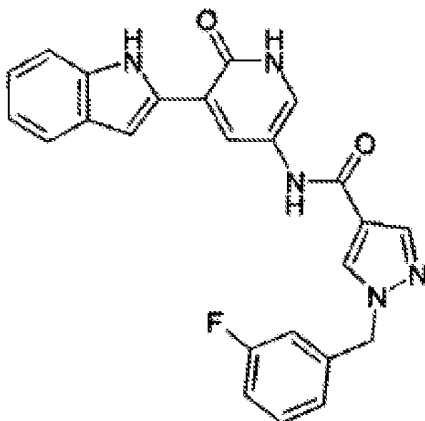
O composto em epígrafe, Exemplo 21, foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido verde, 80 mg, 51%.

LC/MS: TR = 1,14 Min (270nm), m/z = 428 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 5,44 (s, 2H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 5H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,49-7,55 (m,

2H), 7,80-7,84 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

Exemplo 22: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(3-fluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.

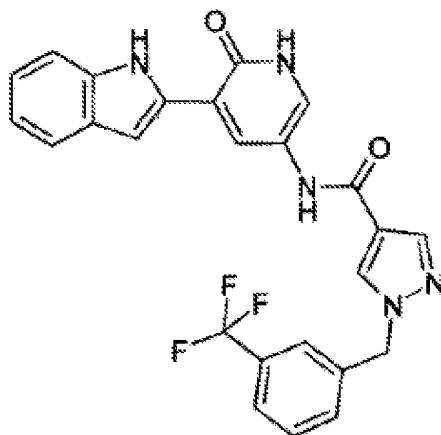


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 6, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para os Exemplos 20 e 21.

LC/MS: TR = 1,14 Min (270nm), m/z = 428 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 5,44 (s, 2H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,05-7,22 (m, 5H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,02 (br s, 1H).

Exemplo 23: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(3-Trifluorometil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.

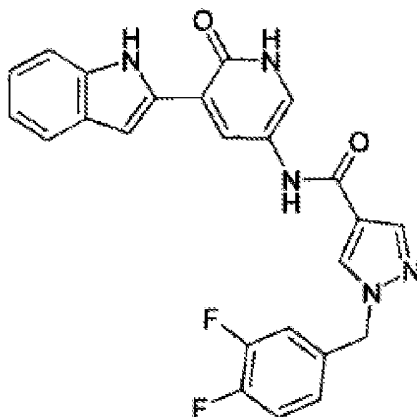


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 6, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para os Exemplos 20 e 21.

LC/MS: TR = 1,21 Min (270nm), m/z = 478 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,53 (s, 2H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,49-7,72 (m, 6H), 7,80-7,84 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,02 (br s, 1H).

Exemplo 24: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(3,4-difluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.

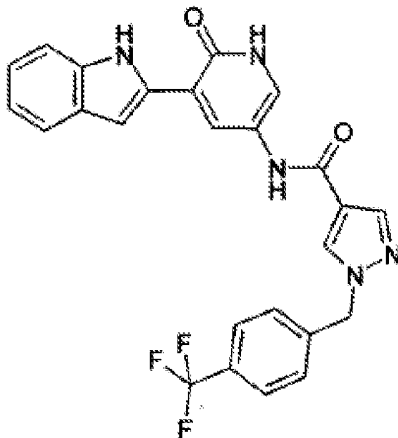


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 6, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para os Exemplos 20 e 21.

LC/MS: TR = 1,16 Min (270nm), m/z = 446 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,96-7,01 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,37-7,55 (m, 4H), 7,81 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

Exemplo 25: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]amida do ácido 1-(4-Trifluorometil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.

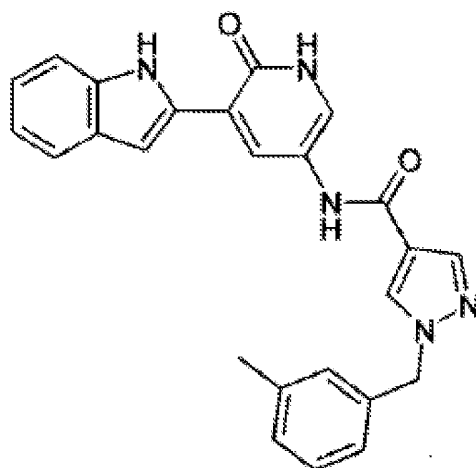


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 6, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para os Exemplos 20 e 21.

LC/MS: TR = 1,21 Min (270nm), m/z = 478 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,54 (s, 2H), 6,95-7,01 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,44-7,56 (m, 4H), 7,76 (d, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 11,91 (br s, 1H), NH não observado.

Exemplo 26: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]amida do ácido 1-(3-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.

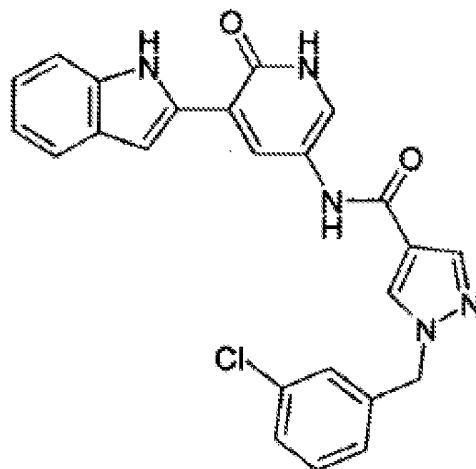


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 6, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para os Exemplos 20 e 21.

LC/MS: TR = 2,29 Min (270nm), m/z = 424 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,30 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,95-7,01 (m, 1H), 7,04-7,17 (m, 5H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,55 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

Exemplo 27: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]amida do ácido 1-(3-cloro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



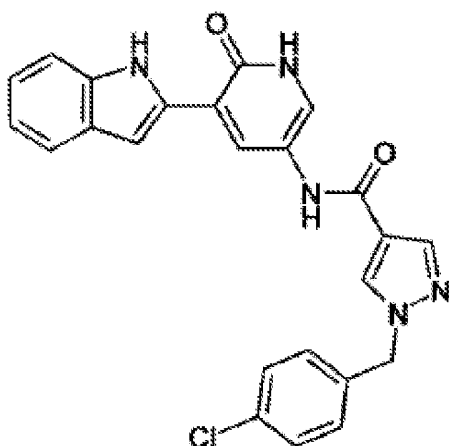
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 6, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para os Exemplos 20 e 21.

LC/MS: TR = 2,31 Min (270nm), m/z = 444, 446 [M+H]. Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,43 (s, 2H), 6,95-7,11 (m,

3H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,34-7,57 (m, 5H), 7,81 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,02 (br s, 1H).

Exemplo 28: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.

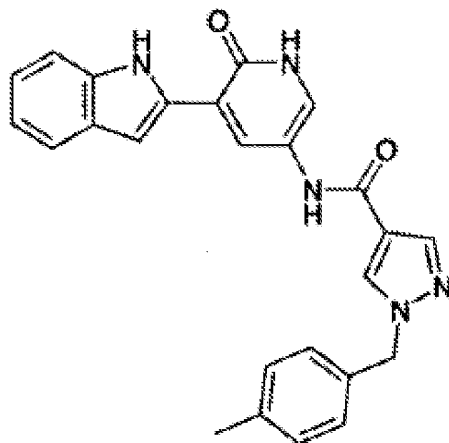


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 6, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para os Exemplos 20 e 21.

LC/MS: TR = 2,31 Min (270nm), m/z = 444, 446 [M+H]. Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,96-7,11 (m, 3H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,43-7,56 (m, 4H), 7,81 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,02 (br s, 1H).

Exemplo 29: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.

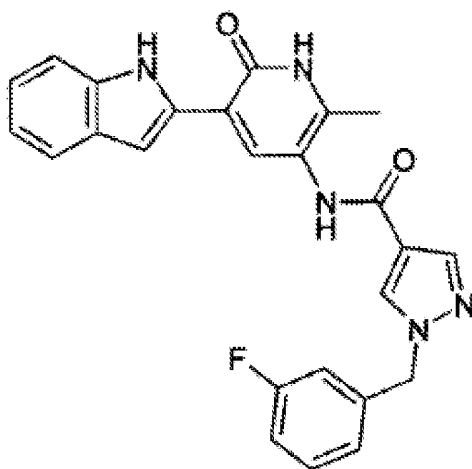


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 6, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para os Exemplos 20 e 21.

LC/MS: TR = 2,28 Min (270nm), m/z = 424 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,94-7,11 (m, 3H), 7,19 (m, 4H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

Exemplo 30: [5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(3-fluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 7.

Passo 1: Preparação da 3-Iodo-6-metil-5-nitro-1H-piridin-2-ona (7a).

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 17, Passo 3 utilizando 2-hidroxi-6-metil-5-nitropiridina. O tratamento usual originou o composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido, 4,95 g, 81%.

Passo 2: Preparação da 3-Iodo-6-metil-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona (7b).

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 1, Passo 1, utilizando o intermediário (7a), 3-iodo-6-metil-5-nitro-1H-piridin-2-ona. Após o tratamento usual, o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂

eluindo primeiro com hexano e em seguida acetato de etilo/hexano 10% para obter primeiro o composto não desejado substituído com oxigênio e em seguida o composto em epígrafe desejado como um óleo amarelo, 3,6 g, 42%.

Passo 3: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[6-metil-5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (7c).

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 17, Passo 5, com o intermediário 7(b), 3-iodo-6-metil-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona. Após o tratamento usual, o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ com hexano-acetato de etilo/hexano 10% (gradiente) para obter o composto em epígrafe como um sólido de cor creme, 3,46 g, 72%.

Passo 4: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[5-amino-6-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (7d).

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 20, Passo 3 com o intermediário (7c), éster terc-butílico do ácido 2-[6-metil-5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico.

Após o tratamento usual, o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ com hexano-acetato de

etilo/hexano 65% (gradiente) para obter o composto em epígrafe como uma espuma amarelo, 2,27 g, 83%.

Passo 5: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[5-{[1-(3-fluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-6-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-indole-1-carboxílico (7e).

O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 20, Passo 4 com o intermediário (7d), éster terc-butílico do ácido 2-[5-amino-6-metil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-indole-1-carboxílico, e ácido 1-(3-fluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico, que foi sintetizado de acordo com o protocolo descrito para o intermediário (6e) no Exemplo 21. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ com hexano-acetato de etilo/hexano 50% (gradiente) para obter o composto em epígrafe como um óleo amarelo, 80 mg, 70%.

Passo 6: Preparação do composto em epígrafe: [5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(3-Fluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.

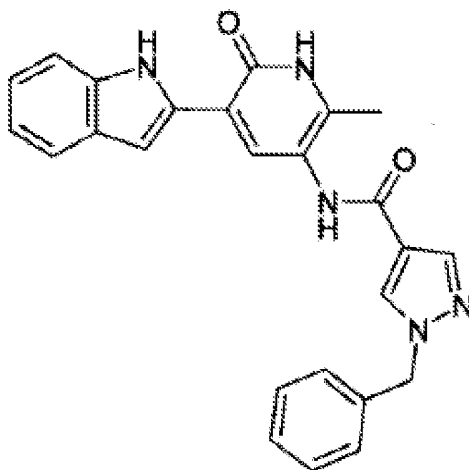
O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental do Exemplo 1, Passo 5, com o intermediário (7e), éster terc-butílico do ácido 2-[5-{[1-(3-fluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-6-

metil-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido verde pálido, 8 mg, 15%.

LC/MS: TR = 1,93 Min (270nm), m/z = 442 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,18 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,95-7,01 (m, 1H), 7,04-7,1 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 4H), 7,42-7,56 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 11,45 (br s, 1H), 12,18 (br s, 1H).

Exemplo 31: [5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico ácido.

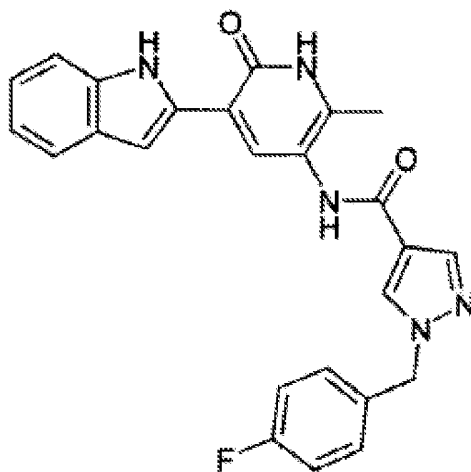


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 7, seguindo os mesmos procedimentos como para o Exemplo 30.

LC/MS: TR = 2,15 Min (270nm), m/z = 424 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,16 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,29-7,40 (m, 5H), 7,44 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 12,14 (br s, 1H).

Exemplo 32: [5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-amida do ácido 1-(4-fluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



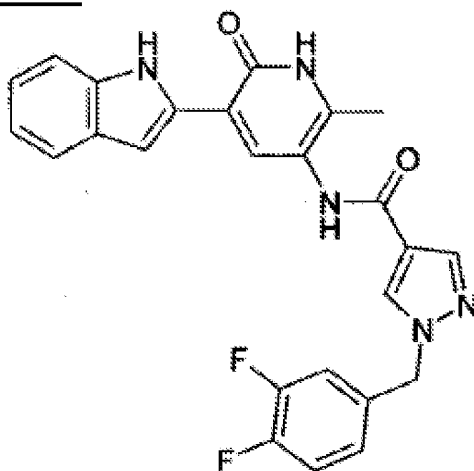
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 7, seguindo os mesmos procedimentos como para o Exemplo 30.

LC/MS: TR = 2,18 Min (270nm), m/z = 442 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,16 (s, 3H), 5,40 (s, 2H),

6,96 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,19-7,39 (m, 4H), 7,44 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 12,14 (br s, 1H).

Exemplo 33: [5-(1H-indol-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]-amida do ácido 1-(3,4-difluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.

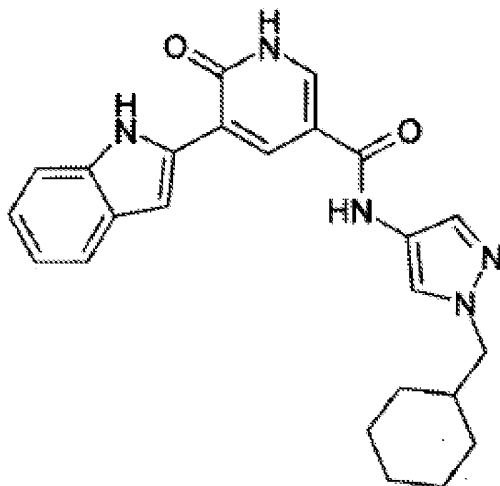


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 7, seguindo os mesmos procedimentos como para o Exemplo 30.

LC/MS: TR = 2,21 Min (270nm), m/z = 460 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,16 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,96 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,38-7,50 (m, 4H), 7,96 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 12,15 (br s, 1H).

Exemplo 34: (1-ciclo-hexilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

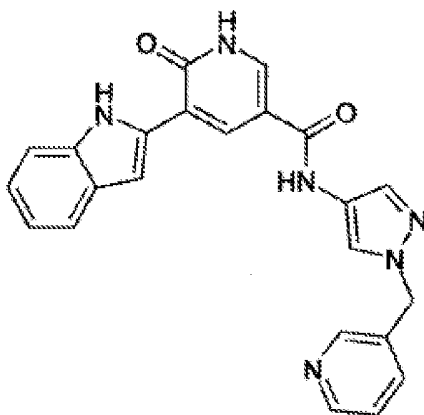


O composto em epígrafe foi preparado de acordo com a via geral apresentada no Esquema 1.

LC/MS: TR = 2,20 Min (270nm), m/z = 416 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 0,92-1,02 (m, 2H), 1,15-1,26 (m, 3H) 1,53 (d, 2H), 1,6-1,72 (m, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 6,99-7,03 (m, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,56-7,59 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H), 10,28 (br s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,49 (br s, 1H).

Exemplo 35: (1-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

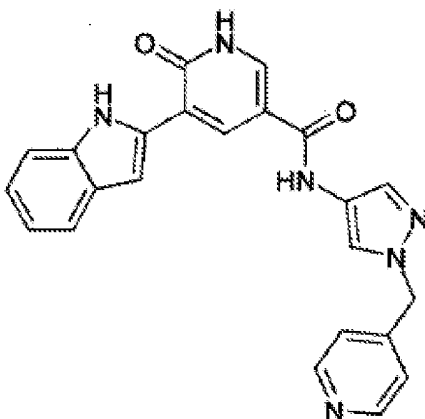


O composto em epígrafe foi preparado de acordo com a via geral apresentada no Esquema 1.

LC/MS: TR = 1,83 Min (270nm), m/z = 409 [M-H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos/neg).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,38 (s, 2H), 6,98 (td, 1H), 7,10 (td, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,38 (ddd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,65 (dt, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,51 (m, 2H), 8,56 (d, 1H), 10,31 (s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,50 (br s, 1H).

Exemplo 36: (1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-4-il)-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

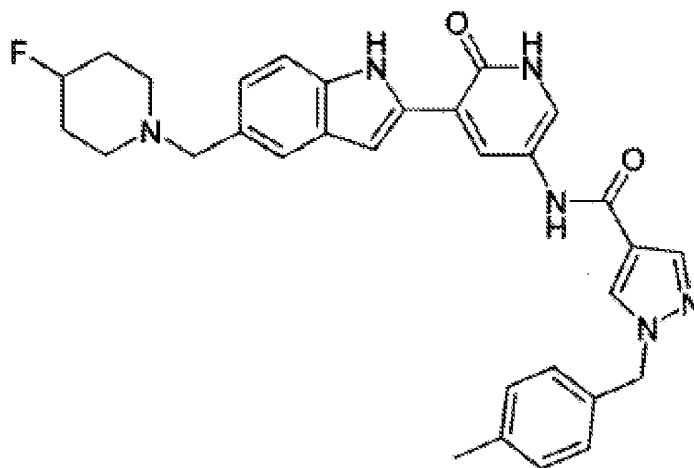


O composto em epígrafe foi preparado de acordo com a via geral apresentada no Esquema 1.

LC/MS: TR = 1,78 Min (270nm), m/z = 411 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos/neg).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,41 (s, 2H), 6,98 (td, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 10,34 (s, 1H), 11,53 (br s, 1H), 12,45 (br s, 1H)

Exemplo 37: {5-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-vn-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado de acordo com a via representada no Esquema 8.

Passo 1: Preparação do (1H-indol-5-il)-metanol (8a).

A uma solução de ácido indole-5-carboxílico (26,3 g, 163 mmol) em tetra-hidrofurano (600 mL) agitada mecanicamente, foi adicionada uma solução de hidreto de alumínio lítio 1,0M em tetra-hidrofurano (200 mL, 200 mmol) gota a gota à temperatura ambiente. Uma solução de hidreto de alumínio lítio 2,0M em tetra-hidrofurano (22 mL, 44 mmol) foi adicionada gota a gota à temperatura ambiente, e em seguida a mistura reaccional foi cuidadosamente aquecida até ao refluxo e mantida assim durante 1 hora. A mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente e em seguida foi adicionada água (13 mL) gota a gota, seguida por uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% (13 mL), e água (20 mL). A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, filtrada através uma camada de celite e o bolo de filtração foi lavado com acetato de etilo (2x200 mL). O filtrado e as lavagens foram combinados e as fases orgânicas foram separadas, secas (Na_2SO_4) e concentradas em vácuo, para dar um óleo vermelho escuro. O produto bruto resultante foi suspenso em hexano (200 mL) e foi adicionado acetato de etilo (10 mL). Esta mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas, e os sólidos foram separados por filtração e foram lavados com hexano para obter o composto em epígrafe como um sólido castanho claro, 22,25 g, 93%.

Passo 2: Preparação do éster terc-butílico do ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indole-1-carboxílico (8b).

A uma solução de (1H-indol-5-il)-metanol, (8a), (22,2 g, 151 mmol) em diclorometano (300 mL) à temperatura ambiente foi adicionada com agitação mecânica N,N-diisopropiletilamina (39,0 g, 52,6 mL, 302 mmol) em seguida uma solução de cloreto de terc-butildimetilsililo (25 g, 166 mmol) em diclorometano (400 mL). Adicionou-se 4-dimetilaminopiridina (1,84 g, 15,1 mmol) e a mistura reaccional foi agitado à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reaccional foi concentrada em vácuo e o resíduo foi retomado em acetato de etilo (400 mL), foi lavado com uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,5N (600 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco (Na_2SO_4) e concentrado em vácuo para dar um óleo vermelho.

Este óleo vermelho foi dissolvido em diclorometano (350 mL) e a este foi adicionado bicarbonato de di-terc-butilo (36,2 g, 166 mmol) gota a gota à temperatura ambiente como uma solução em diclorometano (50 mL). Foi adicionada 4-dimetilaminopiridina (1,84 g, 15,1 mmol) e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reaccional foi concentrada em vácuo e o resíduo foi retomado em acetato de etilo (300 mL), foi lavado com uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,5N (200 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco (Na_2SO_4) e concentrado em vácuo para dar um óleo castanho claro. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO_2 eluindo primeiro com hexano e em seguida acetato de etilo/hexano 10% para obter

o composto em epígrafe desejado como um sólido branco, 52,22 g, 96%.

Passo 3: Preparação do éster terc-butílico do ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[3-nitro-6-oxo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-ciclo-hexa-,3-dienil]-indole-1-carboxílico (8c).

A uma solução de diisopropilamina (2,1 g, 2,89 mL, 20,8 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (10 mL) foi adicionada uma solução de butil-lítio 2,5M em hexanos (7,71 mL, 19,3 mmol) gota a gota a -78°C . Após adição deixou-se a mistura reaccional atingir 0°C , sendo agitada durante 30 minutos para formar uma solução de amida de diisopropil-lítio.

O éster terc-butílico do ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indole-1-carboxílico (8b) (5,89 g, 16,3 mmol) foi agitado em tetra-hidrofurano (80 mL) e foi adicionado borato de triisopropilo (4,18 g, 5,13 mL, 22,2 mmol), e a mistura reaccional foi arrefecida a -5°C . A esta foi adicionada solução previamente descrita de amida diisopropil-lítio amida gota a gota mantendo a temperatura entre -5°C e 0°C . Após a adição a mistura reaccional foi agitada a -5°C durante 30mins e em seguida deixou-se atingir a temperatura ambiente. A mistura reaccional foi concentrada em vácuo para dar éster terc-butílico do ácido-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indole-1-carboxílico do ácido indole-2-borónico, que foi dissolvido em tetra-

hidrofurano (100 mL). Foram adicionados água (20 mL), carbonato de potássio (6,17 g, 44,6 mmol), 3-iodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona, o intermediário (6a) (5,87 g, 14,8 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL) e [1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaládio (II), complexo com diclorometano (0,605 g, 5mol%). A suspensão vermelha foi desarejada durante 10 minutos e em seguida aquecida a 60°C durante 2 horas. A mistura reaccional foi arrefecida e foi fraccionada entre acetato de etilo (200 mL) e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (200 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com mais uma porção de acetato de etilo. As fases de acetato de etilo combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (Na₂SO₄), filtradas através uma camada de celite e concentradas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com hexano-15% acetato de etilo/hexano (gradiente) para obter o composto em epígrafe desejado como um sólido amarelo, 8,44 g, 90%.

Passo 4: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-ilo]5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indole-1-carboxílico (8d).

O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8 e utilizando o procedimento experimental do Exemplo 20, Passo 3, com o intermediário

(8c) éster terc-butílico do ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[3-nitro-6-oxo-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-ciclo-hexa-,3-dienil]-indole-1-carboxílico (11,58 g, 18,4 mmol).

O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ com hexano-acetato de etilo/hexano 50% (gradiente) para obter o composto em epígrafe como uma espuma amarelo escuro, 10,21 g, 93%.

Passo 5: Preparação do éster terc-butílico do ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (8e).

O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8 e utilizando o procedimento experimental do Exemplo 20, passo 4, com o intermediário (8d), éster terc-butílico do ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indole-1-carboxílico (1,0 g, 1,67 mmol) e 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico ácido (0,43 g, 1,99 mmol) que foi sintetizado de acordo com o protocolo descrito para o intermediário (6e) no Exemplo 21.

O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ com hexano-acetato de

etilo/hexano 50% (gradiente) para obter o composto em epígrafe como um óleo cor de rosa, 0,721 g, 54%.

Passo 6: Preparação do éster terc-butílico do ácido 5-formil-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilisilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (8f).

O intermediário 8(e), éster terc-butílico do ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (0,72 g, 0,9 mmol) foi agitado em tetra-hidrofurano (20 mL) e foi arrefecida a 0°C. Adicionou-se uma solução de fluoreto de tetrabutílamónio 1,0M em tetra-hidrofurano (0,9 mL, 0,9 mmol) gota a gota a 0°C, e em seguida deixou-se a mistura reaccional atingir a temperatura ambiente, sendo agitada por mais 2 horas. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo (30 mL), foi lavada com água (30 mL), solução aquosa de ácido clorídrico 0,5N (30 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo para dar uma espuma verde.

Esta espuma verde foi dissolvida em diclorometano anidro (20 mL) e foi adicionado dióxido de manganês (1,17 g, 13,5 mmol). A mistura reaccional foi refluxada durante 1 hora e, após arrefecer, a mistura foi filtrada através de uma camada de celite. O bolo de filtração foi lavado com

tetra-hidrofurano (20 mL) e o filtrado foi concentrado em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ com hexano-acetato de etilo/hexano 50% (gradiente) para obter o composto em epígrafe como um sólido acastanhado, 0,454 g, 74%.

Passo 7: Preparação do éster terc-butílico do ácido 5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (8g).

A uma solução do intermediário (8f), éster terc-butílico do ácido 5-formil-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico, (150 mg, 0,22 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionado cloridrato de 4-fluoropiperidina (61 mg, 0,44 mmol), triacetoxiborohidreto de sódio (140 mg, 0,66 mmol) e ácido acético (1 gota). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas e em seguida diluída com acetato de etilo. A mistura foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ com hexano-acetato de etilo (gradiente) e em seguida sujeito a troca iônica utilizando uma coluna SCX-2 para obter o composto em epígrafe como um sólido amarelo, 96 mg, 57%.

Passo 8: Preparação do composto em epígrafe: {5-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.

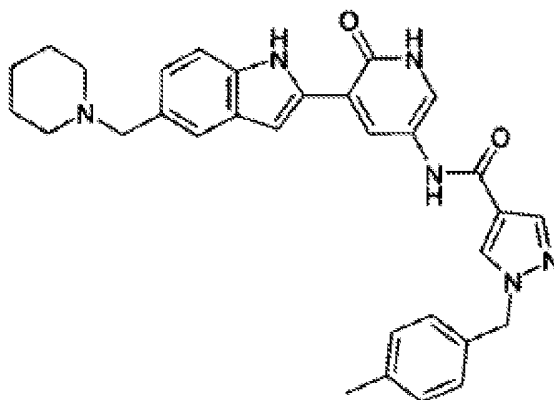
Um recipiente de 2-5 mL para microondas foi carregado com o intermediário (8g), éster terc-butílico do ácido 5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazol-4-carbonilo]amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indolcarboxílico (96 mg, 0,125 mmol), tetra-hidrofurano (3 mL), 1,2-diaminoetano (38 mg, 42 µL, 0,63 mmol) e finalmente uma solução de fluoreto de tetrabutílamónio 1,0M em tetra-hidrofurano (0,63 mL, 0,63 mmol). O recipiente foi aquecido sob irradiação de microondas a 120°C durante 20mins. Após arrefecimento, a mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo (20 mL) e foi lavada com água (4x20 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (4x20 mL). Os orgânicos foram secos (Na₂SO₄) e concentrados em vácuo. O sólido amarelo resultante foi purificado por trituração utilizando acetonitrilo, para obter o composto em epígrafe como um sólido amarelo, 42 mg, 63%.

LC/MS: TR = 1,51 Min (270nm), m/z = 539 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,66-1,88 (m, 4H), 2,26-2,32 (m, 5H), 2,55 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,59-4,75 (m, 1H),

5,34 (s, 2H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 38: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]amida do ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



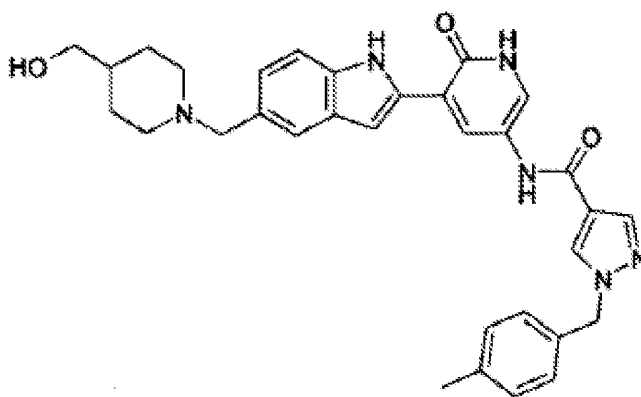
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 37. Foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 70 mg, 66%.

LC/MS: TR = 1,51 Min (270nm), m/z = 521 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,37-1,48 (m, 6H), 2,29-2,33 (m, 7H), 3,45 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,40-7,44 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (s,

1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 39: {5-[5-(4-hidroximetil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 37.

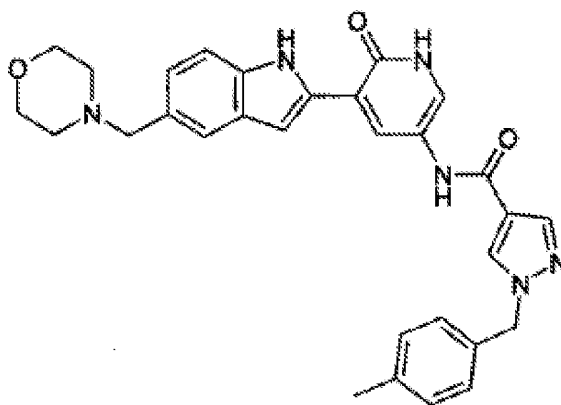
O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ com diclorometano-metanol/diclorometano 40% (gradiente) e em seguida triturado com éter dietílico para obter o composto em epígrafe como um sólido amarelo, 9 mg, 13%.

LC/MS: TR = 1,44 Min (270nm), m/z = 551 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,06-1,15 (m, 2H), 1,32 (m,

1H), 1,59 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 4,36 (t, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,39-7,43 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), NH não observado.

Exemplo 40: [5-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



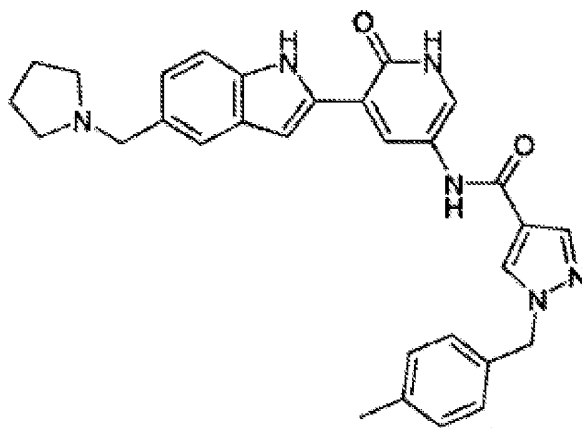
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 37.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 39 mg, 51%.

LC/MS: TR = 1,41 Min (270nm), m/z = 523 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,56 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,43-7,46 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

Exemplo 41: [6-oxo-5-(5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



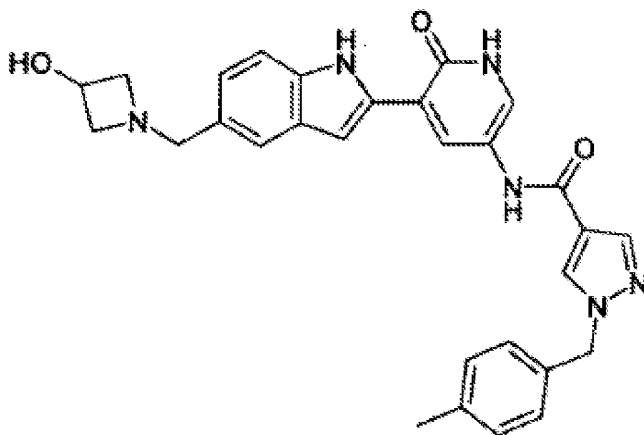
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 37.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 35 mg, 56%.

LC/MS: TR = 1,47 Min (270nm), m/z = 507 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,68 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,42-7,44 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 42: {5-[5-(3-hidroxi-azetidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



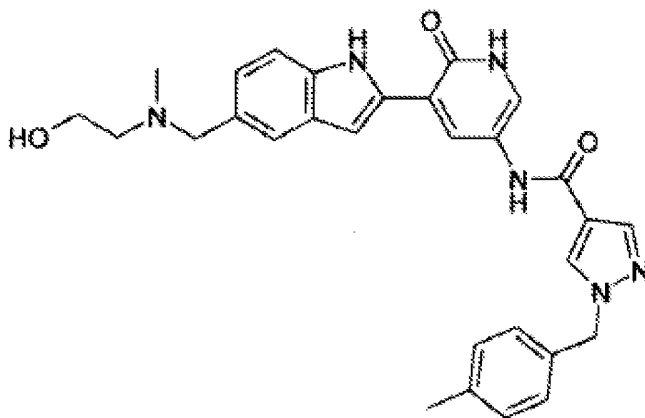
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 37.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 18 mg, 40%.

LC/MS: TR = 1,42 Min (270nm), m/z = 509 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 4,16 (m, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,97-7,02 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,38-7,42 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,90 (br s, 1H).

Exemplo 43: [5-(5-{[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-meti}-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



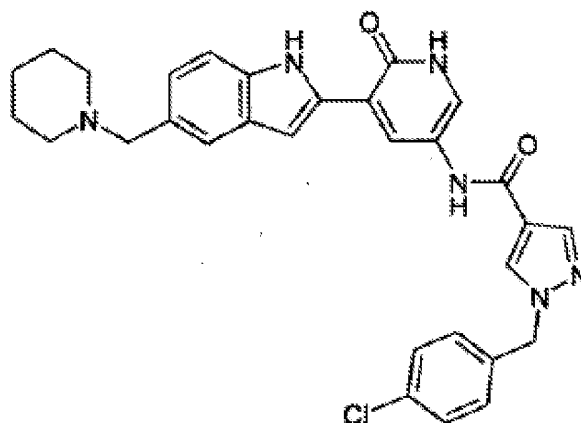
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 37.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 37 mg, 50%.

LC/MS: TR = 1,42 Min (270nm), m/z = 511 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,15 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,43 (t, 2H), 3,48-3,55 (m, 4H), 4,32 (t, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,42-7,44 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 44: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(4-Cloro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



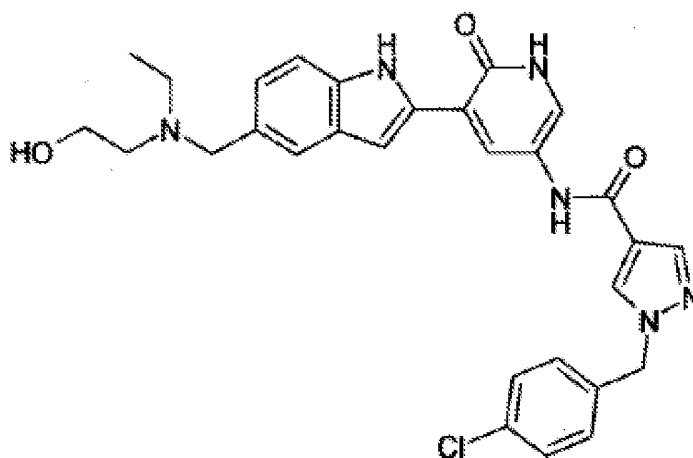
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 37.

O composto em epígrafe foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO_2 com diclorometano-metanol/diclorometano-12% metanol 12% /2% solução de amónia 7N em metanol/diclorometano (gradiente) e isolado como um sólido amarelo, 2,1 mg, 12%.

LC/MS: TR = 0,93 Min (270nm), m/z = 541 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,24-1,26 (m, 2H), 1,34-1,39 (m, 2H), 1,48-1,49 (m, 4H), 2,32- 2,36 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,41-7,42 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,79 (1 H, s), 11,51 (1 H, s), NH não observado.

Exemplo 45: [5-(5-{[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(4-Cloro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



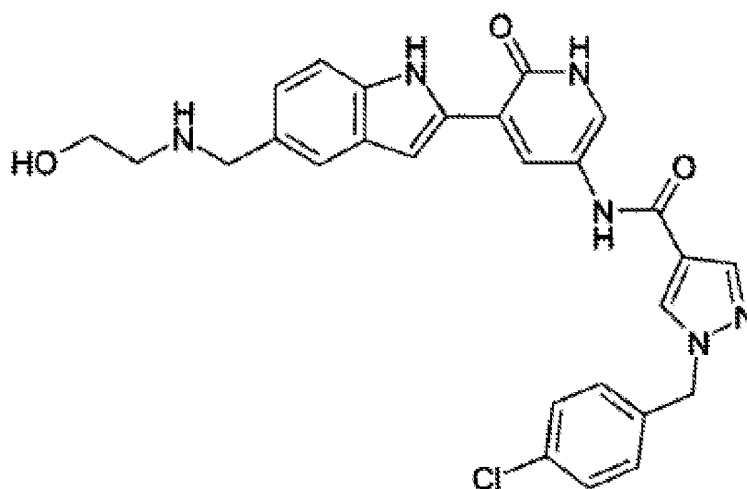
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 37.

O produto bruto resultante foi purificado por trituração com acetonitrilo para obter o composto em epígrafe como um sólido castanho, 8 mg, 20%

LC/MS: TR = 0,91 Min (270nm), m/z = 545 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,27 (t, 3H), 3,11-3,18 (m, 4H), 3,66-3,75 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 5,39 (s, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,76 (s, 1H), NH não observado.

Exemplo 46: (5-{5-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 37.

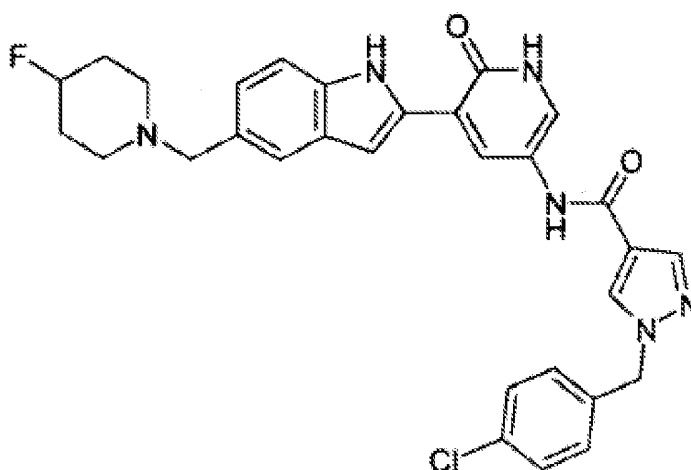
O produto bruto resultante foi retomado em metanol (1 mL) e carregado para uma coluna 5g SCX. A coluna lavada com metanol e em seguida eluída com uma solução de

amônia 7N em metanol. O eluente foi concentrado em vácuo e o resíduo foi mais purificado por HPLC preparativo a pH 4 para obter o composto em epígrafe como um sólido amarelo, 3 mg, 8%.

LC/MS: TR = 0,90 Min (270nm), m/z = 456 [Fragmento]. Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,90-2,93 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 5,10 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), NHs não observado.

Exemplo 47: {5-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



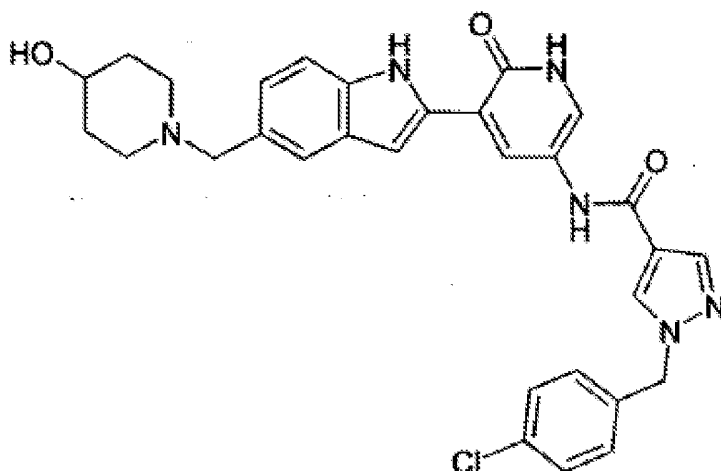
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 37.

O composto em epígrafe foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ com diclorometano-metanol/diclorometano-10% metanol/1 % solução de amónia 7N 10% em metanol/diclorometano (gradiente) e isolado como um sólido amarelo, 30 mg, 65%.

LC/MS: TR = 1,73 Min (270nm), m/z = 560, 561 [M+H]. Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,23 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,79-1,86 (m, 2H), 2,29-2,33 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,61-4,73 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,42-7,46 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,98 (s, 1H).

Exemplo 48: {5-[5-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico .



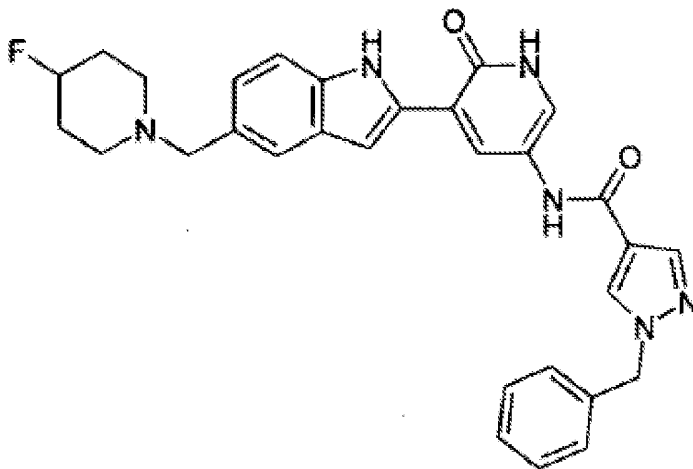
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 37.

Foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ com diclorometano-metanol/diclorometano 10%-metanol/1% solução de amónia 7N em metanol 10% / diclorometano (gradiente) e em seguida por trituração com acetonitrilo. O composto desejado foi isolado como um sólido amarelo, 8 mg, 10%.

LC/MS: TR = 0,91 Min (270nm), m/z = 557 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,36-1,39 (m, 2H), 1,68-1,71 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,01-7,03 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,44 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), OH não observado.

Exemplo 49: {5-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



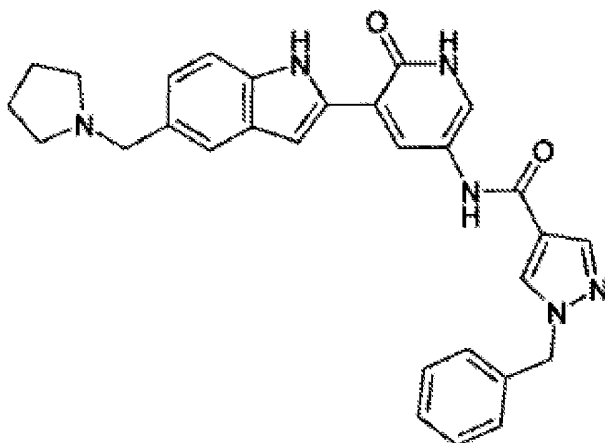
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 37.

Purificação por trituração com acetonitrilo originou o composto em epígrafe como um sólido amarelo, 51 mg, 85%

LC/MS: TR = 0,91 Min (270nm), m/z = 525 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos/neg).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,68 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,66 (dm, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,40 (m, 7H), 7,85 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 11,51 (br s, 1H), 11,96 (br s, 1H)

Exemplo 50: [6-oxo-5-(5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



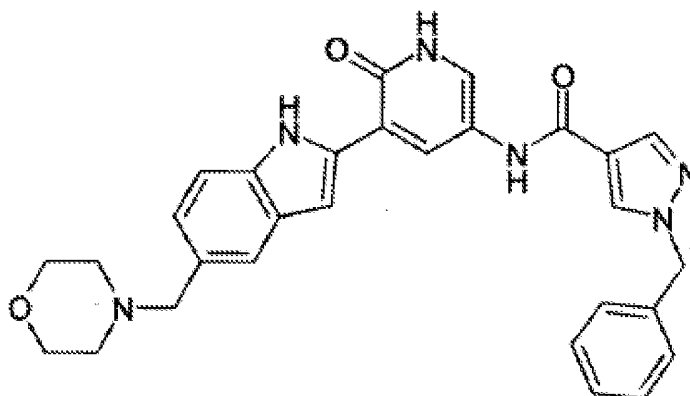
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 37.

Purificação por trituração com acetonitrilo originou o composto em epígrafe como um sólido amarelo, 38 mg, 46%

LC/MS: TR = 0,90 Min (270nm), m/z = 493 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos/neg).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,68 (br s, 4H), 2,43 (br s, 4H), 3,61 (br s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,38 (m, 7H), 7,84 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,22 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H)

Exemplo 51: [5-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 37, com uma pequena modificação do protocolo no Passo 5.

Passo 5: Preparação do éster terc-butílico do ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (8e).

O intermediário (8d), éster terc-butílico do ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-indole-1-carboxílico, (600 mg, 1 mmol) foi agitado em diclorometano (50 mL) à TA com trietilamina (202 mg, 0,278 mL, 2 mmol). A mistura reaccional foi arrefecida a 5°C e em seguida a solução de cloreto de 1-Benzil-1H-pirazole-4-carbonilo (265 mg, 1,2 mmol), que foi preparada de acordo com o protocolo abaixo, em diclorometano (10 mL), foi adicionada gota a gota. Após adição a mistura

reaccional foi agitada à TA durante 18 horas e em seguida a mistura reaccional foi lavada com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (2x50 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 mL), seca (Na_2SO_4) e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO_2 eluindo com hexano-acetato de etilo/hexano 50% (gradiente) para obter o composto desejado como uma espuma verde pálido, 750 mg, 96%.

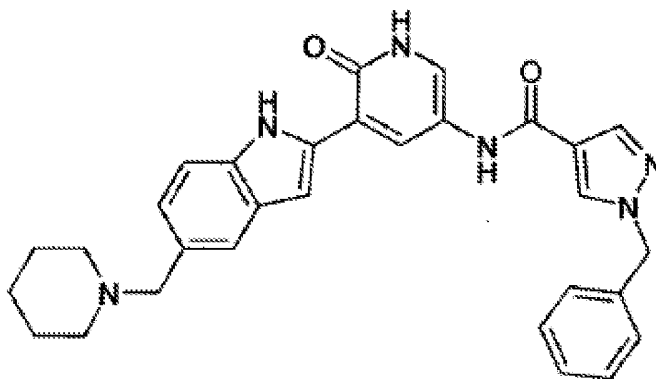
Preparação do cloreto de 1-benzil)-1H-pirazole-4-carbonilo utilizado no Passo 5, acima. O ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico (1,6 g, 7,92 mmol) foi agitado como uma suspensão em tolueno (20 mL) à TA e foi adicionado cloreto de tionilo (1,88 g, 1,15 mL, 15,8 mmol). A mistura reaccional foi aquecida lentamente até ao refluxo e o aquecimento continuou durante 4 horas. Após arrefecer a mistura reaccional foi concentrada em vácuo. Foi adicionado tolueno ao resíduo e concentrado em vácuo. Isto foi repetido mais três vezes com tolueno e duas vezes com isohexano. O óleo bruto obtido foi utilizado sem mais purificação, 1,65 g, 95%.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo para originar o composto em epígrafe como um sólido amarelo, 25 mg, 36%

LC/MS: TR = 1,64 Min (270nm), m/z = 509 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,29-2,39 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,52-3,60 (m, 4H), 5,41 (s, 2H), 7,00-7,02 (m, 2H), 7,28-7,46 (m, 7H), 7,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16-8,19 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 52: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



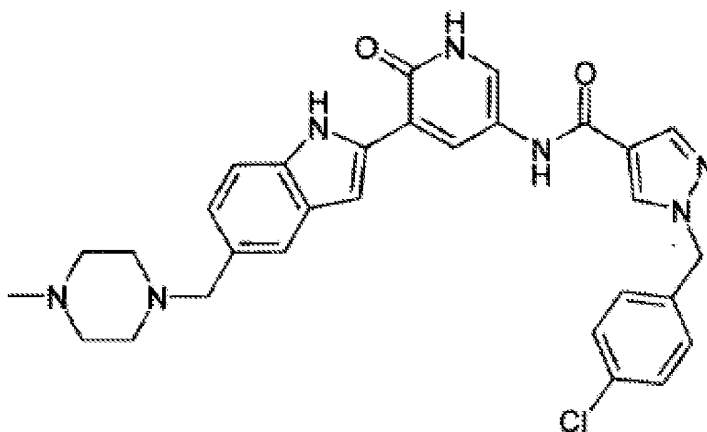
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 0,467 g, 42%.

LC/MS: TR = 1,44 Min (270nm), m/z = 507 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,37 (m, 2H), 1,47 (m, 4H), 2,32 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,28-7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 53: {5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



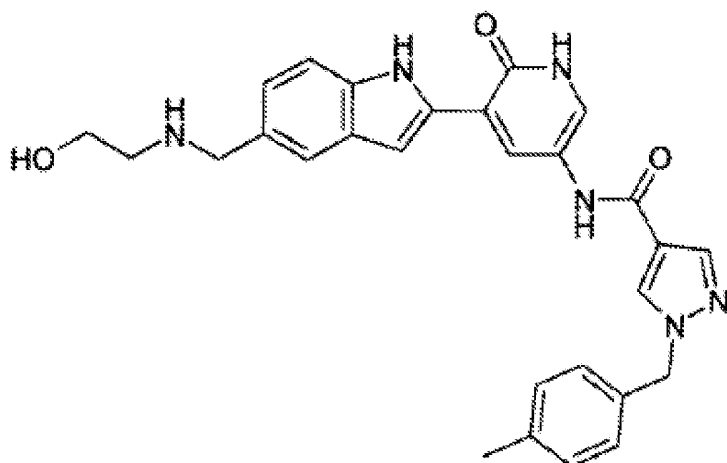
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por HPLC preparativo a pH9 e foi isolado como um sólido amarelo, 3 mg, 4%.

LC/MS: TR = 1,64 Min (270nm), m/z = 556 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,14 (s, 3H), 2,20-2,40 (m, 8H), 3,48 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,0-7,48 (m, 8H), 7,81 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,92 (br s, 1H).

Exemplo 54: (5-{5-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



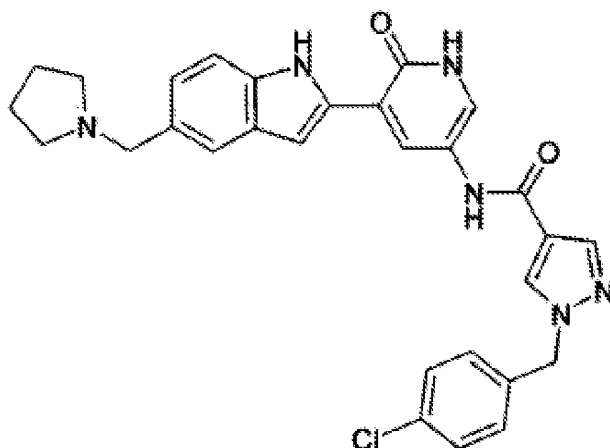
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 5 mg, 9%.

LC/MS: TR = 1,41 Min (270nm), m/z = 497 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,60 (q, 2H), 3,47 (q, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,45 (t, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,48 (s, 1H).

Exemplo 55: [6-oxo-5-(5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]amida do ácido 1-(4-Clorobenzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



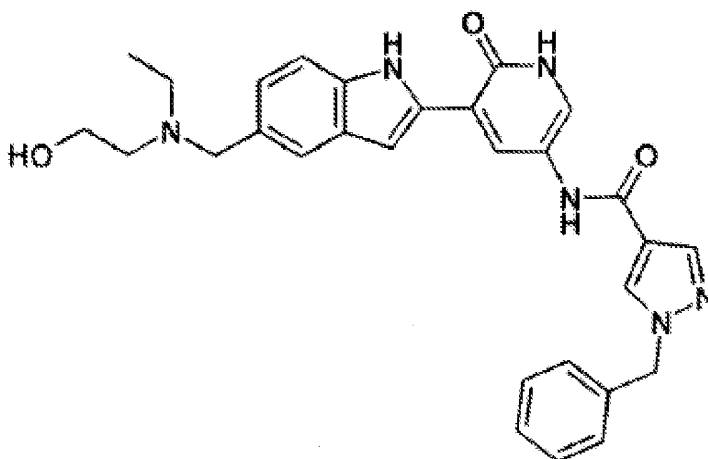
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 33 mg, 49%.

LC/MS: TR = 0,96Min (270nm), m/z = 527 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,62 (m, 4H), 2,40-2,48 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,96-7,46 (m, 8H), 7,80-7,84 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,90-12,00 (br s, 1H).

Exemplo 56: [5-(5-{[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



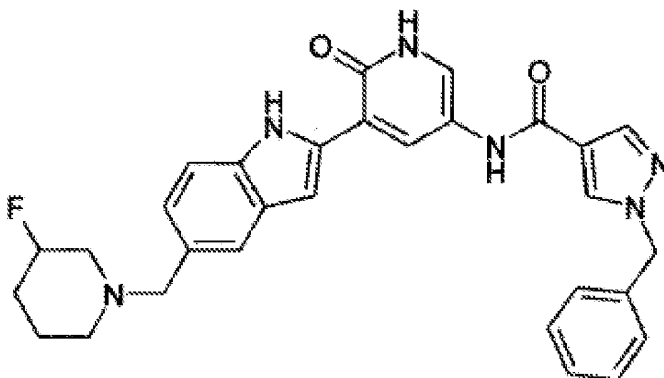
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 13 mg, 17%.

LC/MS: TR = 0,88Min (270nm), m/z = 511 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,97-1,01 (t, 3H), 3,41-3,47 (q, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,24-4,27 (t, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,99-7,44 (m, 9H), 7,81-7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16-8,17 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,90-11,98 (br s, 1H).

Exemplo 57: {5-[5-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico



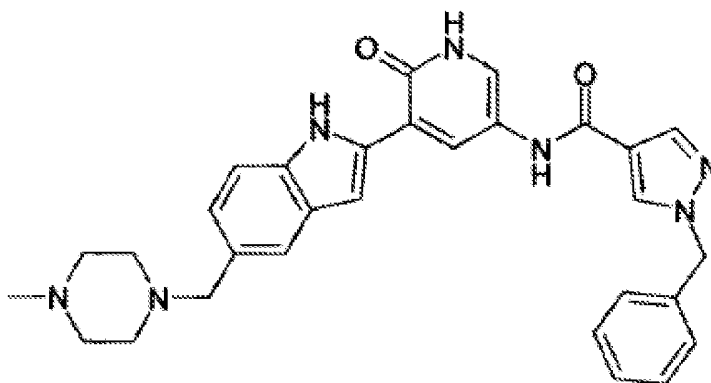
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 25 mg, 33%.

LC/MS: TR = 0,91 Min (270nm), m/z = 525 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,40-1,60 (m, 2H), 1,64-1,73 (m, 1H), 1,76-1,80 (m, 1H), 2,17- 2,25 (m, 1H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,40-2,47 (m, 1H), 2,64-2,76 (m, 1H), 3,49-3,59 (d, 2H), 4,51-4,69 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,01-7,46 (m, 9H), 7,81-7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16-8,17 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,85-11,95 (br s, 1H).

Exemplo 58: {5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico



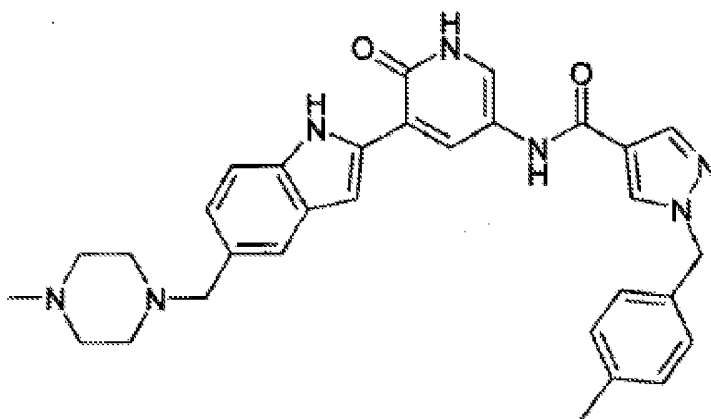
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 34 mg, 47%.

LC/MS: TR = 1,55 Min (270nm), m/z = 522 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,14 (s, 3H), 2,24-2,41 (m, 8H), 3,48 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,00-7,44 (m, 9H), 7,81-7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16-8,18 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 11,94-11,96 (br s, 1H).

Exemplo 59: {5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-ilo}amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico



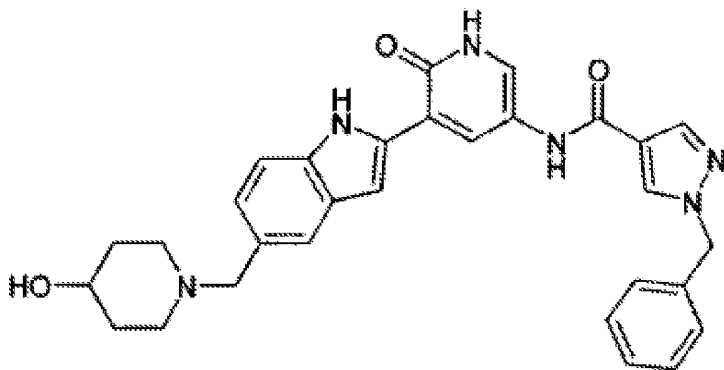
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 63 mg, 62%.

LC/MS: TR = 1,39 Min (270nm), m/z = 536 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,14 (s, 3H), 2,26-2,44 (m, 11H), 3,48 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

Exemplo 60: {5-[5-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-ilo}amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



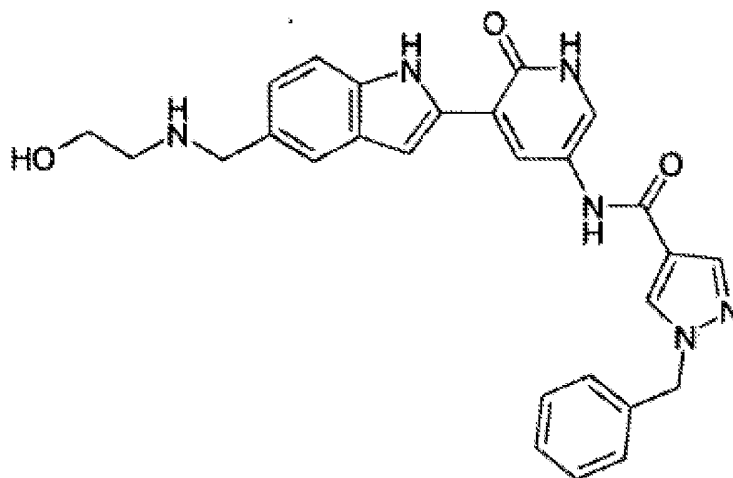
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 18 mg, 35%.

LC/MS: TR = 1,59 Min (270nm), m/z = 523 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,30-1,43 (m, 2H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,97-2,03 (t, 2H), 2,63-2,72 (m, 2H), 3,40-3,44 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 4,49-4,50 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,99- 7,43 (m, 9H), 7,82-7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16-8,17 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 11,90 (br s, 1H).

Exemplo 61: (5-(5-[(2-hidroxi-etilamino)-metil-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.

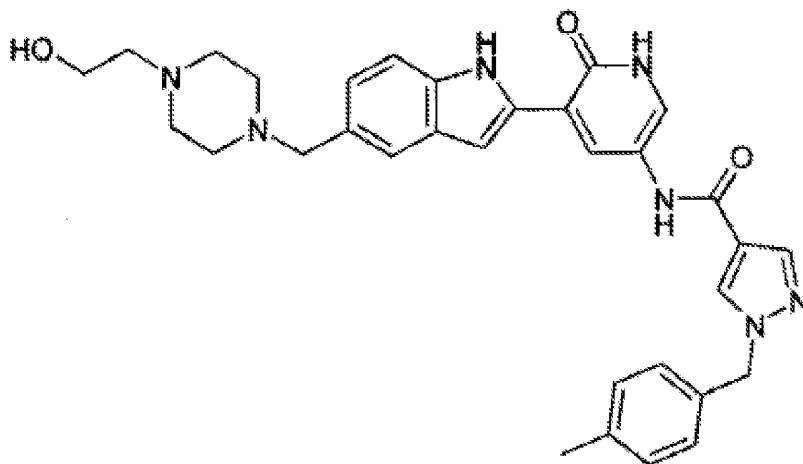


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 8 mg, 15%.

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,57-2,61 (t, 2H), 3,45-3,49 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,39-4,46 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,99-7,45 (m, 9H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17-8,18 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

Exemplo 62: (5-{5-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-ilmetil]-
1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do
ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico

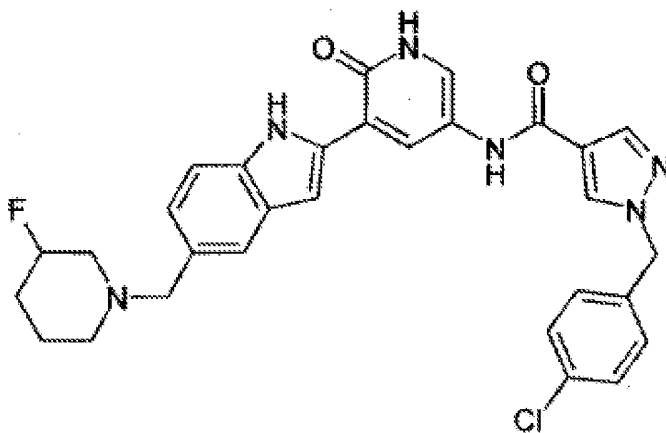


O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 26 mg, 23%.

LC/MS: TR = 1,38 Min (270nm), m/z = 566 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,32-2,45 (m, 10H), 3,44-3,48 (m, 4H), 4,32 (t, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 63: {5-[5-(3-fluoro-piperidin-1-ilometil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-Cloro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico



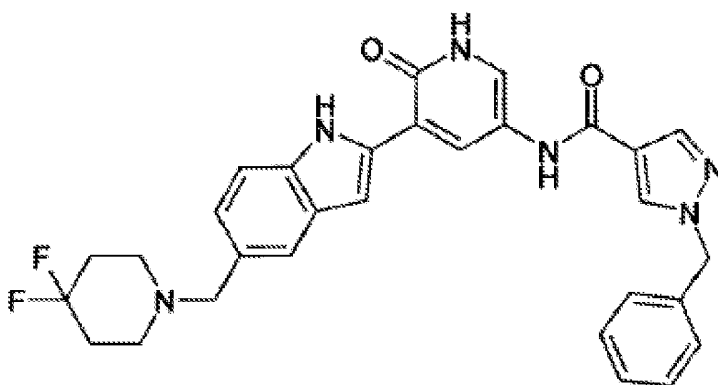
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por HPLC preparativo a pH9 e isolado como um sólido amarelo, 4 mg, 6%.

LC/MS: TR = 0,95 Min (270nm), m/z = 559 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,39-1,55 (m, 2H), 1,64-1,73 (m, 1H), 1,76-1,89 (m, 1H), 2,19- 2,25 (m, 1H), 2,28-2,35 (m, 1H), 2,41-2,46 (m, 1H), 2,64-2,76 (m, 1H), 3,54-3,55 (d, 2H), 4,50-4,70 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,00-7,48 (m, 8H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17-8,18 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,52 (s. 1H), 11,93-12,02 (br s, 1H).

Exemplo 64: {5-[5-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

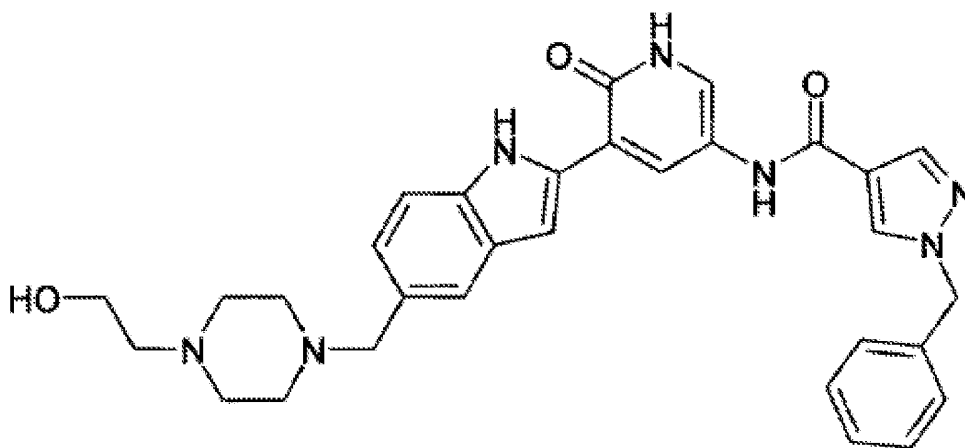
O composto em epígrafe foi purificado por

trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 17 mg, 48%.

LC/MS: TR = 0,94 Min (270nm), m/z = 422 [outro].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,90-1,99 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,01-7,46 (m, 9H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,19-8,20 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).

Exemplo 65: (5-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

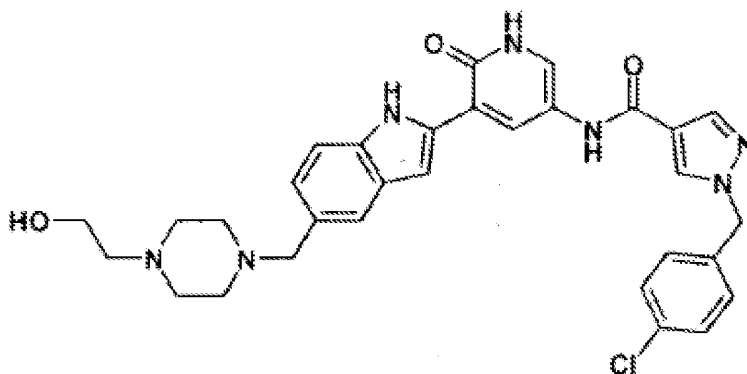
O composto em epígrafe foi purificado por HPLC

preparativo a pH 4 e isolado como um sólido amarelo, 4 mg, 5%.

LC/MS: TR = 0,85 Min (270nm), m/z = 552 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_4 MeOD): δ 2,74-3,13 (m, 10H), 3,70-3,73 (t, 2H), 3,97 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,05-7,58 (m, 9H), 7,90-7,91 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,24-8,25 (d, 1H), 8,50 (s, 1H).

Exemplo 66: (5-{5[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico



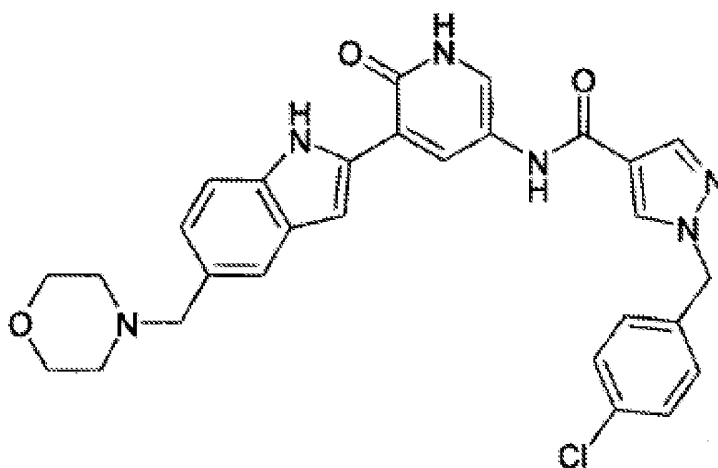
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por HPLC preparativo a pH9 seguido por trituração com acetonitrilo e isolado como um sólido amarelo, 0,5 mg, 1%.

LC/MS: TR = 0,89 Min (270nm), m/z = 586 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_4 MeOD): δ 2,48-2,71 (m, 8H), 3,62-3,68 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 7,02-7,51 (m, 8H), 7,93-7,94 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,21-8,22 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,54 (s, 1H).

Exemplo 67: [5-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-pvridin-3-il]-amida do ácido 1-(4-cloro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico



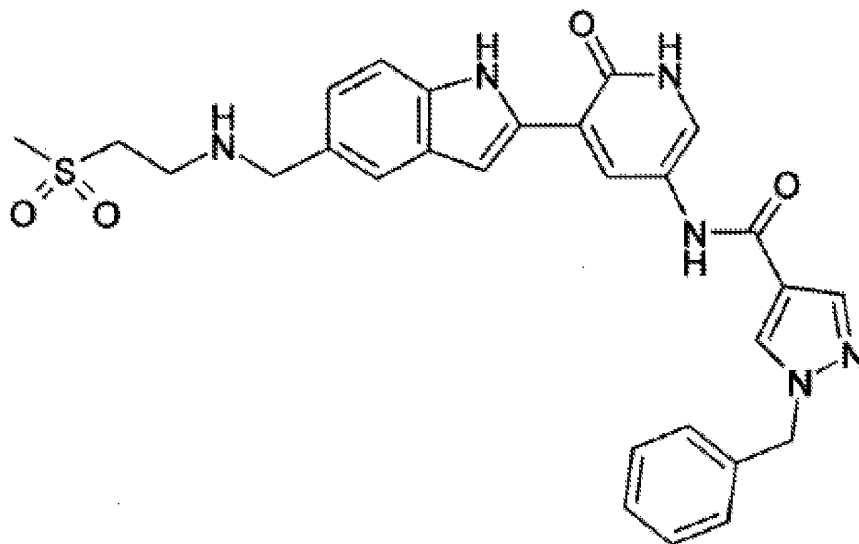
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por HPLC preparativo a pH9 e isolado como um sólido amarelo, 6 mg, 10%.

LC/MS: TR = 0,92 Min (270nm), m/z = 456 [Fragmento]. Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,32-2,38 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,55-3,57 (m, 4H), 5,41 (s, 2H), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 4H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,17-8,18 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,96-12,04 (br s, 1H).

Exemplo 68: (5-{5-[(2-metanosulfonil-etilamino)-metil-1H-indol-2-il]}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico



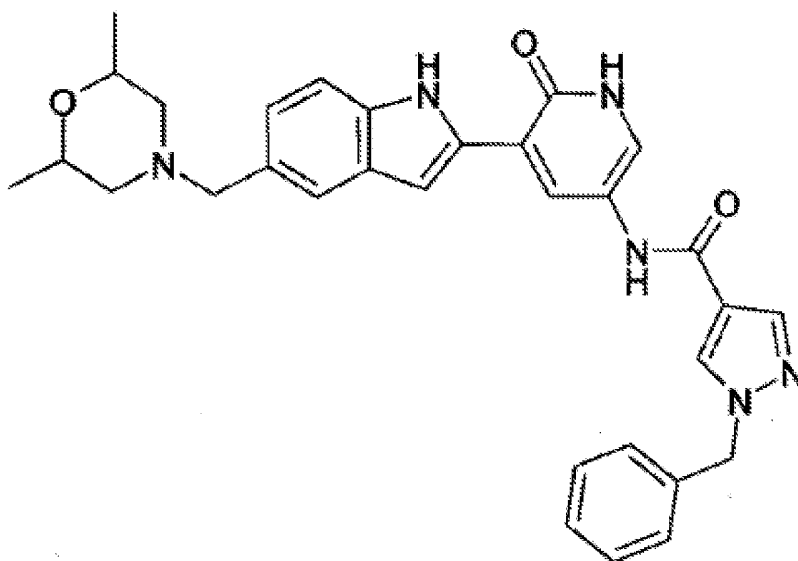
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por HPLC preparativo a pH9 e isolado como um sólido amarelo, 3 mg, 4%.

LC/MS: TR = 0,86 Min (270nm), m/z = 422 [Fragmento]. Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 3,13 (s, 3H), 3,52-3,62 (m, 4H), 4,22-4,28 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,12-7,40 (m, 7H), 7,58-7,60 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,26-8,27 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 12,04-12,11 (br s, 1H).

Exemplo 69: {5-[5-(2,6-dimetilil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico



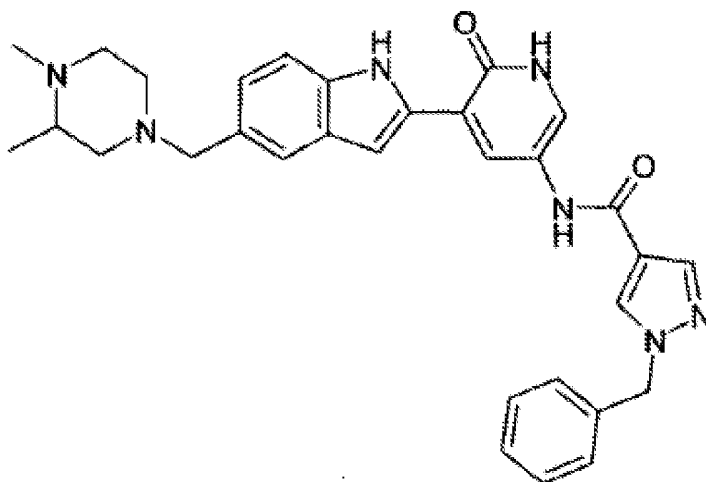
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 2 mg, 10%.

LC/MS: TR = 0,92 Min (254nm), m/z = 537 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_4 MeOD): δ 1,10 (d, 6H), 1,76, (t, 2H), 2,79 (d, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,62-3,72 (m, 2H), 5,4 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,28-7,42 (m, 6H), 7,49 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,25 (s, 1H)

Exemplo 70: {5-[5-(3,4-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



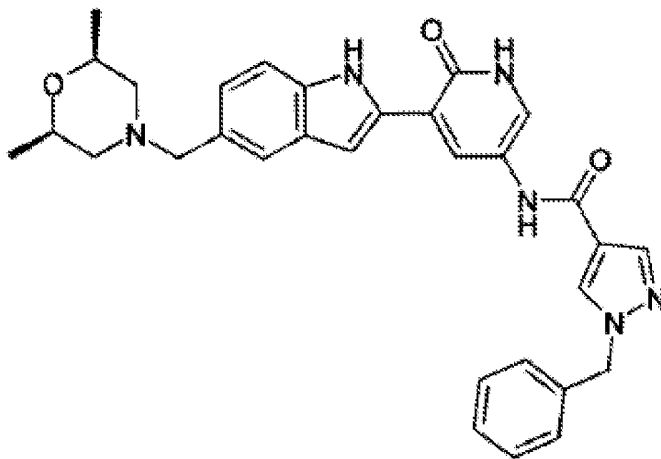
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 17 mg, 23%.

LC/MS: TR = 0,87 Min (254nm), m/z = 536 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_4 MeOD): δ 1,03 (d, 3H), 1,91 (t, 1H), 2,15-2,26 (br m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 3H), 3,55-3,63 (m, 2H), 5,4 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 8,04-8,1 (dd, 1H), 7,28-7,41 (m, 6H), 7,48 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

Exemplo 71: {5-[5-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



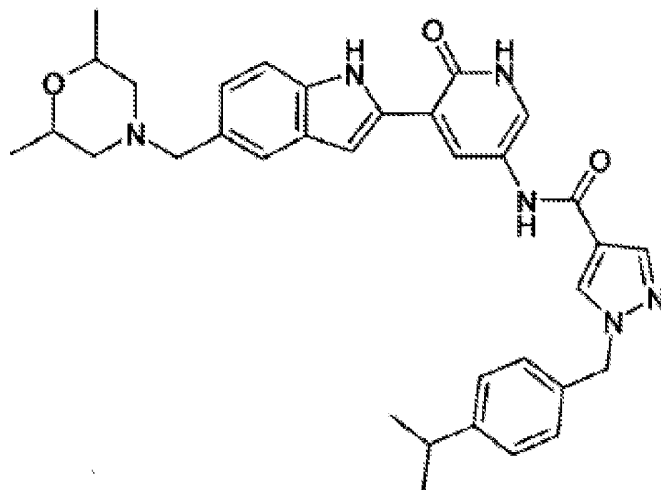
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 84 mg, 62%.

LC/MS: TR = 1,56 Min (270nm), m/z = 537 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,00 (d, 6H), 1,62 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,28-7,46 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 72: {5-[5-(2,6-dimetilmorfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-isopropilbenzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



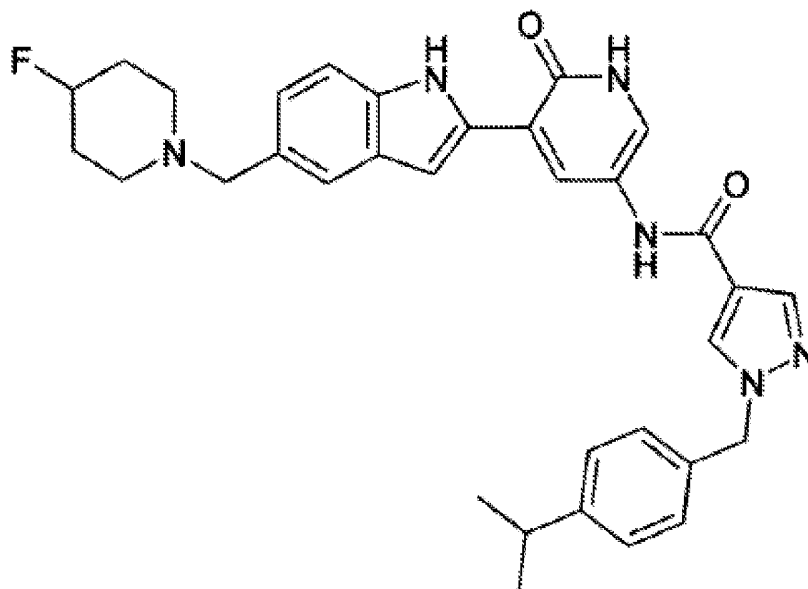
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por cromatografia *flash* sobre sílica eluindo com diclorometano/metanol (19:1) para dar uma goma castanho pálida, seguida por trituração com éter dietílico, e isolado como um amarelo pó, 30 mg, 23%.

LC/MS: RT=1,76Min (270nm), m/z = 579 [M+H]. Tempo total da corrida 3,75min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,10 (br s, 6H), 1,25 (d, 6H), 1,70 (br s, 2H), 2,80 (br m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,60 (br m, 3H), 5,40 (s, 2H), 7,10 (br s, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,50 (br s, 2H), 7,90 (br s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (br s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 73: {5-[5-(4-fluoropiperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-isopropilbenzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por cromatografia *flash* sobre sílica eluindo com diclorometano/metanol (19:1) para dar uma goma castanho pálido seguida por trituração com éter dietílico, e isolado como um amarelo pó, 35 mg, 23%.

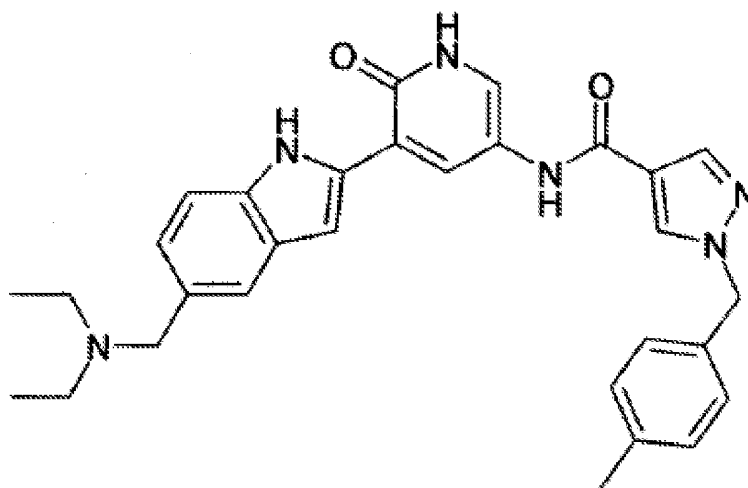
LC/MS: RT=1,65 Min (270nm), m/z = 567 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,25 (d, 6H), 1,75 (br m, 2H), 1,90 (br m, 2H), 2,35 (br m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,80 (br s, 1H), 5,40 (s, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,54 (br s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

CN1CC[C@H](C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4)CC1

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,0 (d, 6H), 1,62 (dd, 2H), 2,3 (s, 3H), 2,68 (dd, 2H) 3,46 (s, 2H), 3,5-3,6 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,0-7,05 (m, 2H), 7,2 (s, 4H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,79 (br s, 1H), 11,55 (br s, 1H), 11,95 (br s, 1H)

Exemplo 75: [5-(5-dietilaminometil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

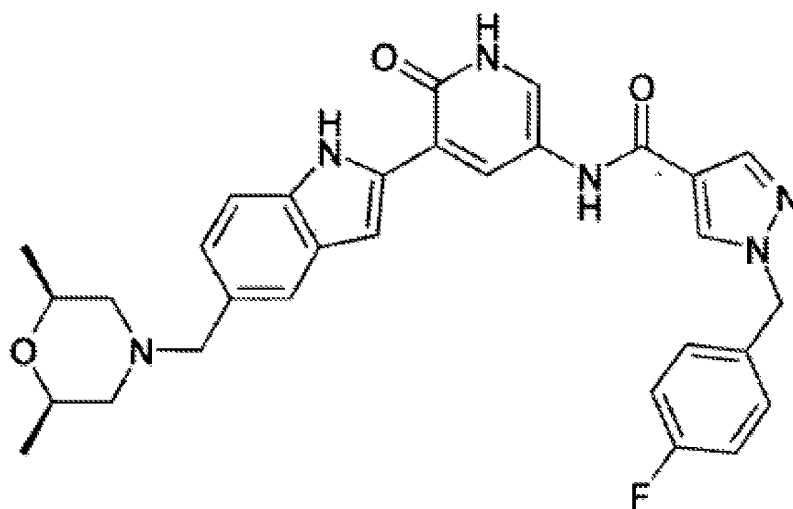
O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 36 mg, 48%.

LC/MS: TR = 0,95 Min (270nm), m/z = 509 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,98 (q, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,46 (q, 4H), 3,55 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,81 (d, 1H),

8,01 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 11,5 (br s, 1H), 11,95 (br s, 1H)

Exemplo 76: {5-[5-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-(4-Fluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

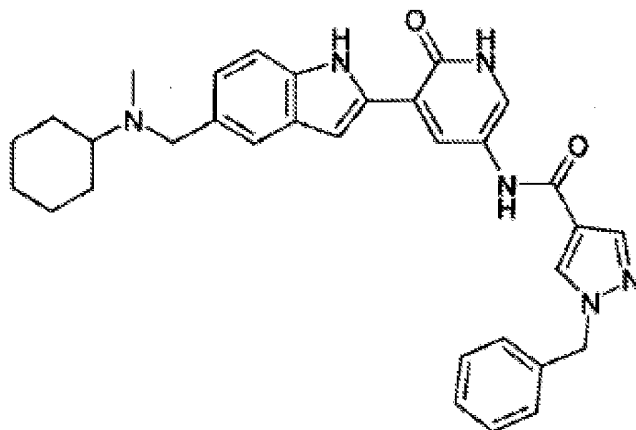
O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 2 mg, 6%.

LC/MS: TR = 1,57 Min (270nm), m/z = 555 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,00 (d, 6H), 1,60 (t, 2H),

2,7 (d, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,89 (br, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,20 (t, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (br, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).

Exemplo 77: (5-{5-[(ciclo-hexil-metil-amino)-metil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida de ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

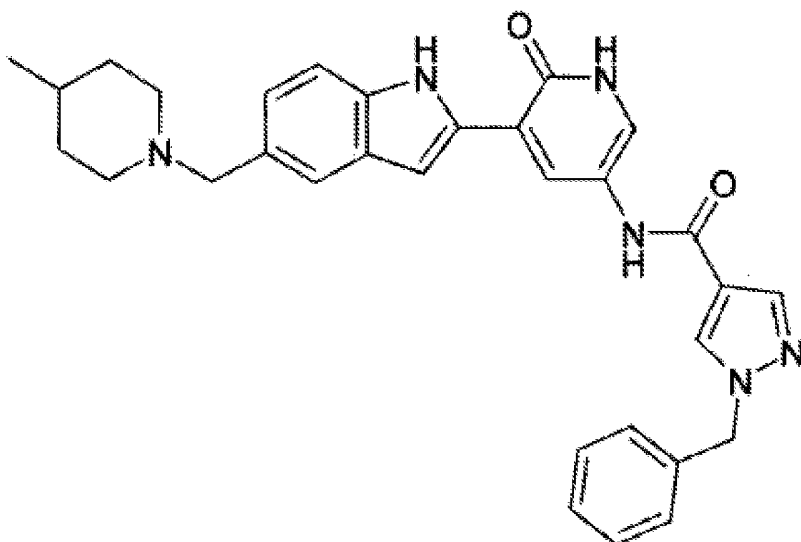
O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 26 mg, 44%.

LC/MS: TR = 1,65 Min (270nm), m/z = 535 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,05-1,33 (m, 5H), 1,57 (m,

1H), 1,73-1,81 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,28-7,43 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 78: {5-[5-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



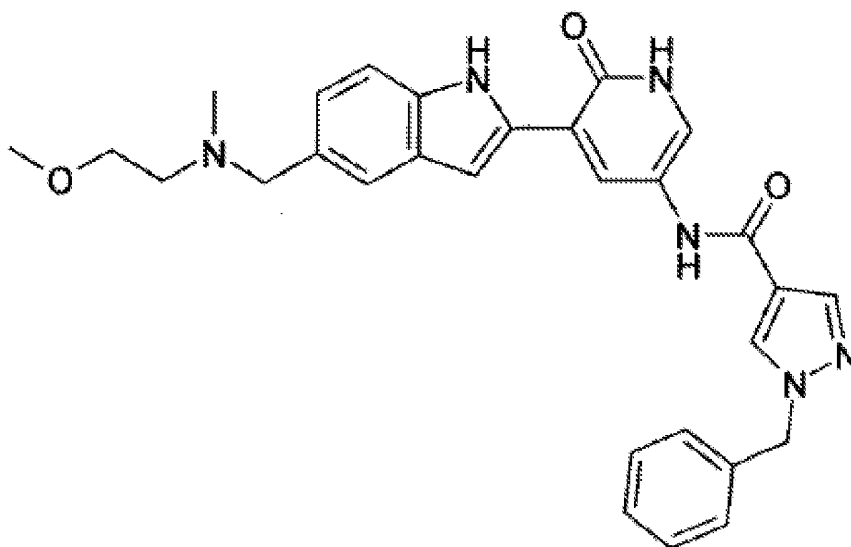
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 34 mg, 62%.

LC/MS: TR = 1,61 Min (270nm), m/z = 521 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,87 (d, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,29 (m, 1H), 1,53 (d, 2H), 1,87 (t, 2H), 2,78 (d, 2H), 3,46 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,00-7,02 (m, 2H), 7,28-7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 79: [5-(5-{[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil}-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



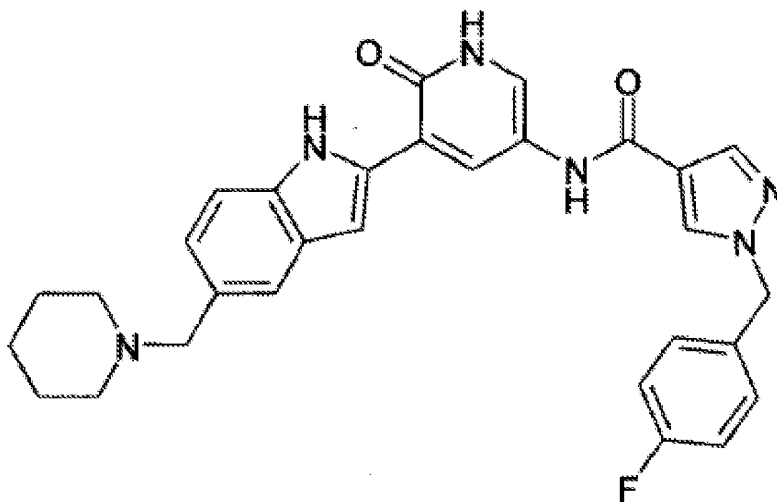
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 20 mg, 31%.

LC/MS: TR = 1,52 Min (270nm), m/z = 511 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,15 (s, 3H), 2,50 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,44 (t, 2H), 3,52 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,28-7,45 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 80: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(4-fluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

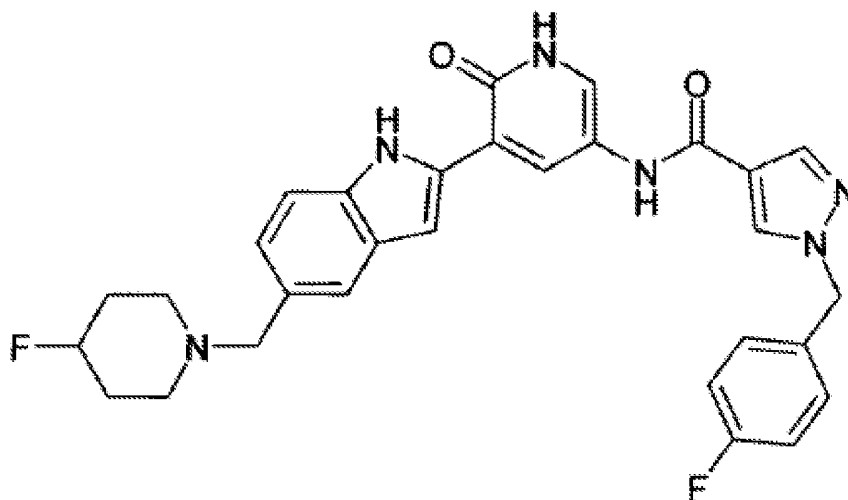
O composto em epígrafe foi purificado por

trituração com acetonitrilo em seguida por HPLC preparativo a pH 4 e isolado como um sólido amarelo, 3 mg, 5%.

LC/MS: TR = 0,93 Min (270nm), m/z = 525 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,4 (m, 2H), 1,50 (m, 5H), 2,40 (m, 3H), 3,45 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,02 (br, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,52 (s, 1H)

Exemplo 81: {5-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-(4-fluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



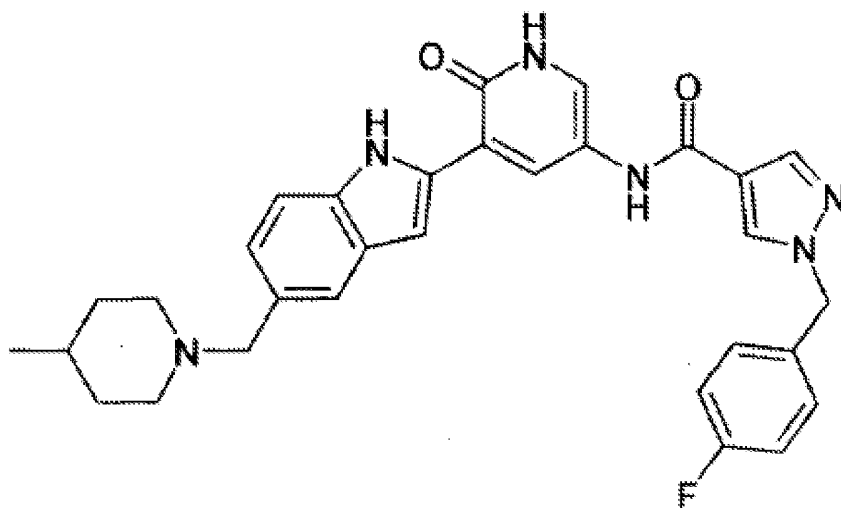
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 20 mg, 37%.

LC/MS: TR = 1,58 Min (270nm), m/z = 543 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,70 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,65 (br d, 1H), 5,40 (s, 2H), 6,95 (br s, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,75 (s, 1H),

Exemplo 82: {5-[5-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-Fluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



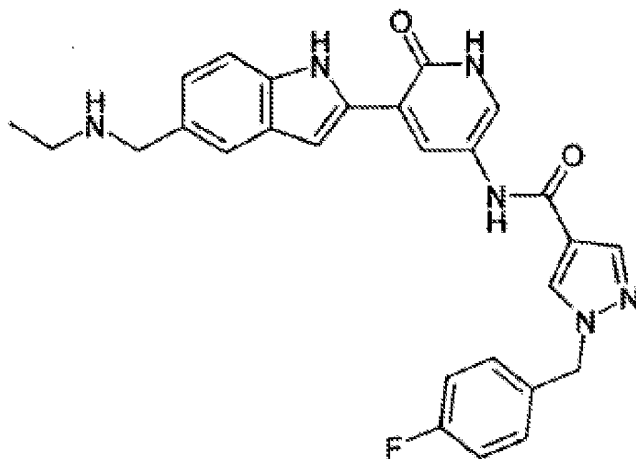
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 49 mg, 48%.

LC/MS: TR = 1,63 Min (270nm), m/z = 539 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,90 (d, 3H), 1,10 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,58 (d, 2H), 1,85 (t, 2H), 2,80 (d, 2H), 3,40 (s, 2H), 5,4 (s, 2H), 6,90 (br, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,84 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,75 (s, 1H),

Exemplo 83: [5-(5-etilaminometil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(4-Fluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



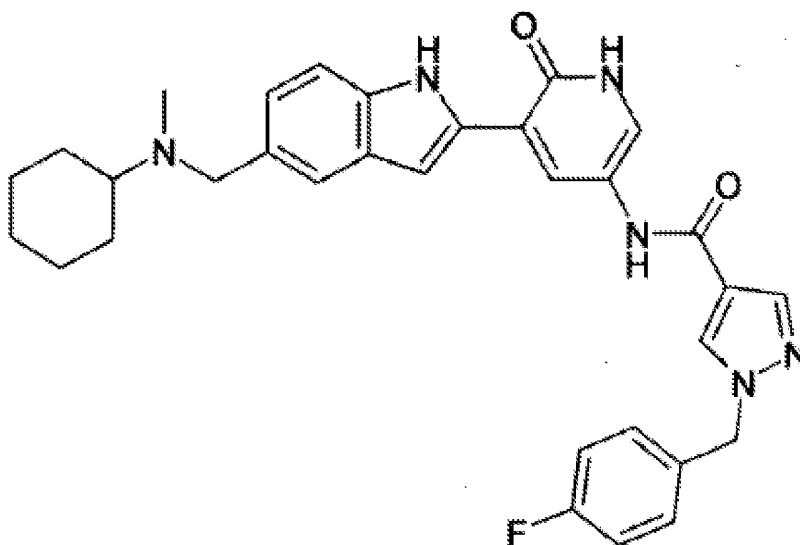
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo em seguida por HPLC preparativo a pH 4, para fornecer o composto em epígrafe como um sólido amarelo, 16 mg, 18%.

LC/MS: TR = 0,92 Min (270nm), m/z = 440 [Fragmento]. Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,05 (t, 3H), 2,65 (q, 2H), 3,88 (s, 2H), 5,4 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,44 (s, 1H) 9,85 (s, 1H), 11,6 (s, 1H).

Exemplo 84: (5-{5-(ciclo-hexil-metil-amino)-metil}-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il)-amida do ácido 1-(4-Fluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via

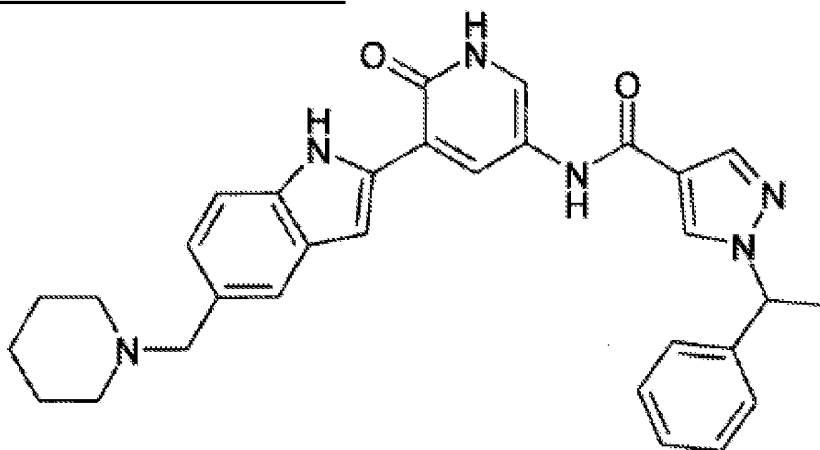
representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo seguido por HPLC preparativo a pH9, para fornecer o composto em epígrafe como um sólido amarelo, 12 mg, 15%.

LC/MS: TR = 1,68 Min (270nm), m/z = 553 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,0-1,2 (m, 4H), 1,2-1,4 (m, 2H), 1,6 (d, 1H), 1,66-1,84 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 3,62, (s, 2H), 5,4 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,04-7,08 (dd, 1H), 7,24 (t, 2H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 11,5 (s, 1H).

Exemplo 85: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



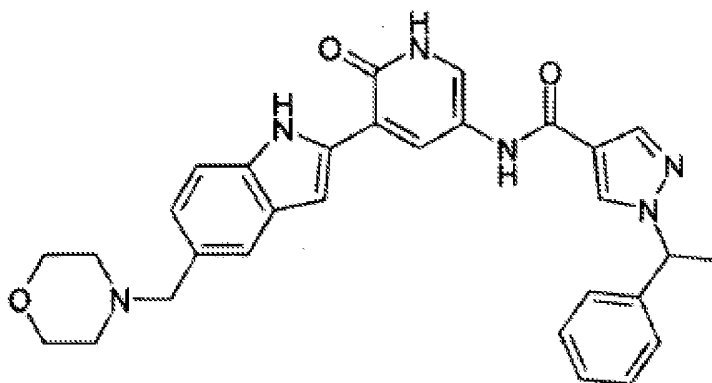
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 37 mg, 54%.

LC/MS: TR = 0,95 Min (270nm), m/z = 521 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,32-1,42 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 4H), 1,83-1,84 (d, 3H), 2,25- 2,36 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 5,67-5,72 (q, 1H), 7,01-7,44 (m, 9H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16-8,17 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,92-12,03 (br s, 1H).

Exemplo 86: [5-(5-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(1-fenil-etil-1H-pirazole-4-carboxílico).



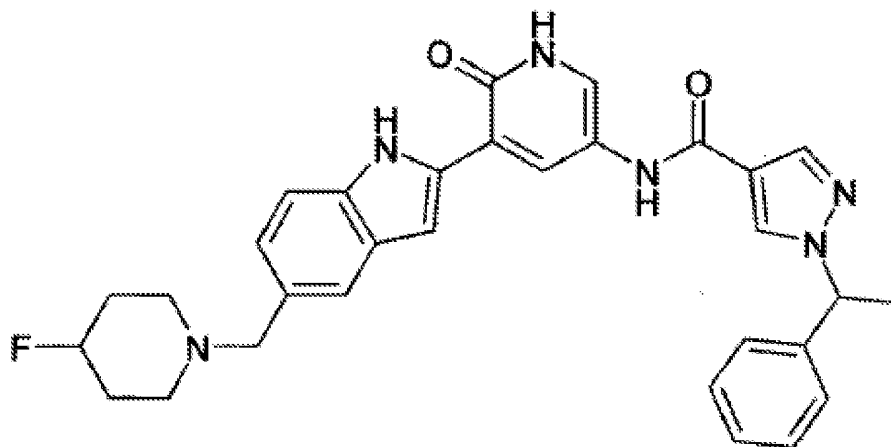
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 15 mg, 23%.

LC/MS: TR = 0,89 Min (270nm), m/z = 523 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,83-1,85 (d, 3H), 2,35 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,55-3,57 (m, 4H), 5,67-5,74 (q, 1H), 6,99-7,46 (m, 9H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16-8,17 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,90-12,05 (br s, 1H).

Exemplo 87: {5-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-(1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



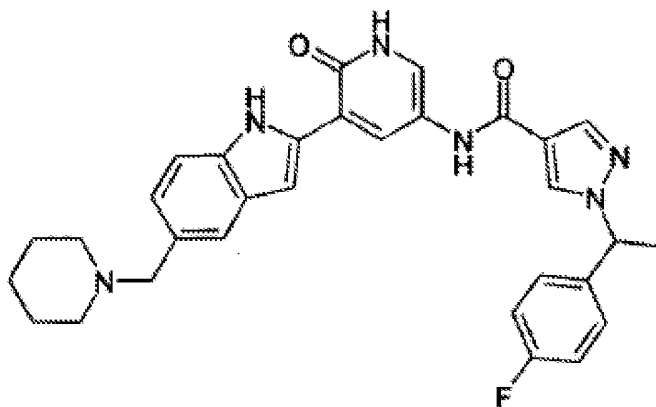
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 16 mg, 46%.

LC/MS: TR = 0,93 Min (270nm), m/z = 539 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,66-1,76 (m, 2H), 1,83-1,85 (m, 5H), 2,23-2,32 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,60-4,70 (d, 1H), 5,67-5,72 (q, 1H), 7,0-7,05 (m, 2H), 7,26-7,45 (m, 7H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16-8,17 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,95-12,00 (br s, 1H).

Exemplo 88: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1-H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-[1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-1H-pirazole-4-carboxílico.



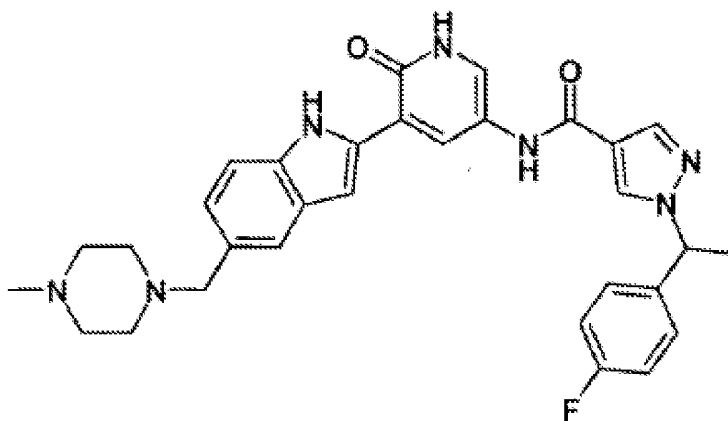
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 3 mg, 9%.

LC/MS: TR = 0,95 Min (254nm), m/z = 539 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,36-1,40 (br s, 2H), 1,43-1,50 (br m, 4H), 1,82 (d, 3H), 2,26- 2,32 (br m, 4H), 3,44 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,32-7,44 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 12,00 (br s, 1H)

Exemplo 89: {5-[5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-[1-(4-Fluoro-fenil)-etil]-1H-pirazole-4-carboxílico.



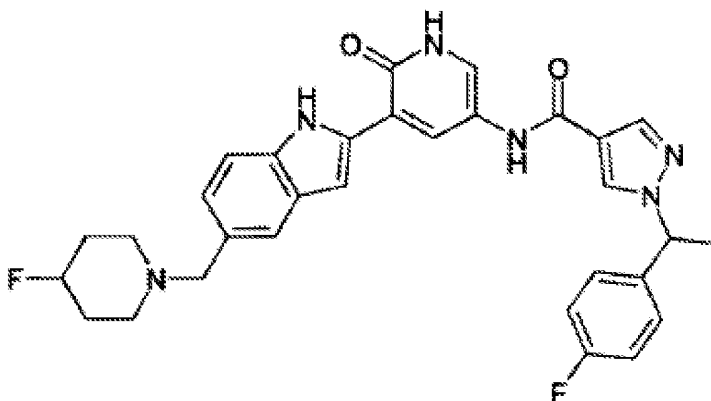
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 9 mg, 30%.

LC/MS: TR = 0,89 Min (254nm), m/z = 554 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,80 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,2-2,4 (br m, 8H), 3,42 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,4-7,48 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 90: {5-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-[1-(Fluoro-fenil)-etil]-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via

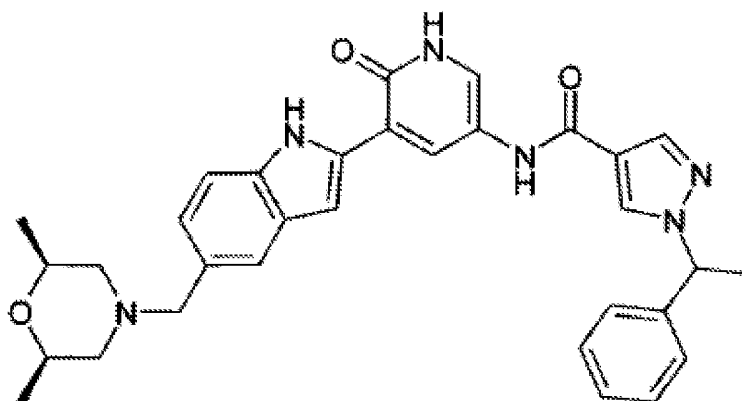
representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 2 mg, 14%.

LC/MS: TR = 0,95 Min (254nm), m/z = 557 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,60-1,73 (m, 2H), 1,73-1,90 (m, 2H), 1,81 (d, 3H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,43-2,55 (m, 2H mascarado pelo pico do DMSO), 3,50 (s, 2H), 4,56-4,76 (m, 1H), 5,70 (q, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,4-7,46 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

Exemplo 91: {5-[5-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



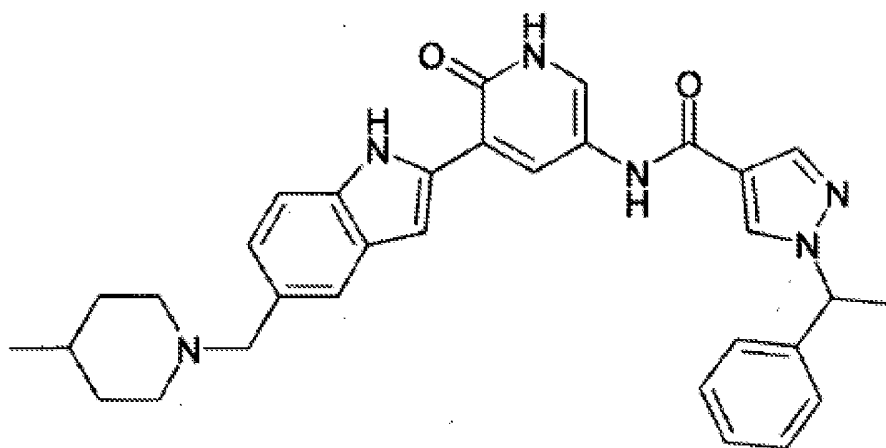
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 34 mg, 31%.

LC/MS: TR = 1,61 Min (270nm), m/z = 550 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,0 (d, 6H), 1,62 (t, 2H), 1,82 (d, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 5,7 (q, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,20-7,42 (m, 7H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,78 (s, 1H)

Exemplo 92: {5-[5-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-(1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico.

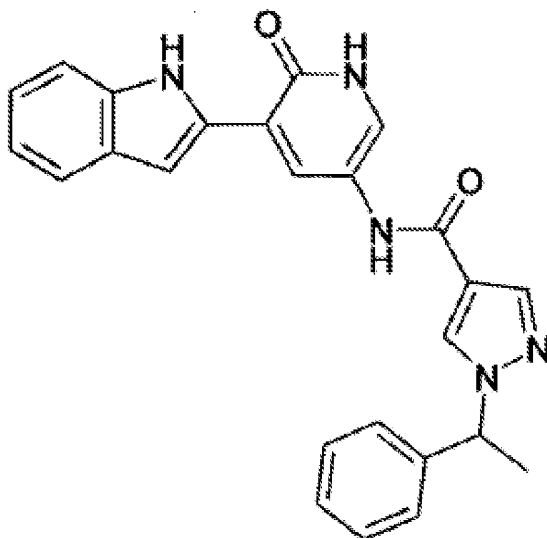


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 57 mg, 49%.

LC/MS: TR = 1,66 Min (270nm), m/z = 535 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,87 (d, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,28- 7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 93: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il]amida do ácido 1-(1-Feniletíl)-1H-pirazole-4-carboxílico.



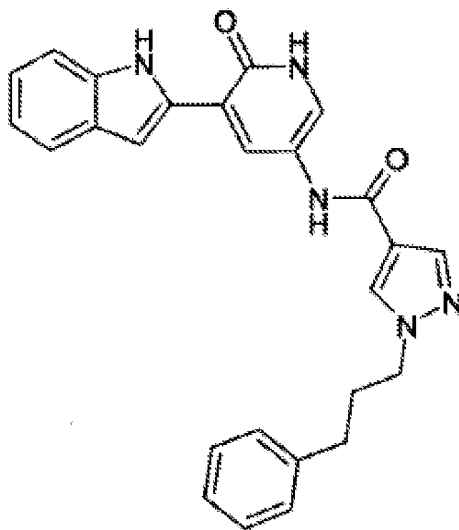
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 6, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 20, excepto que o carboxílico ácido relevante, ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico, foi convertido em cloreto de 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazole-4-carbonilo e em seguida acoplado com a amina utilizando o mesmo procedimento experimental descrito pelo exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ com acetato de etilo e isolado como um sólido amarelo, 57 mg, 49%.

LC/MS: RT=2,03 Min (270nm), m/z = 424 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,85 (d, 3H), 5,70 (q, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,54 (br s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 94: [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(3-Fenil-propil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 6, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 20, excepto que o carboxílico ácido relevante, ácido 1-(3-Fenil-propil)-1H-pirazole-4-carboxílico, foi convertido no cloreto de 1-(3-Fenil-propil)-1H-pirazole-4-carbonilo, e em seguida acoplado a amina utilizando o procedimento experimental descrito no exemplo 51.

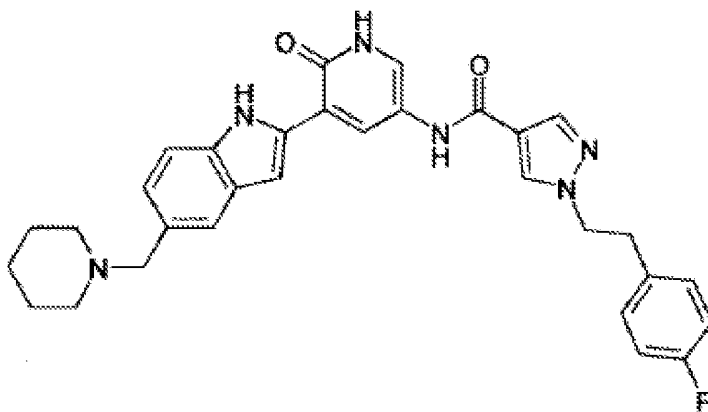
O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 30 mg, 48%.

LC/MS: TR = 2,22 Min (270nm), m/z = 436 [M-H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos/neg).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,12 (t, 2H), 2,55 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,07 (m, 2H) 7,22 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,52 (t, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,20 (s,

1H), 8,35 (s, 1H), 9,77 (br s, 1H), 11,57 (br s, 1H), 12,0 (br s, 1H)

Exemplo 95: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-[2-(4-Fluorofenil)-etil]-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

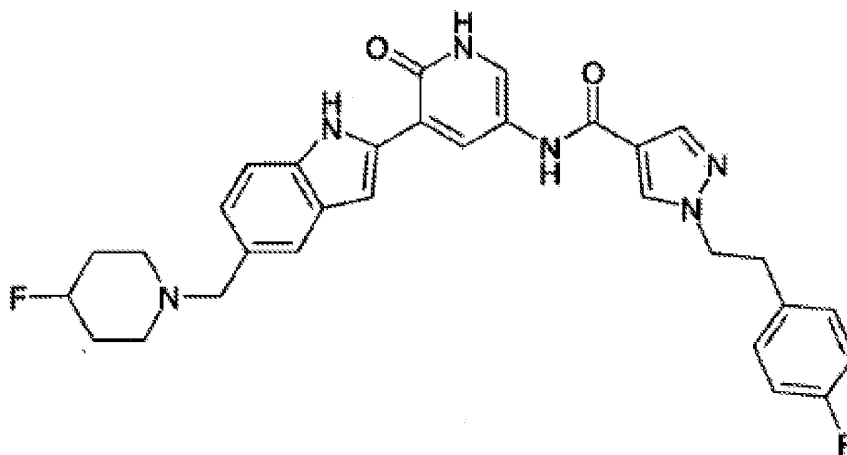
O composto em epígrafe foi purificado por trituração com éter dietílico, e isolado como um sólido amarelo, 30 mg, 42%.

LC/MS: TR = 0,94 Min (270nm), m/z = 539 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,34-1,42 (m, 2H), 1,46-1,52 (m, 4H), 2,30-2,37 (m, 4H), 3,11- 3,16 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,38-4,42 (t, 2H), 6,97-7,21 (m, 6H), 7,40-7,43 (m,

2H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17-8,18 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 11,95-12,00 (br s, 1H).

Exemplo 96: {5-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-1H-pirazole-4-carboxílico.



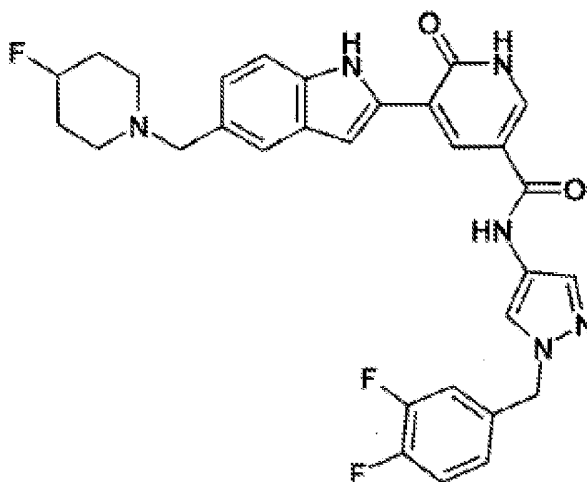
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com éter dietílico, e isolado como um sólido amarelo, 36 mg, 51%.

LC/MS: TR = 0,94 Min (270nm), m/z = 557 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,69-1,92 (m, 4H), 2,24-2,33 (m, 2H), 3,11-3,18 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 4,38-4,42 (t, 2H), 4,59-4,75 (m, 1H), 7,00-7,21 (m, 6H), 7,41-7,44 (m,

2H), 7,83-7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,19-8,20 (m, 2H), 9,78 (s, 1H), 11,62-11,69 (br s, 1H).

Exemplo 97: [1-(3,4-difluoro-benzil)-1H-pirazol-4-il]amida do ácido 5-[5-(4-Fluoro-piperidin-1-ilmetil]-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.



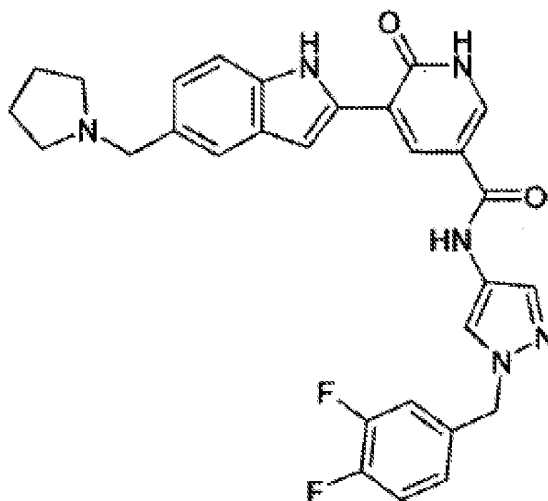
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 9, utilizando o intermediário (8b) e aplicando o mesmo o procedimento experimental como para o Exemplo 1. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo em seguida por HPLC preparativo a pH 4 e isolado como um sólido amarelo, 24 mg, 14%.

LC/MS: RT=0,95 Min (270nm), m/z = 561 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,75 (br m, 2H), 1,85 (br m, 2H), 2,30 (br m, 2H), 2,55 (br m, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,25

(d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,48 (br s, 1H).

Exemplo 98: [1-(3,4-difluoro-benzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 6-Oxo-5-(5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.



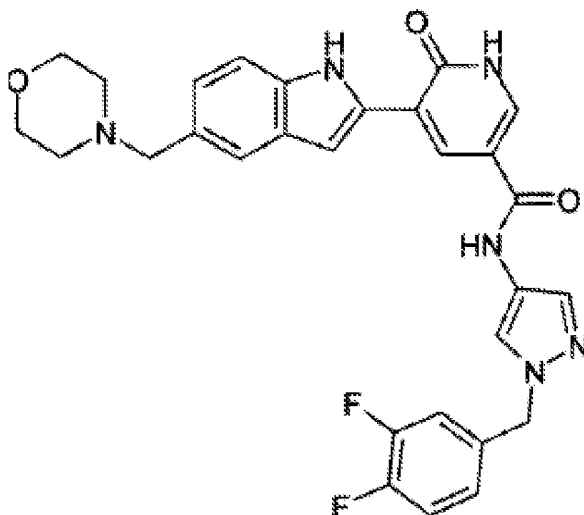
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 9, utilizando intermediário (8b) e o mesmo procedimento experimental como para o Exemplo 1. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo em seguida por HPLC preparativo a pH 4 e isolado como um sólido amarelo, 12 mg, 8%.

LC/MS: RT=0,95 Min (270nm), m/z = 529 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,75 (br s, 4H), 2,60 (s,

4H), 3,75 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,51 (br s, 1H).

Exemplo 99: [1-(3,4-difluoro-benzil-1H-pirazol-4-il]amida do ácido 5-(5-Morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

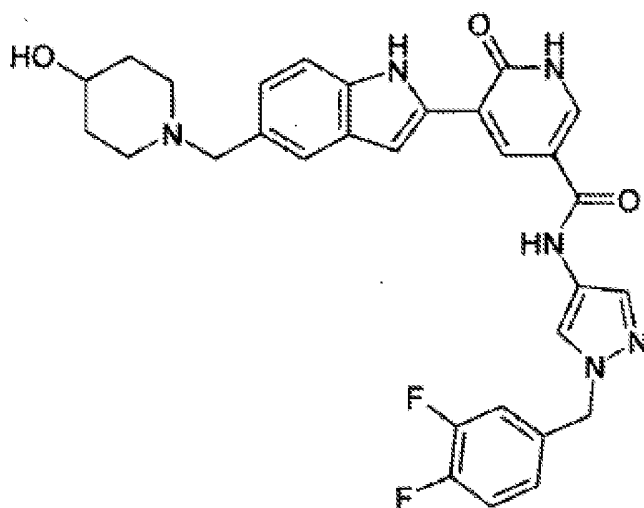


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 9, utilizando o intermediário (8b) e aplicando o mesmo procedimento experimental como para o Exemplo 1. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 65 mg, 27%.

LC/MS: RT=1,70 Min (270nm), m/z = 545 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,40 (br s, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,60 (t, 4H), 5,30 (s, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), 11,46 (br s, 1H), 12,44 (br s, 1H).

Exemplo 100: [1-(3,4-difluorobenzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-[5-(4-Hidroxipiperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidropiridino-3-carboxílico.

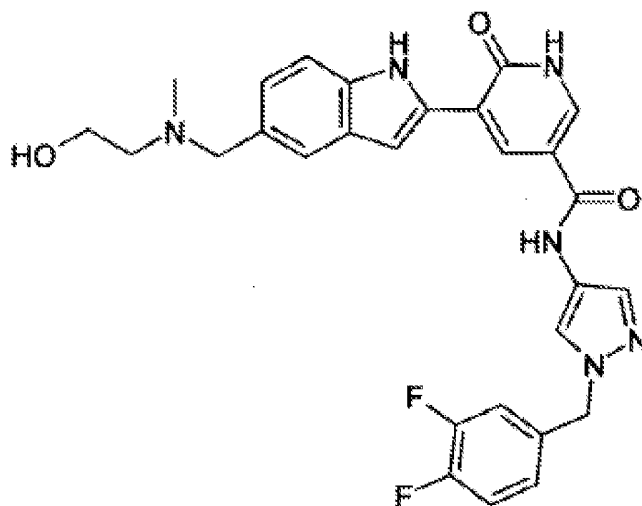


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 9, utilizando o intermediário (8b) e aplicando o mesmo procedimento experimental como para o Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativo a pH 4 e isolado como um sólido amarelo, 15mg (7%)

LC/MS: RT=0,91 Min (270nm); m/z = 559 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,45 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,35 (br s, 1H), 8,65 (d, 1H), 10,45 (s, 1H), 11,52 (br s, 1H).

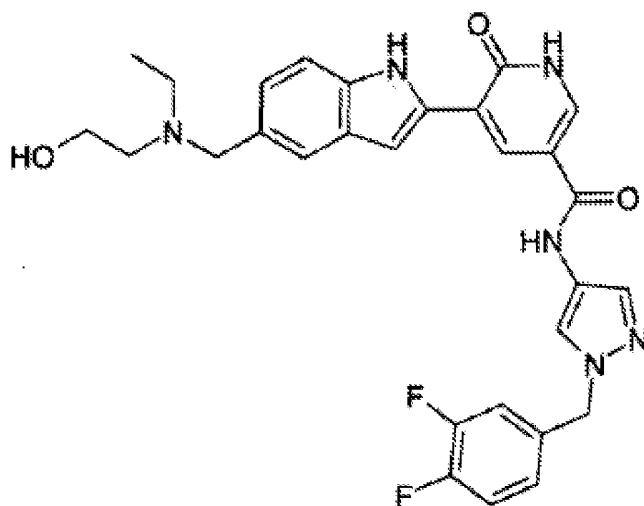
Exemplo 101: [1-(3,4-difluorobenzil)-1H-pirazol-4-il)-amida do ácido 5-(5-[(2-Hidroxietil)-metilaminol-metil)-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridino-3-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 9, utilizando o intermediário (8b) e aplicando o mesmo procedimento experimental como para o Exemplo I. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativo a pH 4 para dar o produto como um sólido amarelo, 21 mg, 11%.

LC/MS: RT=0,91 Min (270nm), m/z = 533 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9min (super curto pos).

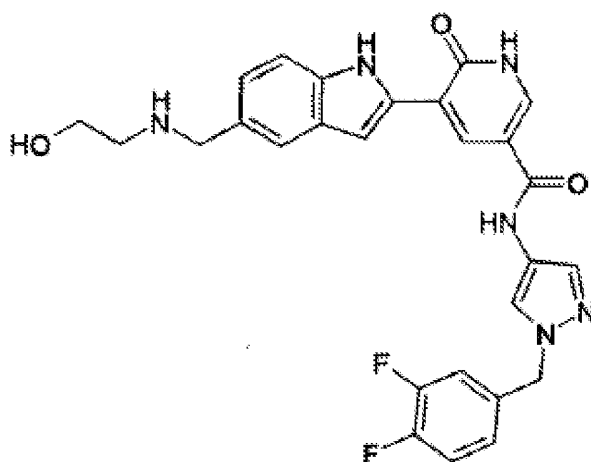
Exemplo 102: [1-(3,4-difluorobenzil)-1H-pirazol-4-il]-amida
do ácido 5-(5-{[etil-(2-hidroxietilo) amino]-metil}-1H-
indol-2il)-6-oxo-1,6-di-hidropiridino-3-carboxílico.



LC/MS: RT=0,93 Min (270nm), m/z = 547,2 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,05 (t, 3H), 2,55 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,69 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,10 (dd, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,35 (s, 1H), 11,50 (br s, 1H).

Exemplo 103: [1-(3,4-difluorobenzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-{5-[(2-Hidroxietilamino)-metil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidropiridino-3-carboxílico.

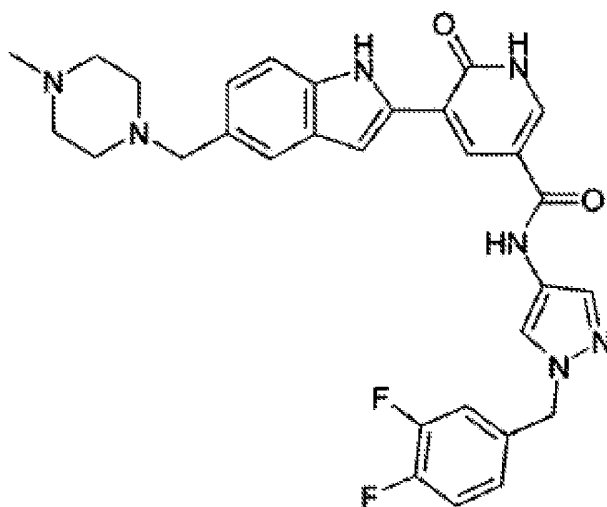


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 9, utilizando o intermediário (8b) e aplicando o mesmo procedimento experimental como para o Exemplo I. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativo a pH 4 para dar o produto como um sólido amarelo, 12 mg, 6%.

LC/MS: RT=0,91 Min (270nm), m/z = 458 [Fragmento]. Tempo total da corrida 1,9min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,75 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,93 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,58 (br s, 1H).

Exemplo 104: [1-(3,4-difluoro-benzil)-1H-pirazol-4-il]amida do ácido 5-[5-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.

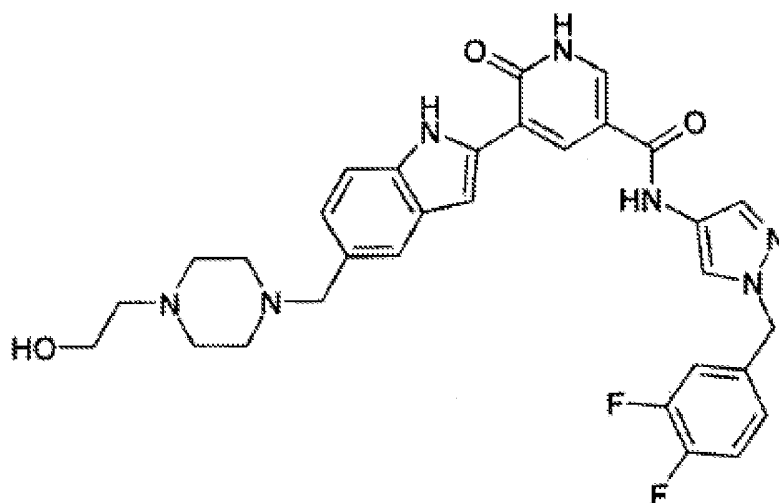


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 9, utilizando intermediário (8b) e aplicando o procedimento experimental para o Exemplo 1. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativo a pH 4 para dar o produto como um sólido amarelo, 10 mg, 5%.

LC/MS: RT=0,92 Min (270nm), m/z = 558 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,35 (s, 3H), 2,55 (br s, 6H), 3,95 (br s, 4H), 5,50 (s, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,50 (br s, 1H).

Exemplo 105: [1-(3,4-difluorobenzil)-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-{5-[4-(2-Hidroxietil)-piperazin-1-ilmetil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidropiridino-3-carboxílico.

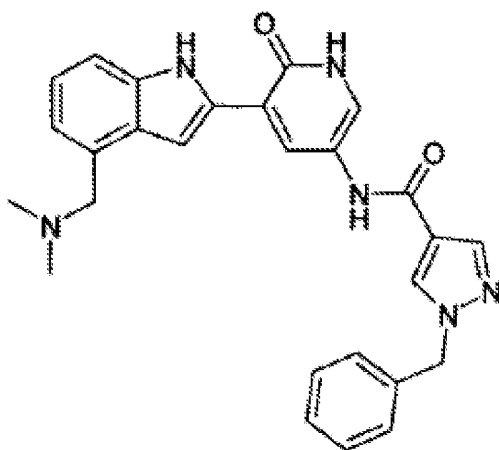


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 9, utilizando o intermediário (8b) e aplicando o procedimento experimental como para o Exemplo I. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativo a pH 4 para dar o produto como um sólido amarelo, 8 mg, 3%.

LC/MS: RT=0,91 Min (270nm), m/z = 588 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,40 (m, 10H), 3,45 (m, 4H), 5,35 (s, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,25 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,40 (s, 1H), 11,50 (br s, 1H).

Exemplo 106: [5-(4-dimetilaminometil-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]amida do ácido 1-Benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



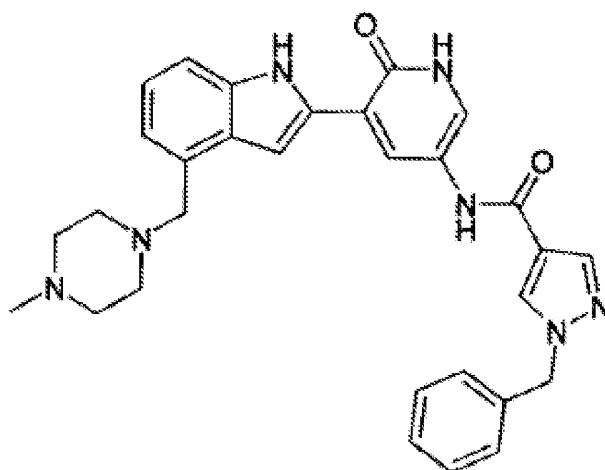
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51, excepto pela utilização de (1H-indol-4-il)-metanol.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 13 mg, 33%.

LC/MS TR = 0,88 Min (270nm), m/z = 467 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos/neg).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,19 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,89 (d, 1h), 7,01 (t, 1H), 7,14 (br d, 1H), 7,38 (m, 6H), 7,88 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 11,60 (s, 1H)

Exemplo 107: {5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



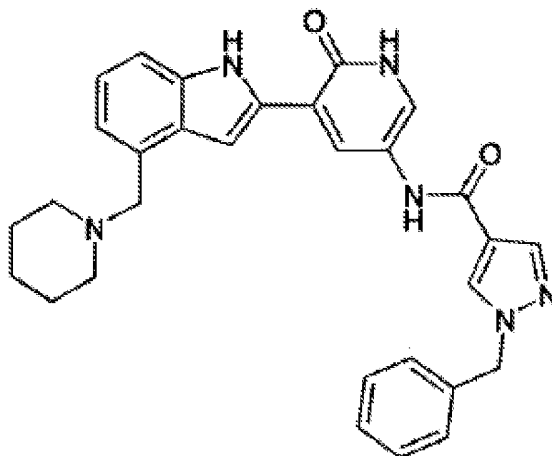
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51, excepto pela utilização de (1H-indol-4-il)-metanol.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 17 mg, 26%.

LC/MS TR = 0,89 Min (270nm), m/z = 522 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos/neg).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,13 (s, 3H), 2,33 (br s, 4H), 2,41 (br s, 4H), 3,33 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,14 (br s, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,85 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 12,00 (br s, 1H)

Exemplo 108: [6-oxo-5-(4-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51, excepto pela utilização de (1H-indol-4-il)-metanol. O passo final, desprotecção, foi alcançado utilizando as que alternativas se seguem ao procedimento usual.

Éster terc-butílico do ácido 2-[5-[(1-benzil-1H-pirazole-4-carbonil)-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-4-piperidin-1-ilmetil-indole-1-carboxílico (110 mg, 0,149 mmol) foi agitado em diclorometano (5 mL) a -78°C e em seguida foi adicionado gota a gota tribrometo de boro 1,0M solução em diclorometano (2 mL, 2 mmol). Após a adição foi removido o arrefecimento e a mistura reaccional foi agitada à TA durante 1 hora. A mistura reaccional foi arrefecida a -78°C e foi adicionado metanol (2 mL). O arrefecimento foi removido e a mistura reaccional foi agitada à TA, seguido por concentração em vácuo. O resíduo foi fraccionado entre acetato de etilo e água. Os orgânicos foram separados, foi lavado com sódio hidrogénio bicarbonato, seco (Na_2SO_4) e concentrado em vácuo para fornecer um sólido amarelo escuro. Este foi purificado por trituração com acetato de etilo para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo, 31 mg, 41%.

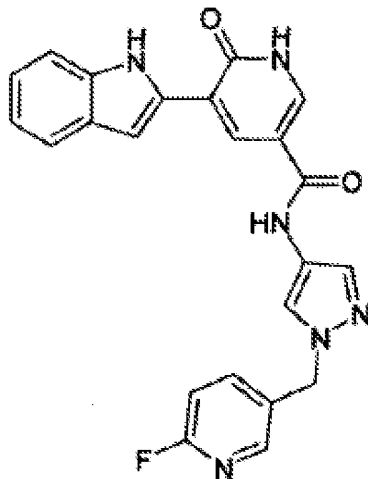
LC/MS TR = 1,55 Min (270nm), m/z = 507 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_4 -MeOD): δ 1,57 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 4,17 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,48 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,34 (s, 1H).

CN1CC[C@H](C2=CC=CC=C2)C(=O)N1C(=O)c3c[nH]c3-c4c[nH]c5ccccc45

¹H NMR (d₄-MeOD): δ 1,11 (d, 6H), 1,88 (t, 2H), 2,86 (d, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,37 (m, 6H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,28 (m, 2H).

Exemplo 110: H-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil-1H-pirazol-4-il]-amida do ácido 5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridino-3-carboxílico.



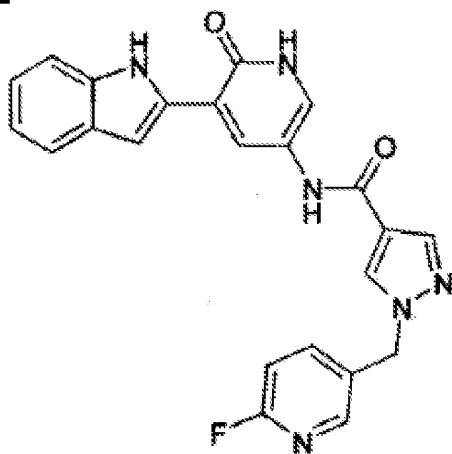
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 1, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para os Exemplos 1 e 2.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 4 mg, 8%.

LC/MS TR = 1,12 Min (270nm), m/z = 429 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos/neg).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 5,38 (s, 2H), 7,00 (td, 1H), 7,09 (td, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,24 (br d, 1H), 7,49 (br d, 1H), 7,55 (br d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,87 (td, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,21 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 10,31 (br s, 1H), 11,50 (br s, 1H).

Exemplo 111: 1-(6-Fluoro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirazole-4-carboxílico ácido [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida.



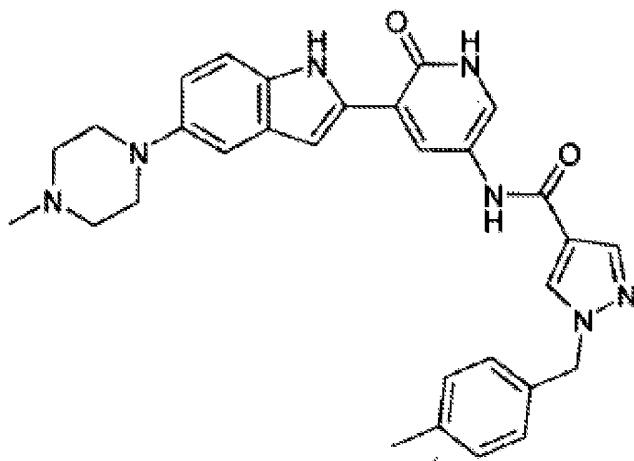
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 6, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para os Exemplos 20 e 21.

O produto bruto foi purificado por HPLC preparativo a pH 4 para dar o produto como um sólido amarelo, 3 mg, 11%.

LC/MS TR = 1,08 Min (270nm), m/z = 429 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos/neg).

^1H NMR ($\text{d}_4\text{-MeOD}$): δ 5,45 (s, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,21 (m, 2H), 8,33 (s, 1H).

Exemplo 112: {5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado de acordo com a via representada no Esquema 10.

Passo 1: Preparação do 1-Metil-4-(3-metil-4-nitro-fenil)-piperazina (10a).

A mistura de 5-fluoro-2-nitrotolueno (2,5 g, 16 mmol), N-metilpiperazina (2 mL, 18 mmol) e carbonato de potássio (2,7 g, 19 mmol) em DMSO (7 mL) foi agitado e aquecido a 100°C durante 2 horas. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente e em seguida diluída com acetato de etilo (100 mL), foi lavada com água (3x30 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO₄) e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com diclorometano metanol/diclorometano-40% (gradiente) para

obter o composto em epígrafe desejado como um sólido amarelo, 3,67 g, 97%.

Passo 2: Preparação do 5-(4-Metil-piperazin-1-il)-1H-indol (10b).

Uma solução de 1-metil-4-(3-metil-4-nitro-fenil)-piperazina (10a), (2,63 g, 11,2 mmol), *N,N*-dimetilformamida dimetilo acetal (4,7 mL, 35,84 mmol) e pirrolidina (1,5 mL, 17,9 mmol) em *N,N*-dimetilformamida anidra (20 mL) foi aquecida a 120°C durante 18 horas. A mistura reaccional foi concentrada em vácuo, foi retomada em etanol (50 mL) contendo 2 mL de água e a este foi adicionado formato de amónio (3,67 g, 58,2 mmol). Foi adicionado paládio, 10 %p sobre carvão activado (0,84g) e a suspensão foi agitada e foi aquecida a 50°C durante 30 minutos. A mistura reaccional foi em seguida filtrada através a de uma camada de celite e a camada foi com metanol quente (20 mL). O filtrado e lavagens combinados foram concentrados em vácuo e o resíduo foi retomado em acetato de etilo (100 mL), foi lavado com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (2x100 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seco (MgSO₄) e concentrado em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo primeiro com hexano e em seguida acetato de etilo/hexano 15% para obter o composto em epígrafe desejado como um sólido esbranquiçado, 1,44 g, 60%.

Passo 3: Preparação do éster terc-butílico do ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-indole-1-carboxílico (1°C).

A uma solução de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol (10b), (1,67 g, 7,7 mmol) em diclorometano (40 mL) foi adicionado bicarbonato de di-terc-butilo (1,87 g, 8,6 mmol) gota a gota à temperatura ambiente como um solução em diclorometano (5 mL). 4-Dimetilaminopiridina (0,095 g, 0,8 mmol) foi adicionada e a mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura reaccional foi lavada com solução aquosa saturado de bicarbonato de sódio (100 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO₄) e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com diclorometano-metanol/diclorometano 15% (gradiente) para obter o composto em epígrafe desejado como um sólido amarelo, 2,33 g, 95%.

Passo 4: Preparação do éster terc-butílico do ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (10d).

O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 10 e utilizando o procedimento experimental do Exemplo 37, Passo 3, com o intermediário (10c), éster terc-butílico do ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-indole-1-carboxílico (2,33 g, 7,4 mmol) e 3-iodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona

(2,66 g, 6,7 mmol) que foi sintetizada de acordo com o protocolo descrito para o intermediário (6a) no Exemplo 20. O sólido resultante foi purificado por trituração utilizando éter dietílico, para obter o composto em epígrafe como um sólido castanho pálido, 1,73 g, 40%.

Passo 5: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[5-Amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-indole-1-carboxílico (10e).

O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 10 e utilizando o procedimento experimental do Exemplo 20, Passo 3, com o intermediário (10d), éster terc-butílico do ácido 5-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-indole-1-carboxílico (0,73 g, 1,2 mmol). O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com diclorometano-metanol/diclorometano 20% (gradiente) para obter o composto em epígrafe desejado como uma espuma amarelo escuro, 0,435 g, 63%.

Passo 6: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[5-{[1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-indole-1-carboxílico (10f).

O composto em epígrafe foi preparado pela via

representada no Esquema 10 e utilizando o procedimento experimental do Exemplo 115, Passo 4, com o intermediário (10e), éster terc-butílico do ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(4-metil-piperazin-1-il)-indole-1-carboxílico (0,1 g, 0,18 mmol) e cloreto de 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonilo (0,047 g, 0,2 mmol). O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com diclorometano-8% metanol/diclorometano (gradiente) para obter o composto em epígrafe desejado como um sólido castanho pálido, 0,107 g, 79%.

Passo 7: Preparação do composto em epígrafe: {5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.

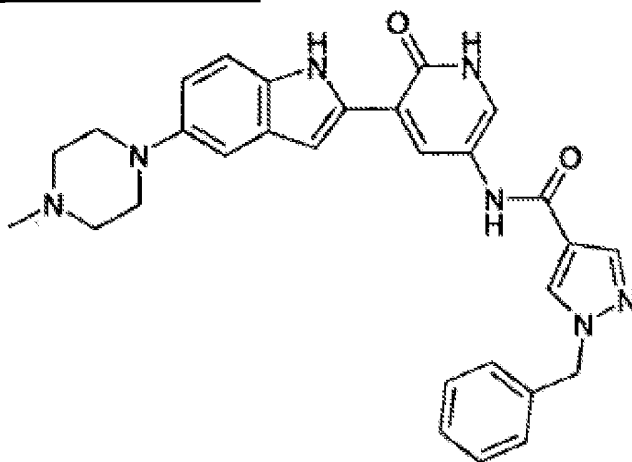
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 10, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 37. Este foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 43 mg, 59%.

LC/MS: TR = 1,45 Min (270nm), m/z = 522 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,23 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 6,86-6,89 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 7,82 (d,

1H), 8,01 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 113: {5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico

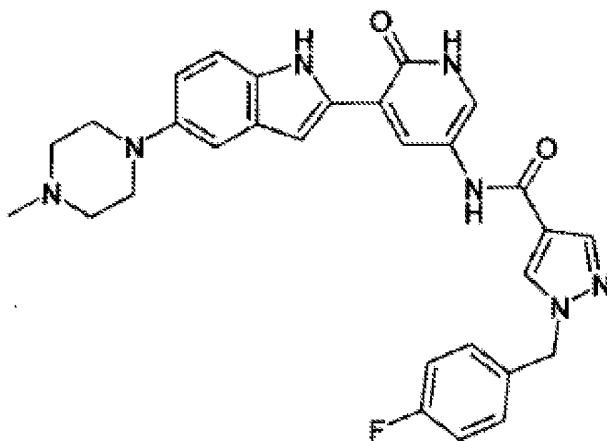


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 10, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 112. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 40 mg, 61%.

LC/MS: TR = 1,49 Min (270nm), m/z = 508 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,23 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 5,40 (s, 2H), 6,86- 6,89 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

Exemplo 114: {5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-Fluoro-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.

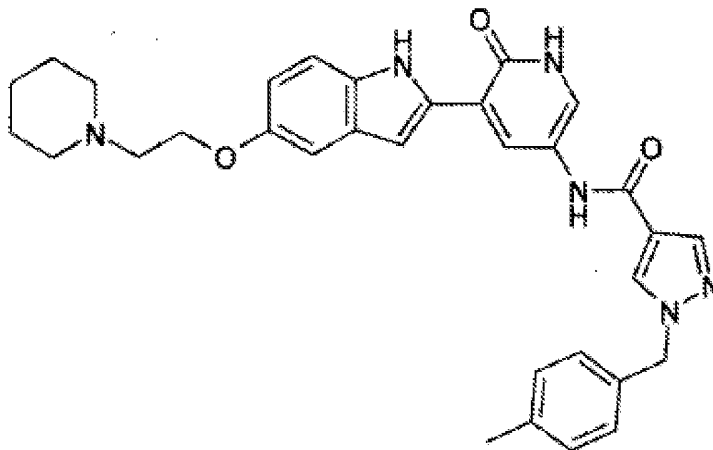


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 10, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 112. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 38 mg, 57%.

LC/MS: TR = 1,52 Min (270nm), m/z = 526 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,22 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 5,39 (s, 2H), 6,86- 6,89 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

Exemplo 115: {6-oxo-5-[5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado de acordo com a via representada no Esquema 11.

Passo 1: Preparação do éster terc-butílico do ácido 5-(terc-butil-dimetil-silanilo)-indole-1-carboxílico (11a)

O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11 e utilizando o procedimento experimental do Exemplo 37, Passo 2, com o intermediário 1H-indol-5-ol (5,54 g, 7,4 mmol). O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ com hexano-acetato de etilo/hexano 10% (gradiente) para obter o composto em epígrafe como um sólido branco, 13,41 g, 93%.

Passo 2: Preparação do éster terc-butílico do ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (11b).

O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11 e utilizando o procedimento experimental do Exemplo 37, Passo 3, com o intermediário éster terc-butílico do ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indole-1-carboxílico (11a) (2,90 g, 8,3 mmol) e (6a), 3-iodo-5-nitro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona (3 g, 7,6 mmol). O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ com hexano-acetato de etilo/hexano 20% (gradiente) para obter após trituração utilizando hexano, o composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido, 3,67 g, 79%.

Passo 3: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[5-Amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indole-1-carboxílico (11c).

O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11 e utilizando o procedimento experimental do Exemplo 20, Passo 3, com o intermediário (11b) éster terc-butílico do ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[5-nitro-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (3,65 g, 5,93 mmol). O produto bruto resultante foi

purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ com hexano-acetato de etilo/hexano 40% (gradiente) para obter o composto em epígrafe como um escuro amarelo espuma, 2,615 g, 75%.

Passo 4: Preparação do éster terc-butílico do ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (11d).

O intermediário (11c), éster terc-butílico do ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-indole-1-carboxílico (1,3 g, 2,2 mmol) foi agitado em diclorometano (50 mL) à TA com trietilamina (444 mg, 0,612 mL, 4,4 mmol). A mistura reaccional foi arrefecida a 5°C e em seguida foi adicionada, gota a gota, uma solução de cloreto de 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonilo (2,86 mmol, 0,67g), que foi preparada de acordo com o protocolo abaixo, em diclorometano (10 mL). Após a adição a mistura reaccional foi agitado à TA durante 3 horas e em seguida a mistura reaccional foi lavada com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (2x50 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 mL), seca (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com hexano-acetato de etilo/hexano 50% (gradiente) e mais purificado por trituração com isohexano (20 mL) e éter

dietílico (20 mL). Os sólidos foram separados por filtração e secos em vácuo para obter o intermediário desejado como um sólido branco, 1,56 g, 90%.

Preparação do 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonilo cloreto de utilizado no Passo 4, acima.

O ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico (0,618 g, 2,86 mmol), que foi preparado de acordo com o protocolo descrito para o intermediário (6e), no Exemplo 21, foi agitado em tolueno (20 mL) à TA e foi adicionado cloreto de tionilo (681 mg, 0,42 mL, 5,72 mmol). A mistura reaccional foi aquecida lentamente até 90°C e o aquecimento continuou durante 3hrs. Após arrefecer a mistura reaccional foi concentrada em vácuo. Foi adicionado tolueno ao resíduo e concentrado em vácuo. Isto foi repetido mais três vezes e o sólido bruto obtido foi triturado utilizando isohexano. Os sólidos foram separadas por filtração foram lavados com isohexano e secos em vácuo para obter cloreto de 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonilo como um sólido branco, 0,67 g, quant.

Passo 5: Preparação do éster terc-butílico do ácido 5-Hidroxi-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-indole-1-carboxílico (11e).

O intermediário (11 d), éster terc-butílico do ácido 5-(terc-butyl-dimetil-silaniloxi)-2-[5-{[1-(4-metil-

benzil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetil-silanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (1,55 g, 1,97 mmol) foi agitado em tetra-hidrofurano (40 mL) e foi arrefecido a 0°C. Adicionou-se gota a gota uma solução de fluoreto de tetrabutílamônio 1,0M em tetra-hidrofurano (2,08 mL, 2,08 mmol) a 0°C, e em seguida deixou-se a mistura reaccional atingir a temperatura ambiente, à qual foi agitada durante mais 2 horas. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo (30 mL), foi lavada com água (30 mL), solução aquosa de ácido clorídrico 0,5N (30 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo. A espuma verde resultante foi purificada por trituração utilizando éter dietílico, para obter o composto em epígrafe como um sólido amarelo pálido, 0,946 g, 71%.

Passo 6: Preparação do éster terc-butílico do ácido 2-[5-{[1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-indole-1-carboxílico (11f)

A uma solução do intermediário (11e), éster terc-butílico do ácido 5-hidroxi-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (150 mg, 0,22 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 mL) foi adicionado cloridrato de 1-(2-cloroetil)-piperidina (62 mg, 0,33 mmol) e carbonato de cézio (219 mg, 0,67 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 50°C durante 5 horas, e

foi arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi arrefecida e fraccionada entre acetato de etilo e água. A fase de acetato de etilo foi separada e foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (Na_2SO_4) e concentrada em vácuo. O composto em epígrafe foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO_2 eluindo com diclorometano-metanol/diclorometano 5% (gradiente) para obter o composto em epígrafe desejado como um sólido amarelo pálido, 94 mg, 54%.

Passo 7: Preparação do composto em epígrafe: {6-oxo-5-[5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.

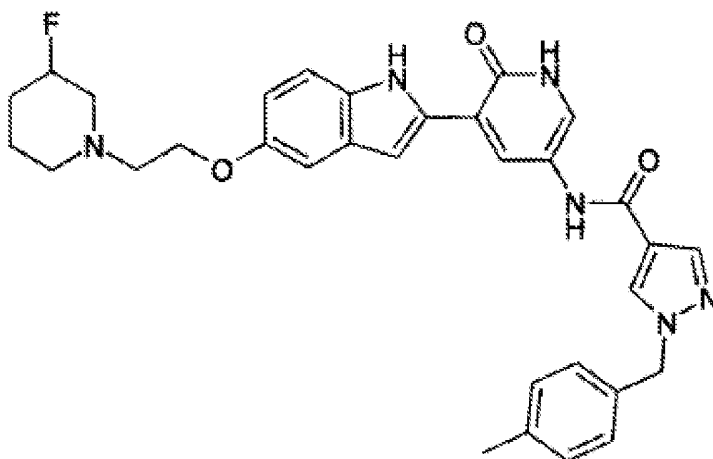
O composto em epígrafe foi preparado de acordo com o procedimento experimental utilizado no Exemplo 37, Passo 8 com o intermediário (11f), éster terc-butílico do ácido 2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-indole-1-carboxílico. Purificação do produto bruto foi levada a cabo utilizando trituração com acetonitrilo. O composto em epígrafe foi isolado como um sólido amarelo, 41 mg, 62%.

LC/MS: TR = 1,76 Min (270nm), m/z = 551 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,38 (m, 2H), 1,50 (m, 4H),

2,29 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,65 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,39 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

Exemplo 116: (5-{5-[2-(3-fluoro-piperidin-1-ilo)etoxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



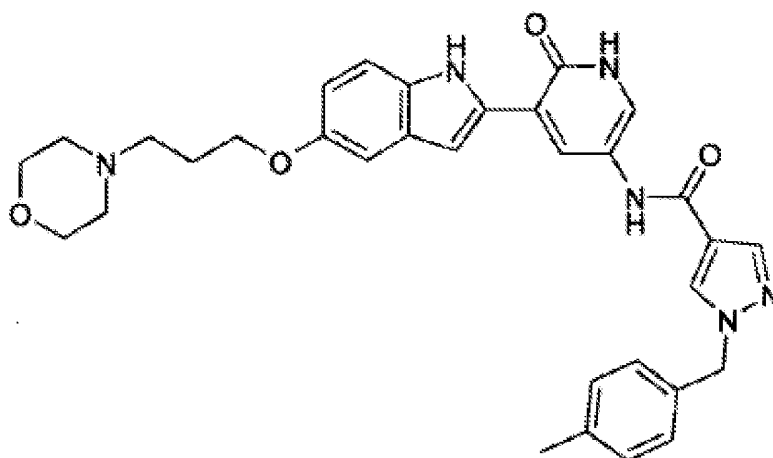
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115.

O composto em epígrafe foi purificado por tri-turação com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 21 mg, 75%.

LC/MS: TR = 1,74 Min (270nm), m/z = 569 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,42-1,56 (m, 2H), 1,67-1,88 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,33-2,57 (m, 3H), 2,75 (d, 2H), 2,86 (m, 1H), 4,06 (t, 2H), 4,63 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 117: {5-[5-(3-morfolin-4-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-Metil-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico



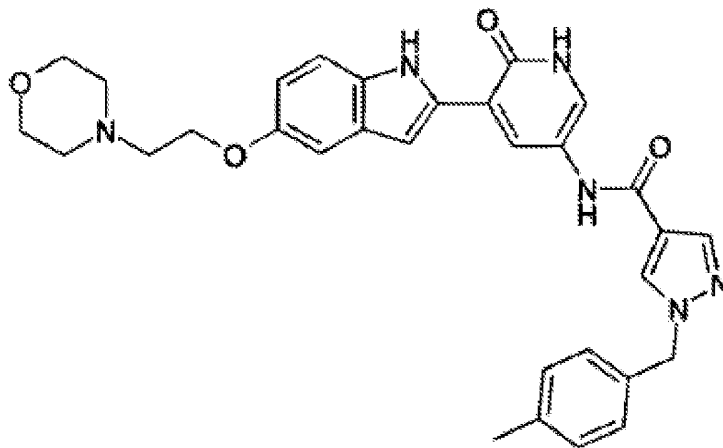
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 51 mg, 71%.

LC/MS: TR = 1,72 Min (270nm), m/z = 567 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,88 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,37 (m, 4H), 2,44 (d, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,99 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 118: {5-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115.

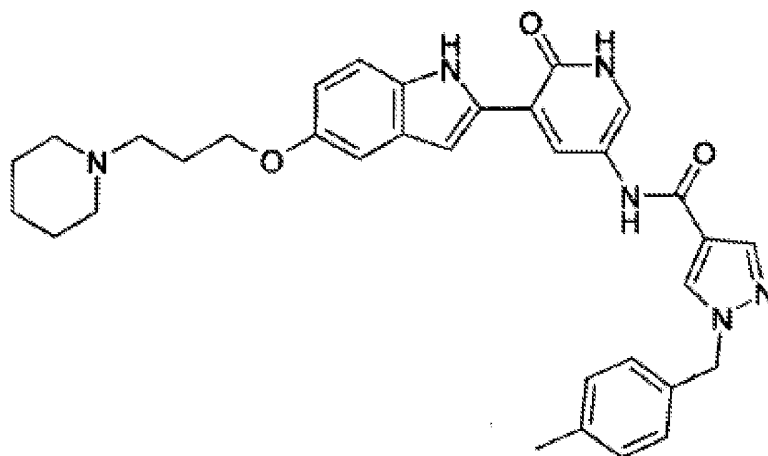
O composto em epígrafe foi purificado por tri-

turação com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 20 mg, 63%.

LC/MS: TR = 1,71 Min (270nm), m/z = 553 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,29 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,70 (d, 2H), 3,59 (m, 4H), 4,07 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 119: {6-oxo-5-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-ilo]1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico



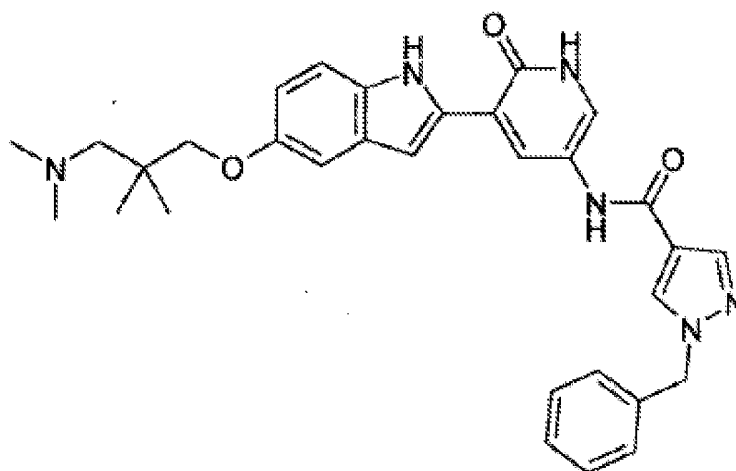
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115.

O composto em epígrafe foi purificado por tri-turação com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 47 mg, 87%.

LC/MS: TR = 1,78 Min (270nm), m/z = 565 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,38 (m, 2H), 1,49 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,33 (m, 4H), 2,39 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,39 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 120: {5-[5-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico



O composto em epígrafe foi preparado pela via

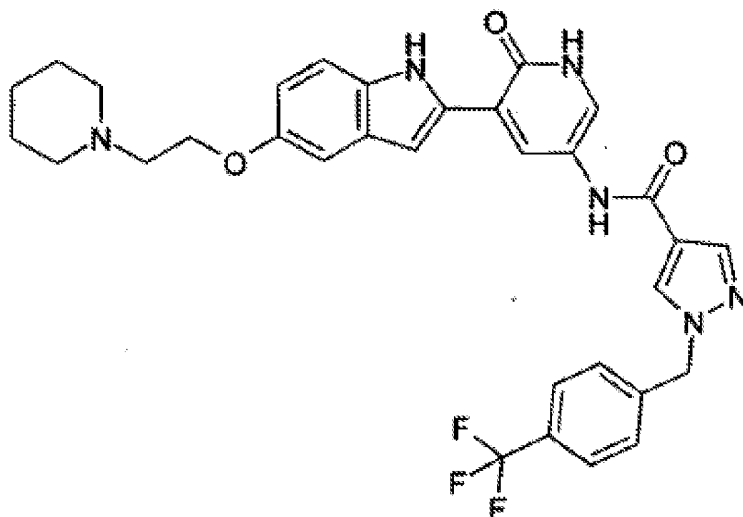
representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 65 mg, 39%.

LC/MS: TR = 1,58 Min (270nm), m/z = 539 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,96 (s, 6H), 2,21 (s, 6H), 2,24 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 121: {6-oxo-5-[5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-Tri-fluorometil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115, mas com as modificações que se seguem no Passo 6.

Um recipiente para microondas de 3-5 mL foi carregado com éster terc-butílico do ácido (5-hidroxi-2-[2-oxo-5-{[1-(4-trifluorometil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-indole-1-carboxílico 150 mg, 0,207 mmol), trifenilfosfina (87 mg, 0,33 mmol), tetra-hidrofurano (3 mL), 1-(2-hidroxietilo)piperidina (40 mg, 41 µL 0,31 mmol) e azidocarboxilato de diisopropilo (67 mg, 65µL, 0,33 mmol). A mistura reaccional foi em seguida aquecida a 140°C no microondas durante 30mins. A mistura reaccional bruta foi purificada por cromatografia *flash* sobre SiO₂, eluindo diclorometano-metanol/diclorometano 15% (gradiente) para se obter o composto em epígrafe como um sólido amarelo, 87 mg, 50%.

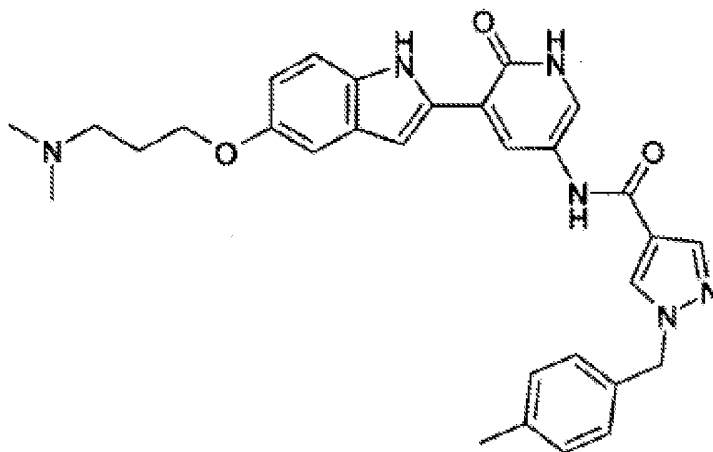
O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 33 mg, 52%.

LC/MS: TR = 1,69 Min (270nm), m/z = 605 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,38 (m, 2H), 1,50 (m, 4H),

2,44 (m, 4H), 2,66 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 122: {5-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico



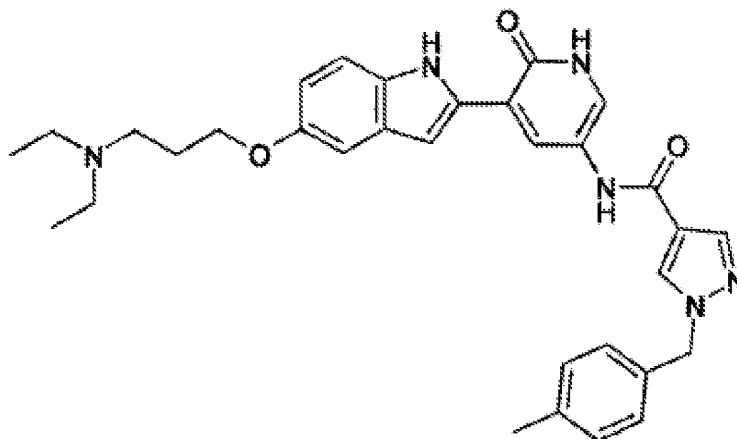
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 6 mg, 23%.

LC/MS: TR = 0,92 Min (270nm), m/z = 525 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,81-1,88 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,34-2,38 (m, 2H), 3,96-3,99 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,69-6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,00-7,01 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,38-7,41 (d, 1H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14-8,15 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 11,92 -12,00 (br s, 1H).

Exemplo 123: {5-[5-(3-dietilamino-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



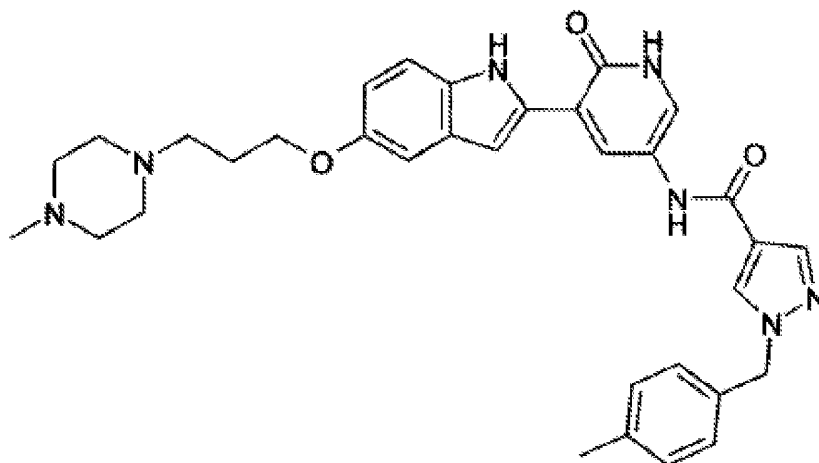
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido castanho, 8 mg, 35%.

LC/MS: TR = 1,63 Min (270nm), m/z = 553 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,93-0,97 (t, 6H), 1,79-1,83 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,96-3,99 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,68-6,70 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,37- 7,39 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,62- 11,70 (br s, 1H).

Exemplo 124: (5-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



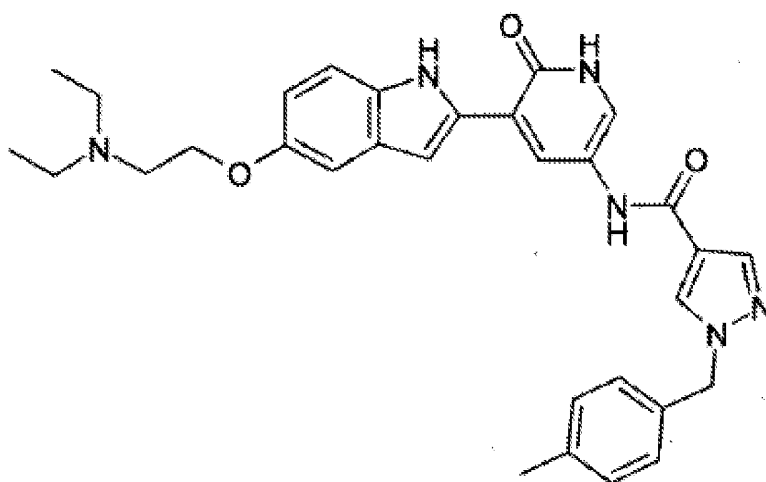
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 13 mg, 29%.

LC/MS: TR = 0,91 Min (270nm), m/z = 580 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,83-1,89 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,41-2,44 (t, 2H), 2,31-2,44 (br m, 8H), 3,96-3,99 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,69-6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,00-7,01 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,38-7,40 (d, 1H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13-8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 11,90-12,00 (br s, 1H).

Exemplo 125: {5-[5-(2-dietilamino-etoxi-1H-indol-2-il)]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



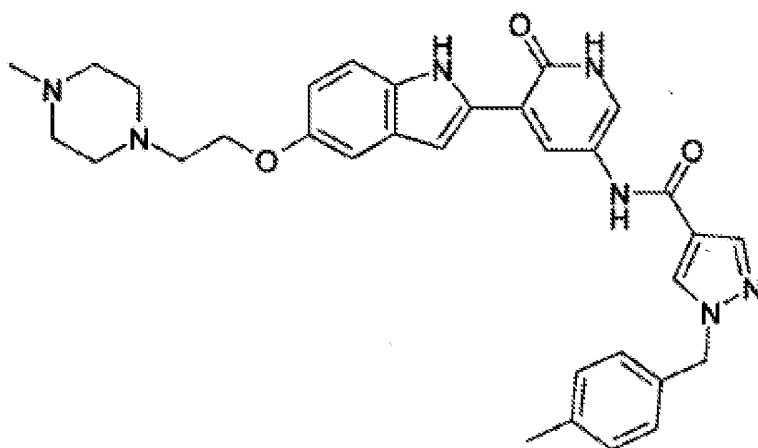
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido castanho, 28 mg, 44%.

LC/MS: TR = 0,93 Min (270nm), m/z = 539 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,97-1,00 (t, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,53-2,59 (q, 4H), 2,76-2,79 (t, 2H), 3,98-4,01 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,69-6,72 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,02-7,03 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,39-7,41 (d, 1H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,14-8,15 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H).

Exemplo 126: (5-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



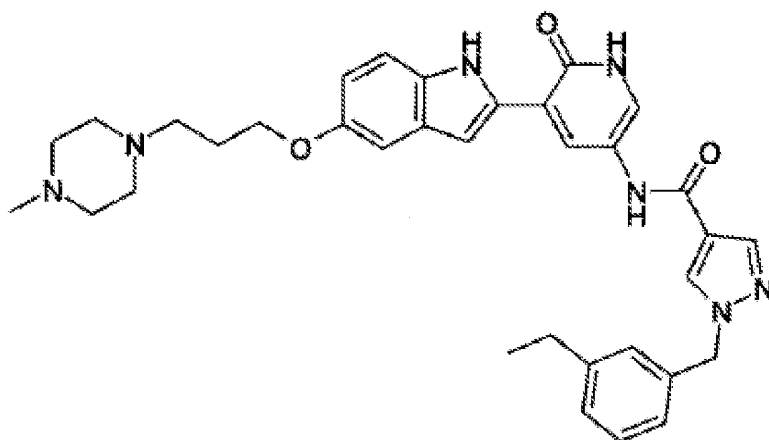
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 2 mg, 23%.

LC/MS: TR = 0,92 Min (270nm), m/z = 566 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,14 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,24-2,40 (br m, 8H), 2,64-2,70 (m, 2H), 4,03-4,06 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,69-6,72 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,02-7,03 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,38-7,40 (d, 1H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,13-8,14 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,48-11,61 (br s, 1H).

Exemplo 127: (5-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-(3-Etil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via

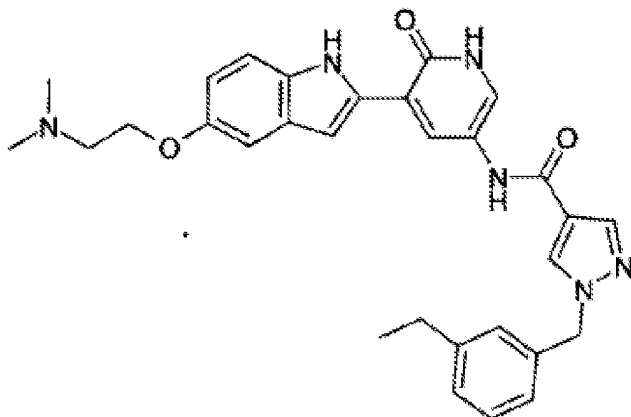
representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 7 mg, 24%.

LC/MS: TR = 0,96 Min (270nm), m/z = 594 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,15-1,19 (t, 3H), 1,84-1,88 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,30-2,46 (br m, 8H), 2,41-2,44 (t, 2H), 2,57-2,62 (q, 2H), 3,96-3,99 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,69-6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,00-7,01 (d, 1H), 7,07-7,09 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,38-7,41 (d, 1H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14-8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 11,90-12,00 (br m, 1H).

Exemplo 128: {5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida ácido 1-(3-Etil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



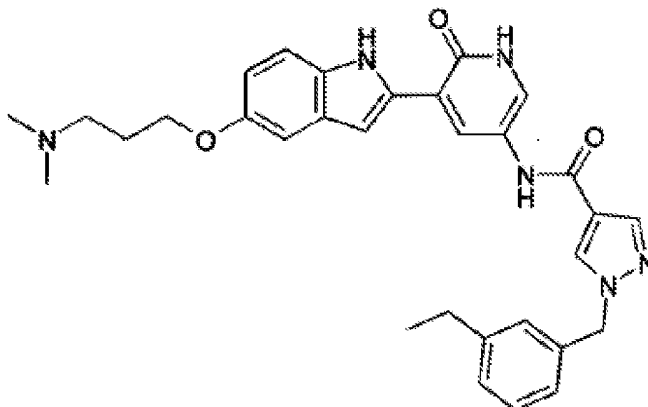
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 16 mg, 39%.

LC/MS: TR = 0,95 Min (270nm), m/z = 525 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,15-1,19 (t, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,58-2,64 (m, 4H), 4,01-4,04 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,69-6,72 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,02-7,03 (d, 1H), 7,07-7,09 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,27-7,31 (t, 1H), 7,38-7,41 (d, 1H), 7,82-7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14-8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,50-11,61 (s, 1H), 11,86- 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 129: {5-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(3-Etil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



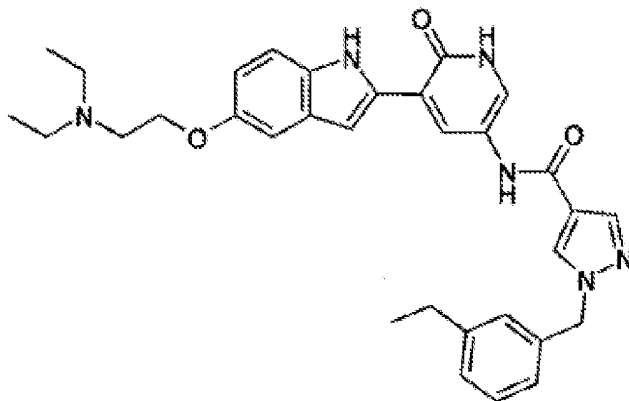
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 6 mg, 20%.

LC/MS: TR = 0,97 Min (270nm), m/z = 539 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,15-1,19 (t, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,33-2,40 (m, 4H), 3,96-3,98 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,69-6,72 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,07- 7,09 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,27-7,31 (t, 1H), 7,38-7,40 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Exemplo 130: {5-[5-(2-dietilamino-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(3-Etil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



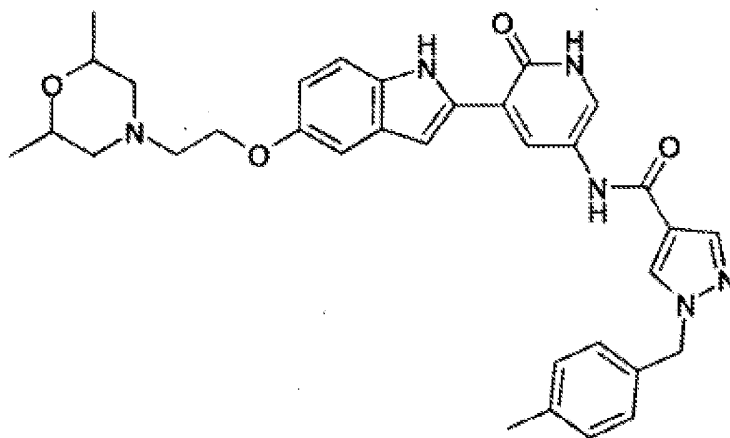
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido castanho, 2 mg, 3%.

LC/MS: TR = 0,98 Min (270nm), m/z = 553 [M+H]. Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,97-1,00 (t, 6H), 1,15-1,19 (t, 3H), 2,53-2,60 (m, 6H), 2,76- 2,79 (t, 2H), 3,98-4,01 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,69-6,72 (dd, 1H), 6,92-6,41 (m, 7H), 7,83 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14-8,15 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,90-12,00 (br m, 1H).

Exemplo 131: (5-{5-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



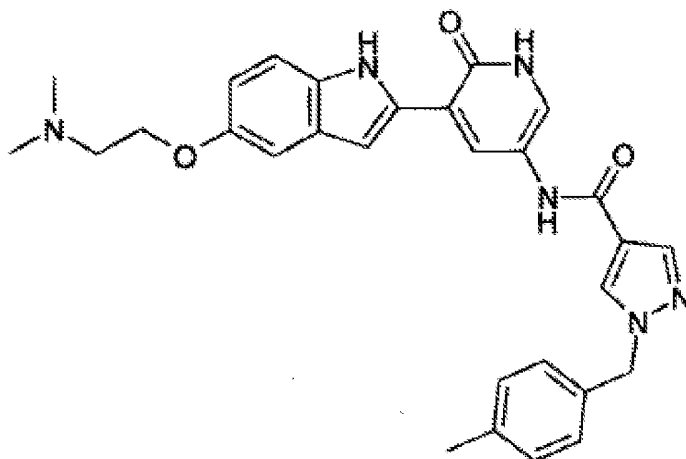
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 2 mg, 5%.

LC/MS: TR = 0,98 Min (270nm), m/z = 581 [M+H], Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,04 (d, 6H), 1,73 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,84 (d, 2H), 3,52-3,61 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,47 (br s, 1H), 11,92 (br s, 1H)

Exemplo 132: {5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



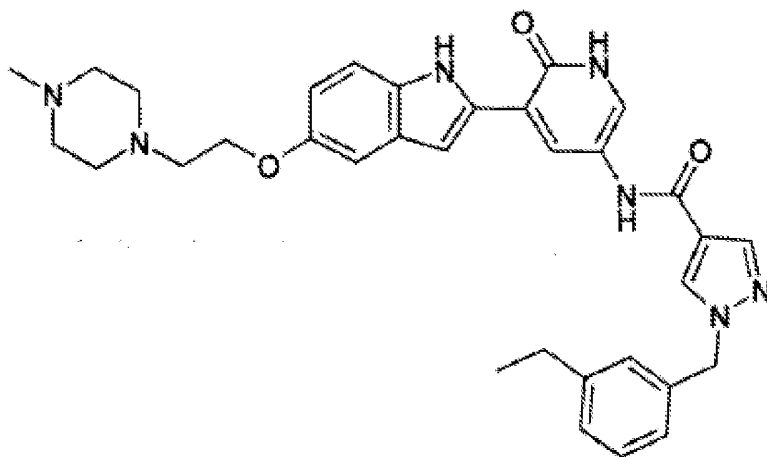
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115.

O composto em epígrafe foi purificado por HPLC preparativo a pH9 e isolado como um sólido amarelo, 2 mg, 3%.

LC/MS: TR = 0,91 Min (270nm), m/z = 511 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 2,23 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

Exemplo 133: (5-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-(3-Etil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



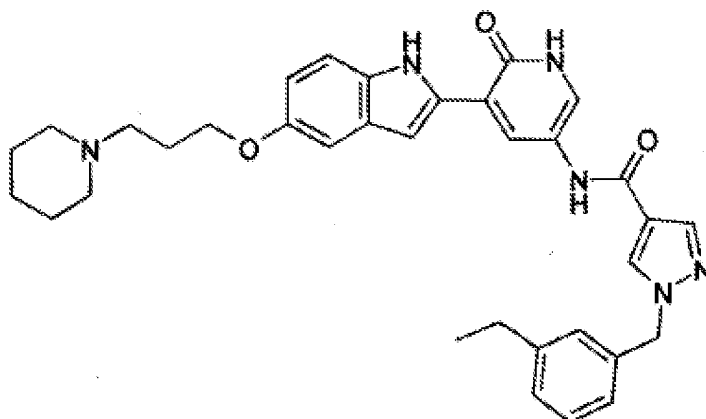
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 12 mg, 20%.

LC/MS: TR = 0,97 Min (270nm), m/z = 580 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,17 (t, 3H), 1,23 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,24-2,38 (m, 4H), 2,59 (q, 2H), 2,68 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,47 (br s, 1H), 11,95 (br s, 1H)

Exemplo 134: {6-oxo-5-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-ilo]1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(3-Etil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



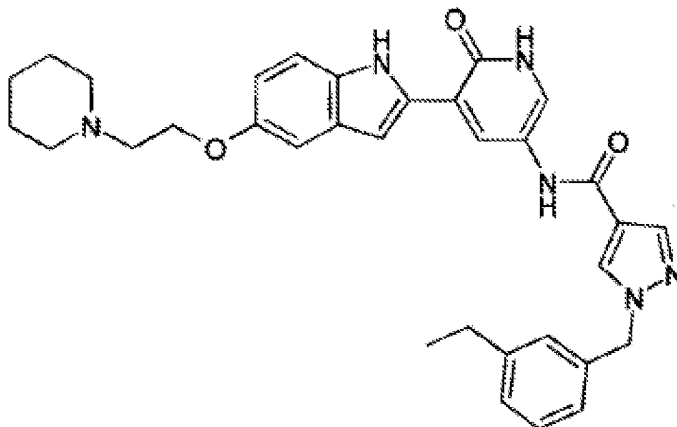
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 13 mg, 25%.

LC/MS: TR = 1,02 Min (270nm), m/z = 579 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,17 (t, 3H), 1,33-1,41 (m, 2H), 1,46-1,52 (m, 4H), 1,85 (quinteto, 2H), 2,30-2,35 (m, 4H), 2,39 (t, 2H), 2,59 (q, 2H), 3,97 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,46 (br s, 1H), 11,95 (br s, 1H)

Exemplo 135: {6-oxo-5-[5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-ilo]1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(3-Etil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



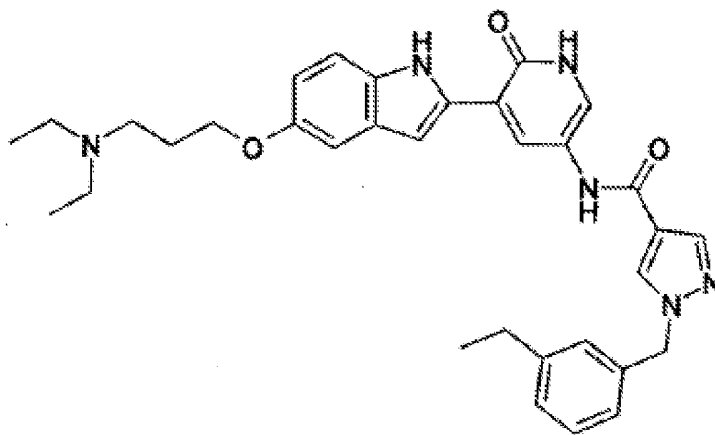
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 13 mg, 23%.

LC/MS: TR = 1,74 Min (270nm), m/z = 565 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,17 (t, 3H), 1,4 (m, 2H), 1,5 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,6 (q, 2H), 2,65 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,15-7,2 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 11,45 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

Exemplo 136: {5-[5-(3-dietilamino-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(3-Etil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via

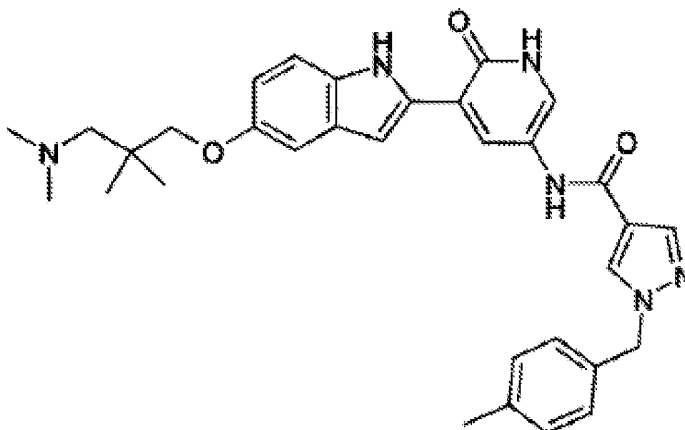
representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por HPLC preparativo a pH9 e isolado como um sólido amarelo, 6 mg, 12%.

LC/MS: TR = 1,01 Min (270nm), m/z = 567 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,96 (t, 6H), 1,17 (t, 3H), 1,83 (quinteto, 2H), 2,44-2,52 (multiplicidade parcialmente mascarada pelo pico do DMSO, 4H), 2,54-2,62 (m, 4H), 3,98 (t, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 11,45 (br s, 1H), 11,96 (br s, 1H)

Exemplo 137: 1-(4-Metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico ácido {5-[5-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin- 3-ilo}amida.



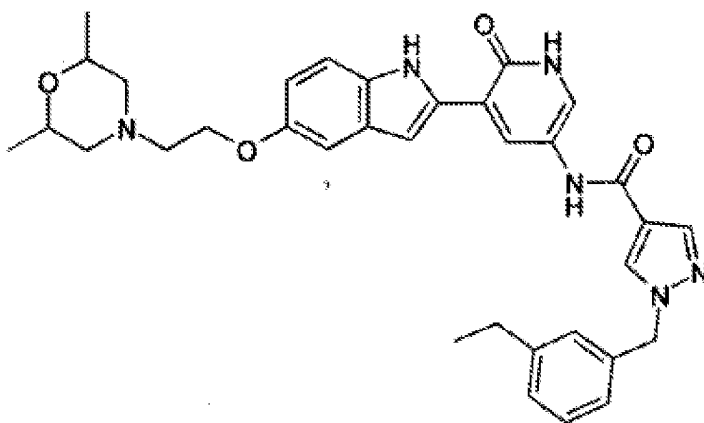
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com éter dietílico, e isolado como um sólido amarelo, 4 mg, 7%.

LC/MS: TR = 1,67 Min (270nm), m/z = 553 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,96 (s, 6H), 2,2 (s, 6H), 2,24 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 7,39 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,77 (br s, 1H), 11,43 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

Exemplo 138: (5-{5-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-(3-Etil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



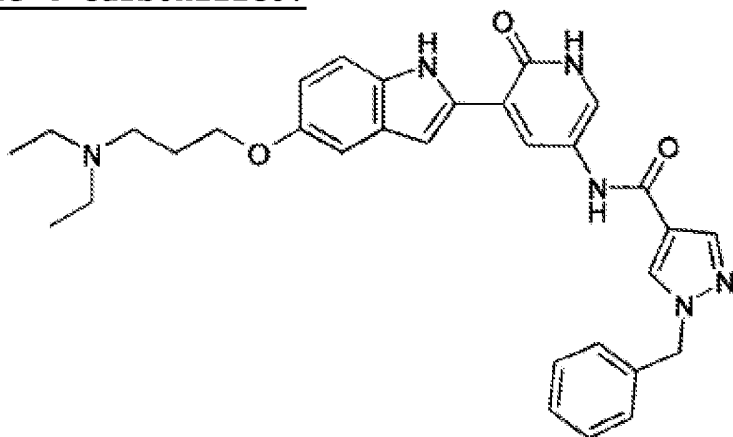
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por HPLC preparativo a pH 4 e isolado como um sólido castanho, 5 mg, 19%.

LC/MS: TR = 1,01 Min (270nm), m/z = 595 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,04 (d, 6H), 1,17 (t, 3H), 1,73 (t, 2H), 2,59 (q, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,84 (d, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,45 (br s, 1H), 11,95 (br s, 1H)

Exemplo 139: {5-[5-(3-dietilamino-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



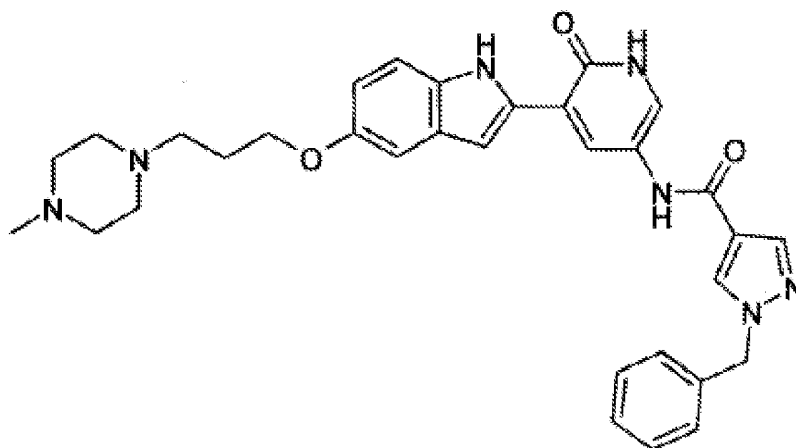
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por tri-turação com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 7 mg, 16%.

LC/MS: TR = 0,92 Min (254nm), m/z = 539 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,95 (t, 6H), 1,80 (quinteto, 2H), 2,45 (q, 4H), 2,53 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,68-6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,26-7,41 (m, 6H), 7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

Exemplo 140: (5-{5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



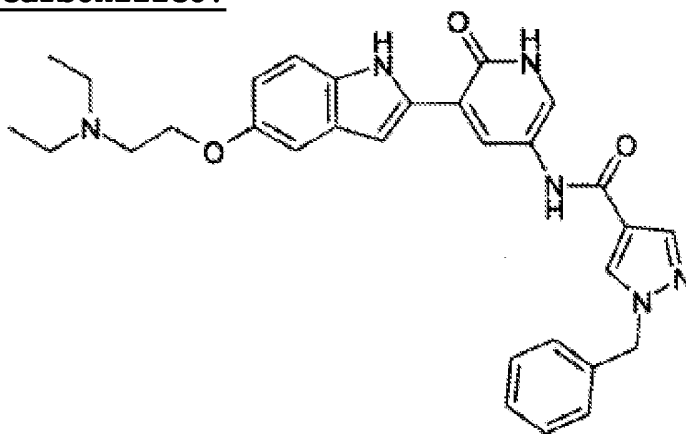
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 17 mg, 36%.

LC/MS: TR = 0,88 Min (254nm), m/z = 566 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,85 (quinteto, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,20-2,50 (br m, 8H), 2,42 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 5,4 (s, 2H), 6,68-6,72 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7 (d, 1H), 7,27-7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 141: {5-[5-(2-dietilamino-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



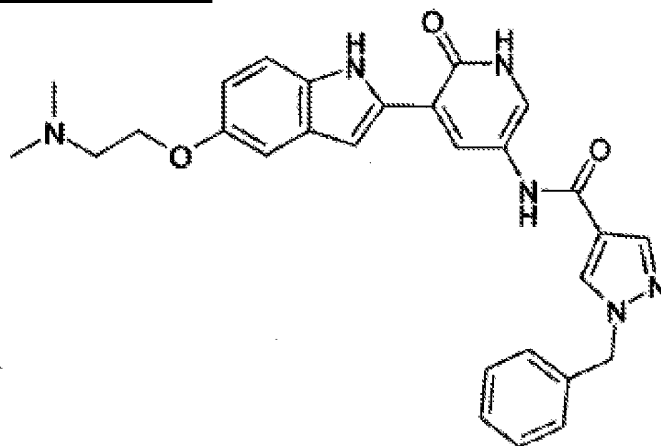
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 14 mg, 32%.

LC/MS: TR = 1,59 Min (254nm), m/z = 525 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,98 (t, 6H), 2,56 (q, 4H), 2,77 (t, 2H), 4, (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,68-6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,27-7,42 (m, 6H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

Exemplo 142: {5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



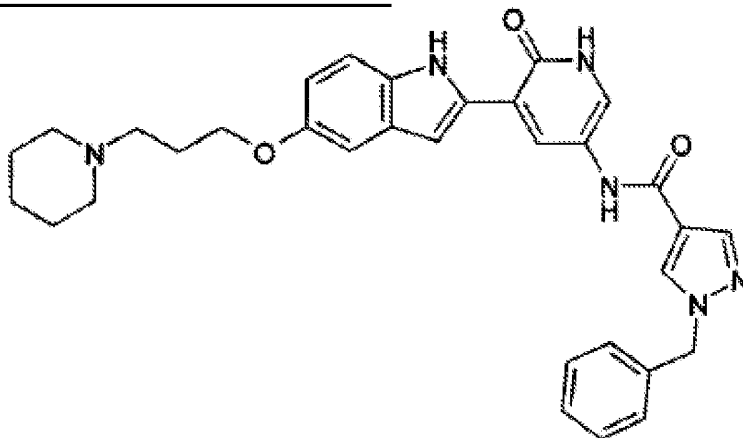
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 5 mg, 22%.

LC/MS: TR = 1,53 Min (254nm), m/z = 497 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,22 (s, 6H), 2,63 (t, 2H), 4,02 (t, 2H), 5,4 (s, 2H), 6,7-6,74 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,26-7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

Exemplo 143: {6-oxo-5-[5-(3-piperdin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-ilo]1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



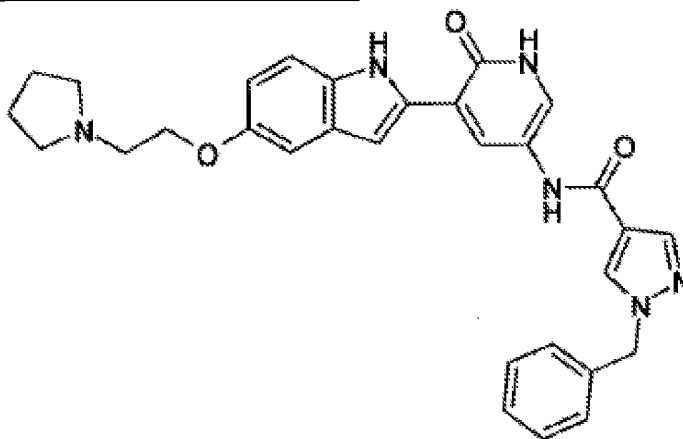
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 13 mg, 30%.

LC/MS: TR = 1,62 Min (254nm), m/z = 551 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d6 DMSO): δ 1,37-1,41 (br m, 2H), 1,46-1,54 (m, 4H), 1,85 (quinteto, 2H), 2,30-2,36 (br m, 4H), 2,39 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,68-6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,26-7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

Exemplo 144: {6-oxo-5-[5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido.1-Benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



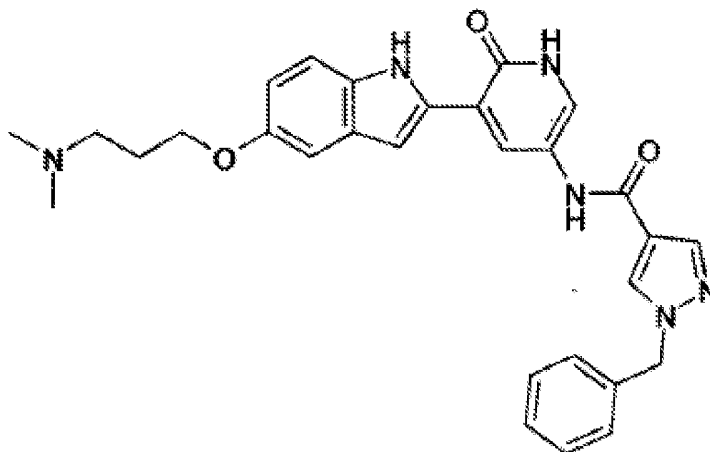
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 14 mg, 42%.

LC/MS: TR = 1,53 Min (254nm), m/z = 523 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,68 (m, 4H), 2,52 (m, mascarado pelo pico do DMSO, 4H), 2,78 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,68-6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,26- 7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

Exemplo 145: {5-[5-(3-dimetilamino-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-amida 1-Benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



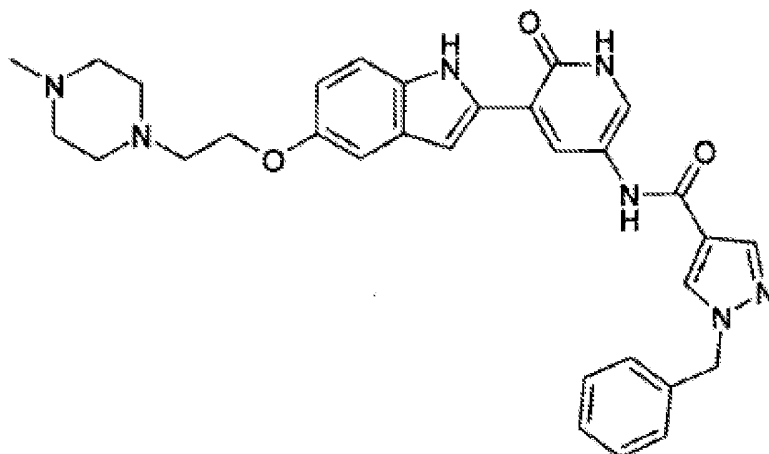
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 14 mg, 28%.

LC/MS: TR = 1,55 Min (254nm), m/z = 511 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,85 (quinteto, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,38 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,68-6,72 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,26-7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

Exemplo 146: (5-{5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxil]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-Benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



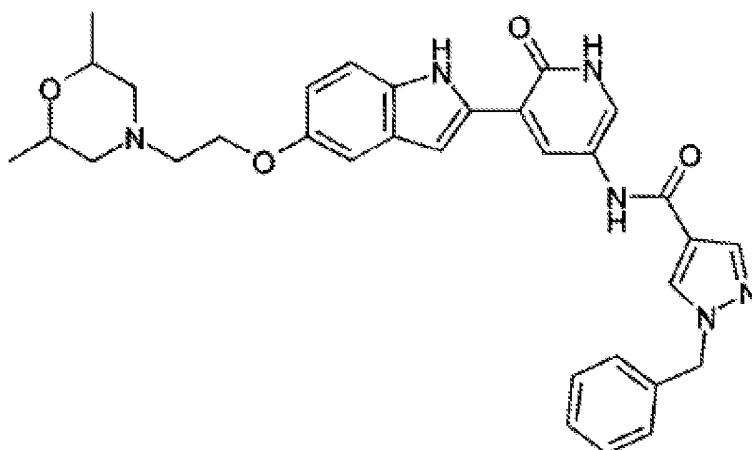
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 11 mg, 27%.

LC/MS: TR = 1,52 Min (254nm), m/z = 552 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,14 (s, 3H), 2,20-2,40 (br m, 4H), 2,68 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,69-6,74 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,27-7,42 (m, 6H), 7,83 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,78 (s 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

Exemplo 147: (5-{5-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-1H-indol-2-il}-6oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico



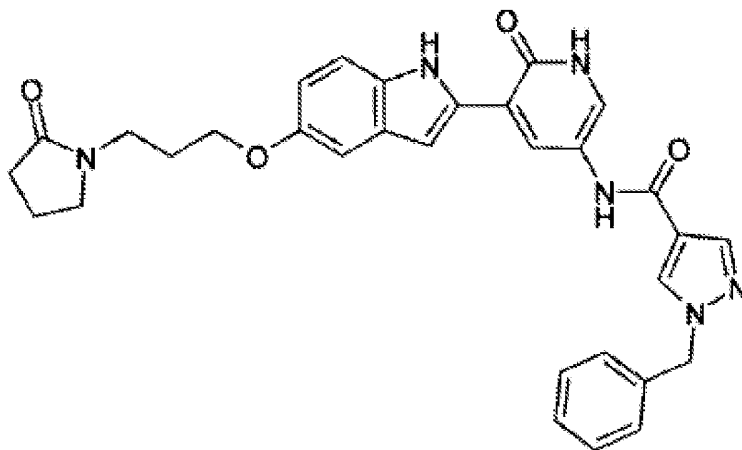
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 5 mg, 11%.

LC/MS: TR = 0,93 Min (254nm), m/z = 567 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,04 (d, 6H), 1,72 (t, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,84 (d, 2H), 3,57 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,7-6,73 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,28-7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H)

Exemplo 148: (6-oxo-5-{5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-1,6-di-hidro-pridin-3-il)-amida do ácido 1-Benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



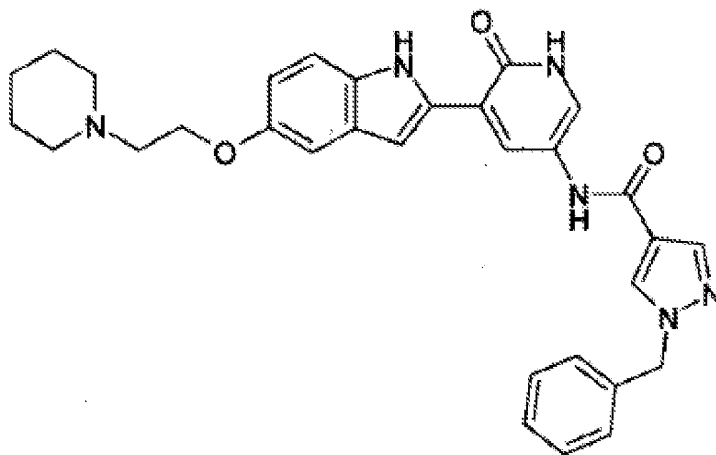
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por HPLC preparativo a pH 4 e isolado como um sólido amarelo, 8 mg, 12%.

LC/MS: TR = 1,08 Min (254nm), m/z = 551 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9 min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,85-1,95 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 3,35 (m, parcialmente mascarado pelo pico da água, 4H), 3,90 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,7-6,73 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,28-7,42 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79, (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 149: {6-oxo-5-[5-(2-piperidin-1-il-etoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



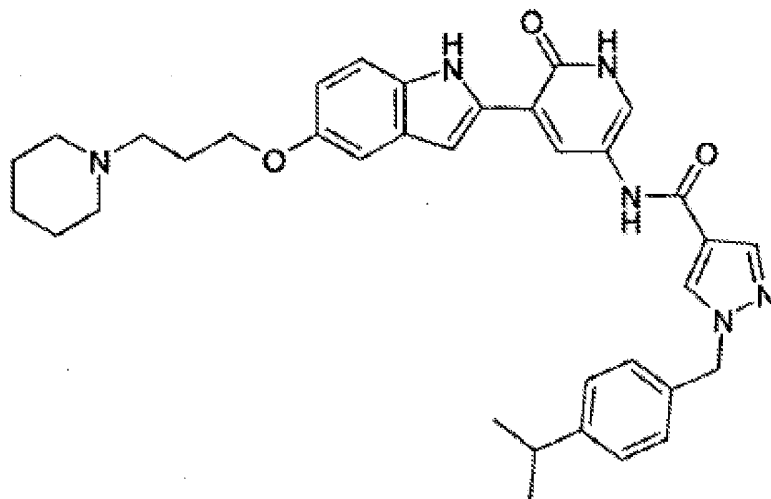
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 16 mg, 33%.

LC/MS: TR = 1,73 Min (270nm), m/z = 537 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,4 (m, 3H), 1,50 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,70 (m, 3H), 4,0 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,70 (dd, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,80 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 12,00 (br, 1H)

Exemplo 150: {6-oxo-5-[5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-di-hidropiridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-Isopropilbenzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



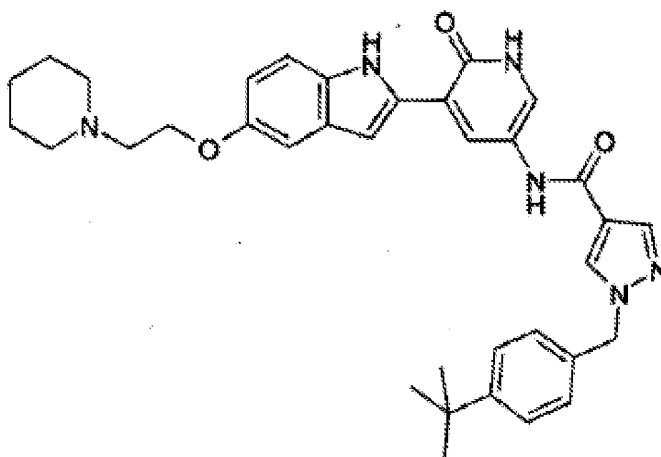
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com éter dietílico, e isolado como um sólido amarelo, 70 mg, 35%.

LC/MS: RT=1,82 Min (270nm), m/z = 593 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,20 (d, 6H), 1,40 (br s, 2H), 1,55 (br s, 4H), 1,90 (br m, 2H), 2,40 (br s, 4H), 2,90 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 151: {5-[5-(2-piperidin-1-iletoksi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-terc-Butilbenzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



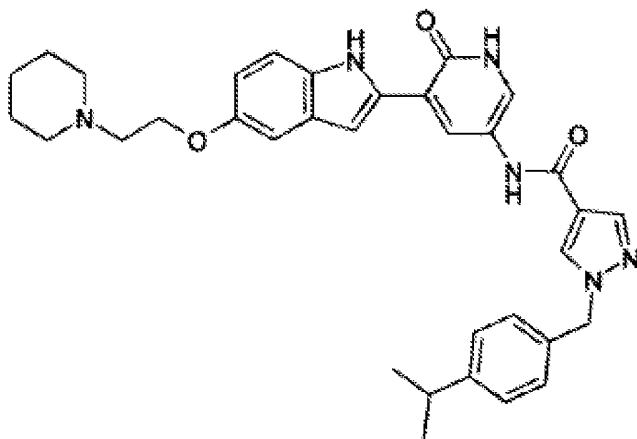
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com éter dietílico, e isolado como um sólido amarelo, 60 mg, 40%.

LC/MS: RT=1,84 Min (270nm), m/z = 593 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,30 (s, 9H), 1,45 (br m, 2H), 1,55 (m, 4H), 2,45 (br s, 4H), 2,70 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H).

Exemplo 152: {5-[5-(2-piperidin-1-iletoksi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-amida ácido 1-(4-Isopropilbenzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



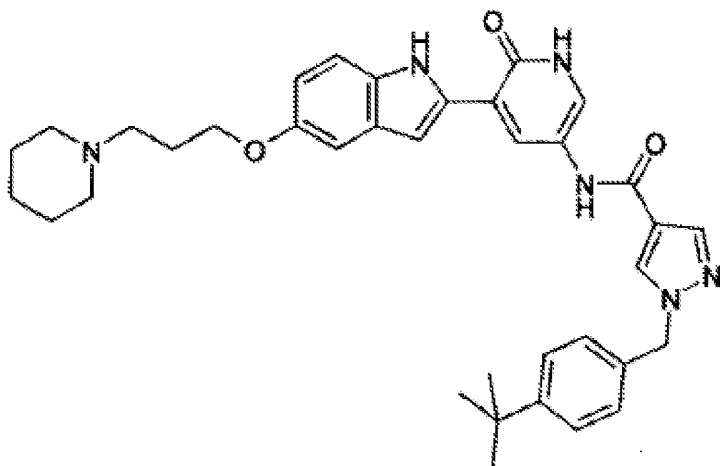
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com éter dietílico, e isolado como um sólido amarelo, 60 mg, 47%.

LC/MS: RT=1,80 Min (270nm), m/z = 579 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,20 (d, 6H), 1,40 (br m, 2H), 1,55 (m, 4H), 2,45 (br s, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,90 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,90 (br s, 1H).

Exemplo 153: {6-oxo-5-[5-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-di-hidropiridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-terc-Butilbenzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



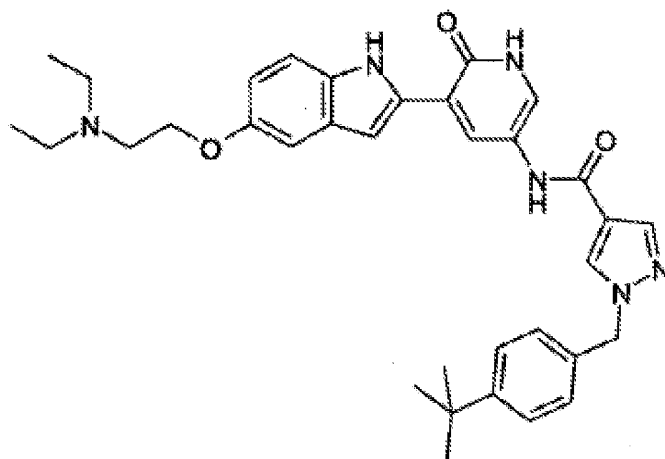
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por HPLC preparativo a pH 4 para dar o produto como um sólido amarelo, 50 mg, 28%.

LC/MS: RT=1,08 Min (270nm), m/z = 607 [M+H].
Tempo total da corrida 1,9min (super curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,30 (s, 9H), 1,40 (br m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,45 (br s, 4H), 4,00 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,46 (br s, 1H).

Exemplo 154: {5-[5-(2-dimetilaminoetoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-terc-Butilbenzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



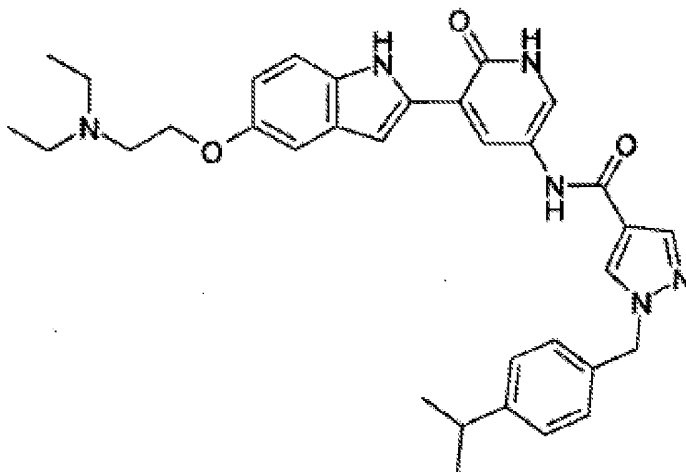
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com éter dietílico, e isolado como um sólido amarelo, 65 mg, 40%.

LC/MS: RT=1,82 Min (270nm), m/z = 581 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,00 (br t, 6H), 1,30 (s, 9H), 2,60 (br s, 4H), 2,85 (br s, 2H), 4,00 (br s, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 155: {5-[5-(2-dietilaminoetoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-Isopropilbenzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



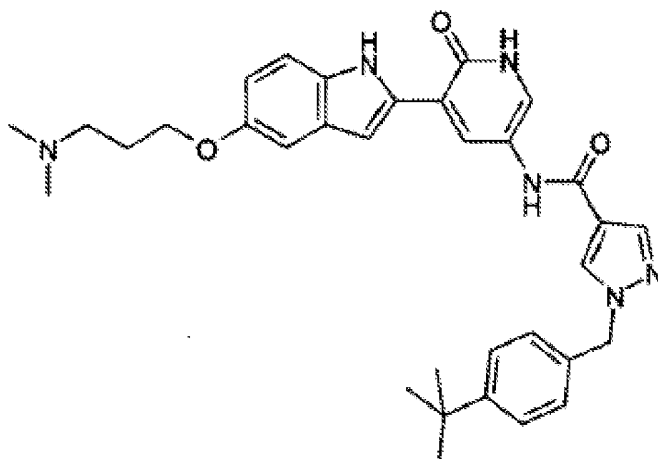
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com éter dietílico, e isolado como um sólido amarelo, 110 mg, 55%.

LC/MS: RT=1,78 Min (270nm), m/z = 567 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,00 (t, 6H), 1,20 (d, 6H), 2,60 (br q, 4H), 2,85 (br s, 2H), 2,90 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 156: {5-[5-(3-dimetilaminopropoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-terc-Butilbenzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



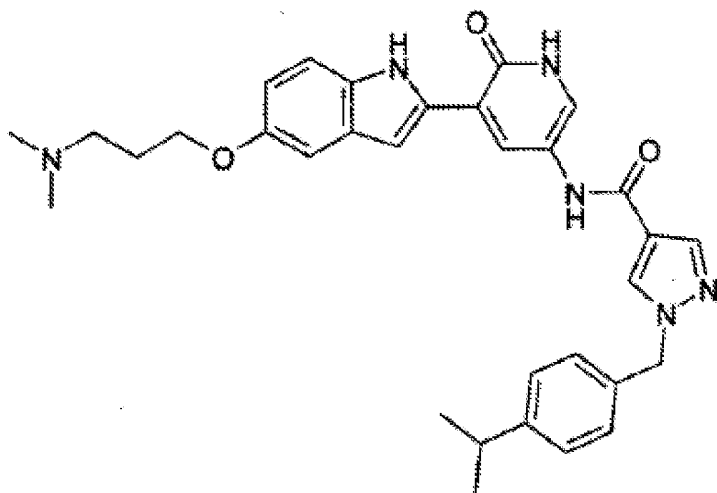
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com éter dietílico, e isolado como um sólido amarelo, 80 mg, 56%.

LC/MS: RT=1,80 Min (270nm), m/z = 567 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,30 (s, 9H), 1,90 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,40 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,94 (br s, 1H).

Exemplo 157: {5-[5-(3-dimetilaminopropoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-il}-amida do ácido 1-(4-isopropilbenzil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



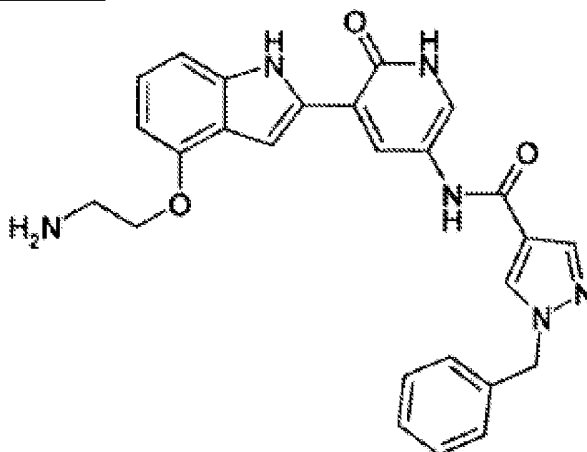
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 121.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com éter dietílico, e isolado como um sólido amarelo, 115 mg, 68%.

LC/MS: RT=1,75 Min (270nm), m/z = 553 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75min (curtopos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,25 (d, 6H), 1,75 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,40 (t, 2H), 2,90 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,20 (d, 1H) 8,45 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,44 (br s, 1H), 11,96 (br s, 1H).

Exemplo 158: (5-[4-(2-amino-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



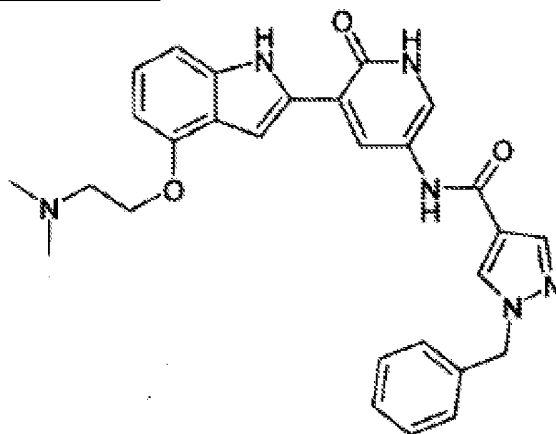
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115, excepto pela utilização do 1H-indol-4-ol e foi adoptado o método de desprotecção alternativo descrito no exemplo 108.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetato de etilo, e isolado como um sólido amarelo, 7 mg, 10%.

LC/MS: RT=1,48 Min (270nm), m/z = 469 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75min (curto pos).

^1H NMR (d_4 MeOD): δ 3,17 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,52 (dd, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,86 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,26 (s, 1H).

Exemplo 159: {5-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



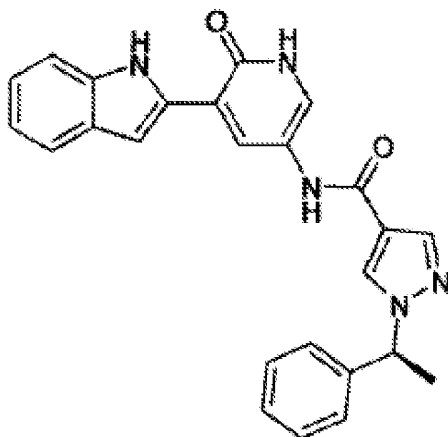
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115, excepto pela utilização do 1H-indol-4-ol e por ter sido adoptado o método de desprotecção alternativo descrito por exemplo 108.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetato de etilo, e isolado como um sólido amarelo, 22 mg, 29%.

LC/MS: RT=1,51 Min (270nm), m/z = 497 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75min (curto pos).

¹H NMR (d₄ MeOD): δ 2,47 (s, 6H), 2,94 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,95 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,29 (s, 1H).

Exemplo 160: 1-((S)-1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico ácido [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 6, seguindo os mesmos procedimentos como para o Exemplo 20, excepto pela utilização de uma modificação no procedimento de acoplamento no Passo 4 que utiliza o intermediário (6h).

Preparação do cloreto de 1-((S)-1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carbonilo (6h).

Um recipiente de 20 mL para microondas foi carregado com éster etílico do ácido 1H-pirazole-4-carboxílico (1 g, 7,1 mmol), (R)-1-feniletanol (1,31 mL, 10,7 mmol), trifenilfosfina (3 g, 11,4 mmol) e tetra-hidrofurano (15 mL). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos antes de adicionar azodicarboxilato de diisopropilo (2,25 mL, 11,14 mmol) com arrefecimento. O recipiente foi aquecido sob irradiação de microondas a 140°C durante 15mins. Após arrefecimento, o solvente foi removido em vácuo e o resíduo purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ com hexano-acetato de etilo/hexano 30% (gradiente) para obter O intermediário (6f), éster etílico do ácido 1-((S)-1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico como um óleo, 1,646 g, 94%.

O intermediário (6f), éster etílico do ácido 1-((S)-1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico (1,525 g, 6,2 mmol) foi agitado numa mistura de tetra-hidrofurano (20 mL) e água (20 mL). Foi adicionado hidróxido de lítio (0,524 g,

12,5 mmol) e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. O volume da mistura reacional foi reduzido e extraiu-se com éter dietílico (3x20 mL). A fase aquosa foi acidificada cuidadosamente utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico 6N. O precipitado resultando foi filtrado, foi lavado com grandes quantidades de água e seco em vácuo para obter o intermediário (6g), ácido 1-((S)-1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico, como um sólido branco, 0,664 g, 49%.

O intermediário (6 g), ácido 1-((S)-1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico (0,5 g, 2,31 mmol) foi agitado em tolueno (20 mL) à TA e foi adicionado cloreto de tionilo (0,34 mL, 4,62 mmol). A mistura reacional foi aquecida lentamente até 90°C e aquecimento mantido durante 3hrs. Após arrefecer a mistura reacional foi concentrada em vácuo. Foi adicionado tolueno ao resíduo e concentrado em vácuo. Isto foi repetido mais três vezes e o composto em epígrafe, o intermediário (6h), cloreto de 1-((S)-1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carbonilo, foi isolado como um óleo, 0,544 g, quantitativo.

Procedimento do Passo 4 modificado.

O intermediário (6c), éster terc-butílico do ácido 2-[5-Amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-il]-indole-1-carboxílico (100 mg, 0,22 mmol) foi agitado em diclorometano (5 mL) à TA com trietilamina (0,092 mL, 0,66 mmol). A mistura reacional

foi arrefecida a 5°C e em seguida a solução do intermediário (6h), cloreto de 1-((S)-1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carbonilo, (54 mg, 0,231 mmol) em diclorometano (1 mL) foi adicionada gota a gota. Após adição a mistura reaccional foi agitada à TA durante 1 hora e em seguida a mistura reaccional foi concentrada em vácuo e o resíduo fraccionado entre acetato de etilo (10 mL) e solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (10 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com mais uma porção de acetato de etilo (10 mL). As fases combinadas de acetato de etilo foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas (Na₂SO₄) e concentradas em vácuo. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com hexano-acetato de etilo/hexano 50% (gradiente) para obter o intermediário desejado, éster terc-butilico do ácido 2-(1-Metil-2-oxo-5-{{[1-((S)-1-fenil-etil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-1,2-di-hidro-piridin-3-il)-indole-1-carboxílico, 0,108 g, 76%.

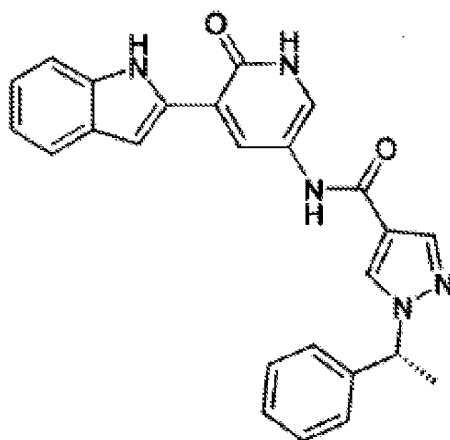
O composto em epígrafe foi purificado por cromatografia *flash* sobre SiO₂ eluindo com diclorometano-metanol/diclorometano 10% (gradiente) para obter o composto em epígrafe desejado como um sólido amarelo, 22 mg, 31%.

LC/MS: TR = 2,07 Min (270nm), m/z = 424 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,84 (d, 3H), 5,69 (q, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 5H), 7,49-

7,54 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 161: 1-((R)-1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico ácido [5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida.



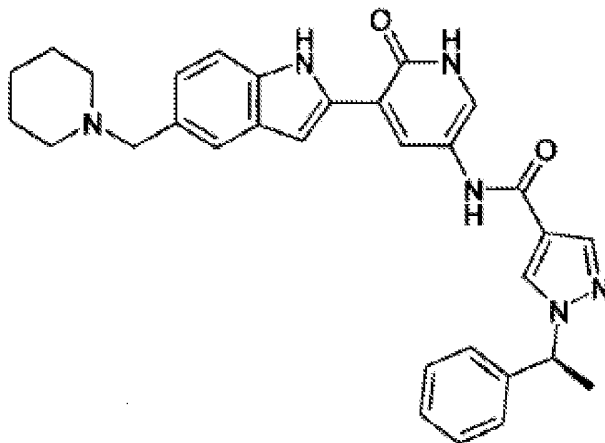
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 6, seguindo os mesmos procedimentos como para o Exemplo 160, excepto o intermediário (6k), cloreto de 1-((R)-1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carbonilo, foi utilizado no procedimento de acoplamento no Passo 4. O intermediário (6k), cloreto de 1-((R)-1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carbonilo, foi sintetizado utilizando o mesmo procedimentos como para o intermediário (6h), mas partindo de (S)-i-feniletanol.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 34 mg, 45%.

LC/MS: TR = 2,07 Min (270nm), m/z = 424 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,84 (d, 3H), 5,69 (q, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 5H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 162: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-((S)-1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 37, fazendo reagir o intermediário (8d), éster terc-butílico do ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidro-piridin-3-ilo]5-(terc-butyl-dimetil-silaniloximetil)-indo-

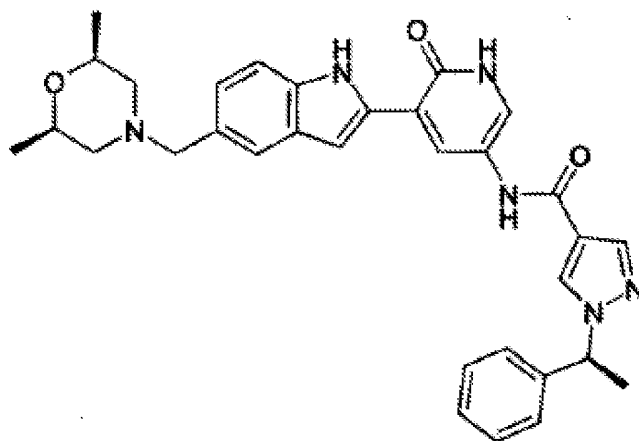
le-1-carboxílico com o intermediário (6h), cloreto de 1-((S)-1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carbonilo no passo de acoplamento como descrito para o exemplo 160.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 131 mg, 71%.

LC/MS: TR = 1,58 Min (270nm), m/z = 521 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,37-1,50 (m, 6H), 1,84 (d, 3H), 2,31 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 5,69 (q, 1H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,28-7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

Exemplo 163: {5-[5-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-((S)-1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico.

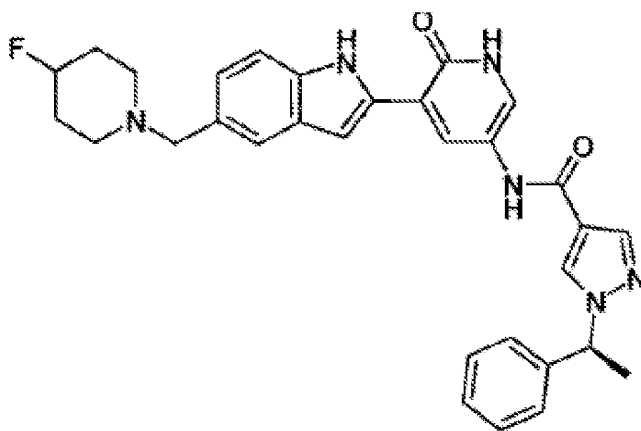


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 162. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 25 mg, 38%.

LC/MS: TR = 1,59 Min (270nm), m/z = 551 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,00 (d, 6H), 1,62 (t, 2H), 1,84 (d, 3H), 2,68 (d, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,28-7,46 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 164: {5-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-((S)-1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



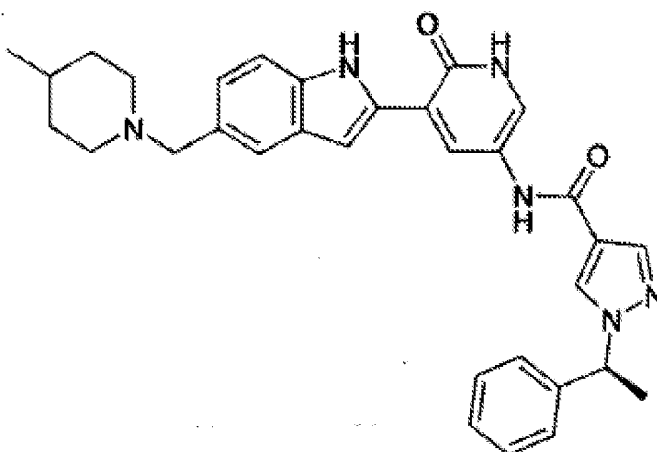
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos

experimentais como para o Exemplo 162. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 37 mg, 57%.

LC/MS: TR = 1,59 Min (270nm), m/z = 539 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,68 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,60-4,72 (m, 1H), 5,70 (q, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,28-7,45 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 165: {5-[5-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-((S)-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



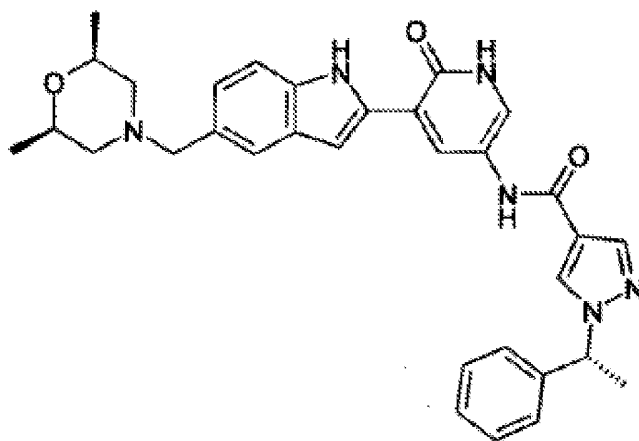
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos

experimentais como para o Exemplo 162. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 40 mg, 54%.

LC/MS: TR = 1,65 Min (270nm), m/z = 535 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,87 (d, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 1,87 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,28- 7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 166:



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 37, fazendo reagir o intermediário (8d), éster terc-butílico do ácido 2-[5-amino-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-ilo]5-(terc-butyl-dimetil-silaniloximetil)-indo-

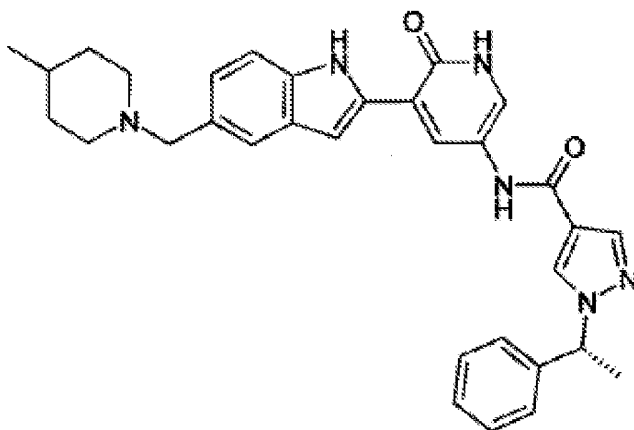
le-1-carboxílico com o intermediário (6k), cloreto de 1-((R)-1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carbonilo no passo de acoplamento como descrito por exemplo 161.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 47 mg, 55%.

LC/MS: TR = 1,61 Min (270nm), m/z = 551 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,01 (d, 6H), 1,62 (t, 2H), 1,84 (d, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,28-7,46 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 167: {5-[5-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-((R)-1-Fenil-etil-1H-pirazole-4-carboxílico.

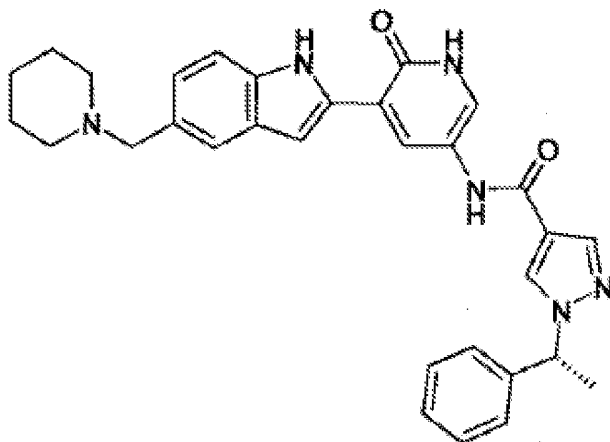


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 166. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 54 mg, 56%.

LC/MS: TR = 1,66 Min (270nm), m/z = 535 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,87 (d, 3H), 1,12 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,84 (d 3H), 1,87 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,28- 7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 168: [6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-((R)-1-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico.

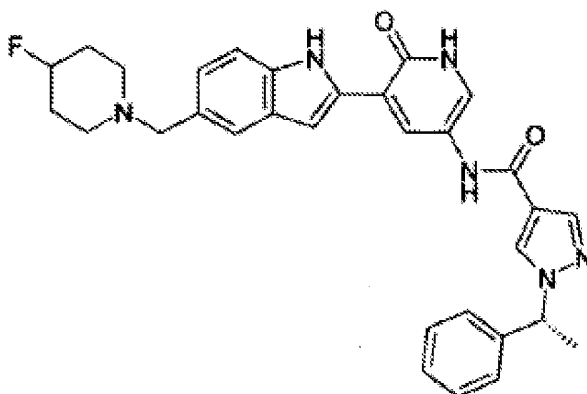


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 166. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 48 mg, 58%.

LC/MS: TR = 1,60 Min (270nm), m/z = 521 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,37-1,50 (m, 6H), 1,84 (d, 3H), 2,31 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 5,70 (q, 1H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,28-7,44 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 169: {5-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-((R)-Fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico.



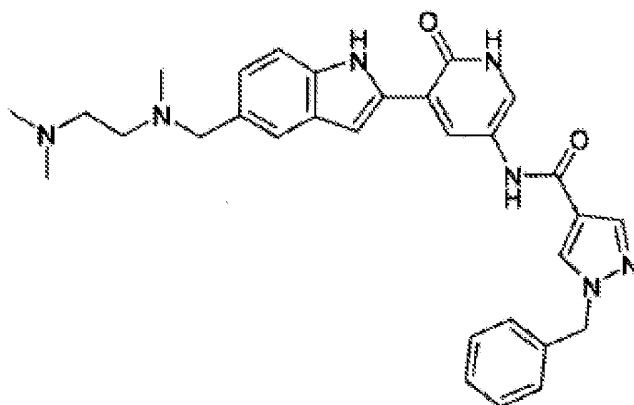
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos

experimentais como para o Exemplo 166. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 49 mg, 53%.

LC/MS: TR = 1,56 Min (270nm), m/z = 539 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,68 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,84 (d, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 4,60-4,72 (m, 1H), 5,70 (q, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,28-7,45 (m, 7H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 170: [5-(5-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-metil)-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



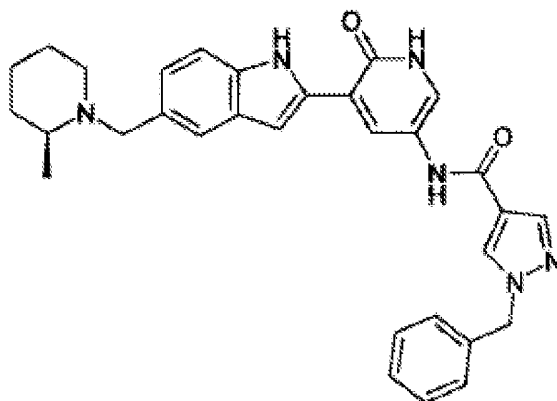
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 28 mg, 24%.

LC/MS: TR = 1,45 Min (270nm), m/z = 522 [M-H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto neg).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 2,15 (s, 9H), 2,42 (s, 4H), 3,52 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,25-7,45 (m, 7H), 7,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,81 (br s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,0 (br s, 1H).

Exemplo 171: 1-Benzil-1H-pirazole-4-carboxílico ácido {5-[5-((S)-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida.



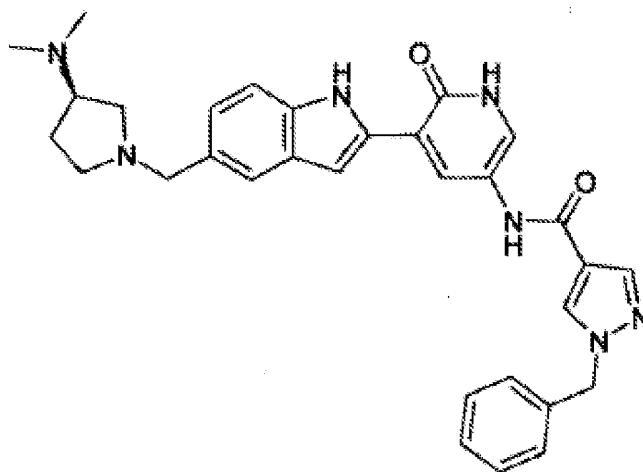
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 58 mg, 56%.

LC/MS: TR = 1,68 Min (270nm), m/z = 519 [M-H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto neg).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,15 (d, 3H), 1,22-1,36 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,12 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 5,4 (s, 2H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,27-7,44 (m, 7H), 7,82 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H), 11,5 (br s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 172: {5-[5-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-ilo}amida do ácido 1-Benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



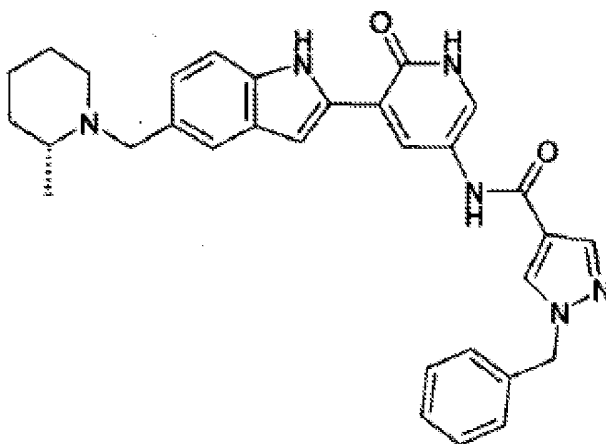
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 42 mg, 31%.

LC/MS: TR = 1,45 Min (270nm), m/z = 534 [M-H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto neg).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,58 (m 1H), 1,82 (m, 1H), 2,05 (s, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 3,58 (dd, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,25-7,45 (m, 7H), 7,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H), 11,5 (br s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 173: {5-[5-((R)-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



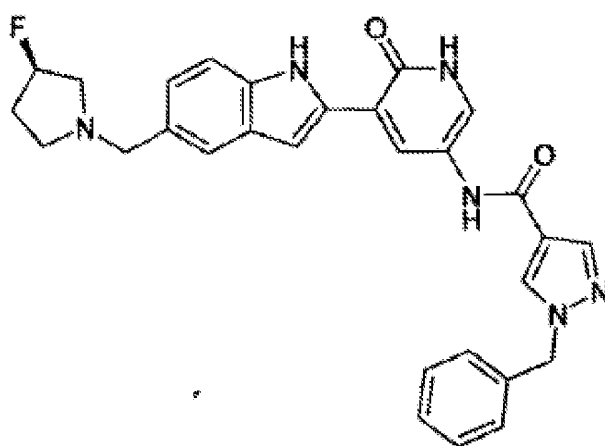
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 20 mg, 20%.

LC/MS: TR = 1,69 Min (270nm), m/z = 519 [M-H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto neg).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,15 (d, 3H), 1,22-1,36 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,12 (d, 1H), 4,0 (d, 1H), 5,4 (s, 2H), 6,99-7,04 (m, 2H), 7,27-7,44 (m, 7H), 7,82 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,82 (br s, 1H), 11,51 (br s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 174: {5-[5-((R)-3-fluoro-Pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-il-1-pirazole-4-carboxílico.



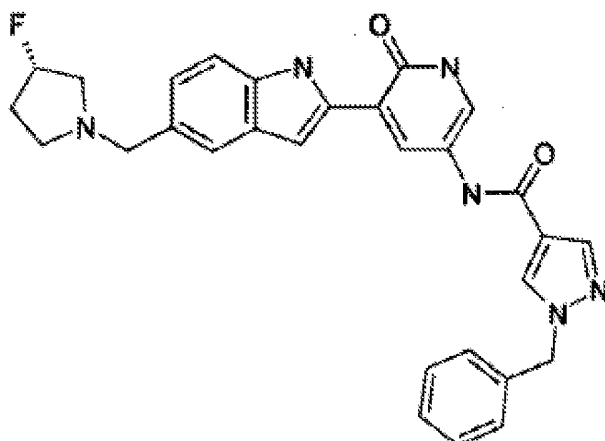
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 20 mg, 20%.

LC/MS: TR = 1,63 Min (270nm), m/z = 509 [M-H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto neg).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,77-1,93 (m, 1H), 2,05-2,2 (m, 1H), 2,3 (q, 1H), 2,53-2,64 (m, 1H), 2,7-2,82 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 5,18 (dt, 1H), 5,4 (s, 2H), 7,0-7,07 (m, 2H), 7,27-7,46 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

Exemplo 175: {5-[5-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do 1-Benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



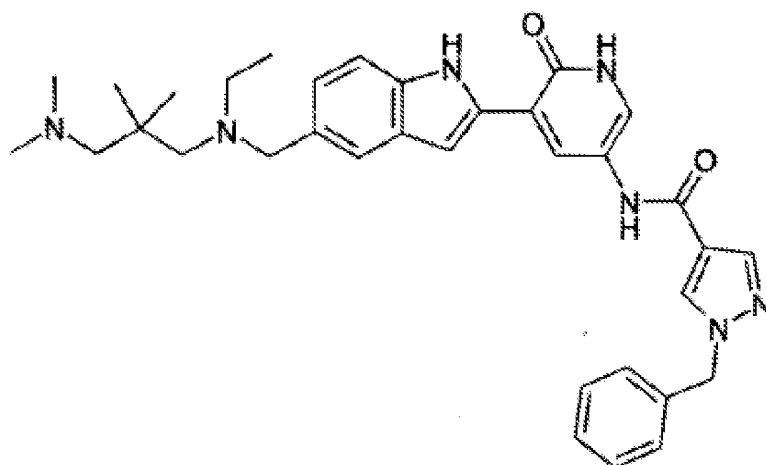
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 76 mg, 81%.

LC/MS: TR = 1,62 Min (270nm), m/z = 509 [M-H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto neg).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,77-1,93 (m, 1H), 2,05-2,2 (m, 1H), 2,3 (q, 1H), 2,53-2,64 (m, 1H), 2,7-2,82 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 5,18 (dt, 1H), 5,4 (s, 2H), 7,0-7,07 (m, 2H), 7,27- 7,46 (m, 7H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,8 (s, 1H), 11,52 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

Exemplo 176: [5-(5-{[(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-etil-amino]-metil}-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



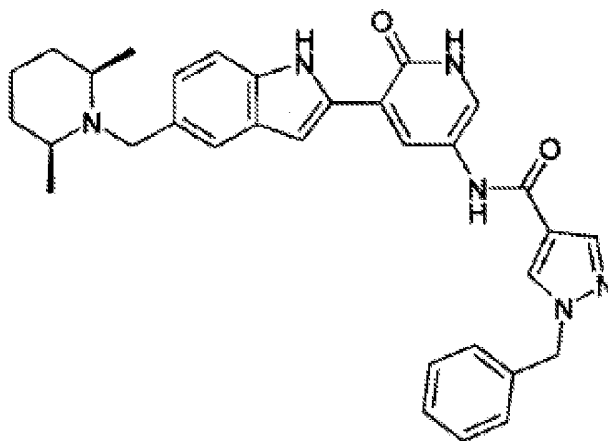
representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51.

Purificação por trituração com acetonitrilo originou o composto em epígrafe como um sólido amarelo, 30 mg, 43%

LC/MS: TR = 1,49 Min (270nm), m/z = 580 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,86 (s, 6H), 0,92 (t, 3H), 2,09 (s, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,31 (s, 2H), 2,42 (q, 2H), 3,64 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,28-7, (m, 7H), 7,80 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,49 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H)

Exemplo 177: {5-[5-(cis-2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 8, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 51, com as modificações que se seguem. A desprotecção do intermediário (8e), éster terc-butílico do ácido 5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[5-{[1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carbonil]-amino}-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-indole-1-carboxílico, pelo processo habitual, originou éster terc-butílico do ácido 2-[5-[(1-benzil-1H-pirazole-4-carbonil)-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-5-hidroximetil-indole-1-carboxílico. Agitou-se DIPEA (153 µL, 0,9 mmol) e éster terc-butílico do ácido 2-[5-[(1-benzil-1H-pirazole-4-carbonil)-amino]-2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-di-hidropiridin-3-il]-5-hidroximetil-indole-1-carboxílico (0,2 g, 0,3 mmol) em 1,2-dicloroetano (5 mL) e arrefeceu-se a 0°C. Adicionou-se gota a gota cloreto de metanossulfonilo (27 µL, 0,36 mmol) a 0°C e agitou-se durante a mais 2 horas a 0°C. Adicionou-se gota a gota cis-2,6-dimetilpiperidina (118 µL, 0,9 mmol) a 0°C e em seguida deixou-se a mistura reaccional atingir a temperatura ambiente. A mistura reaccional foi aquecida ao refluxo de um dia para o outro e em seguida arrefeceu-se até à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo (30 mL), foi lavada com água (30 mL), solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (30 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca (Na₂SO₄) e concentrada em vácuo. O produto bruto resultante foi retomado em metanol (1 mL) e carregado numa coluna SCX de 5g. A coluna foi lavada com metanol e em seguida eluiu-se

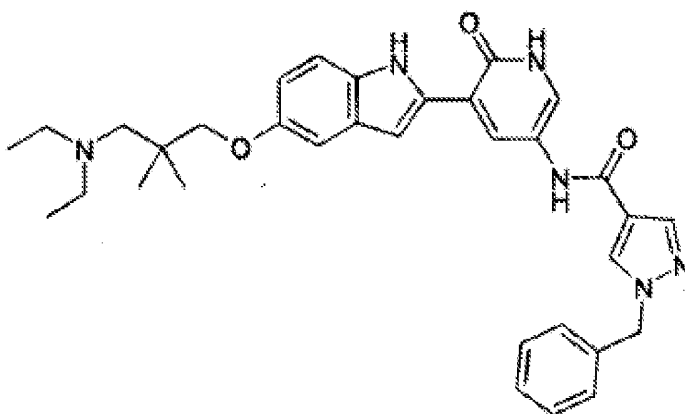
com solução de amónia 7N em metanol. Os eluídos foram concentrados em vácuo para se obter o composto em epígrafe como um sólido castanho claro, 120 mg, 53%.

A desprotecção global no modo habitual originou o composto em epígrafe que foi purificado por trituração com éter dietílico, e isolado como um sólido amarelo, 20 mg, 24%.

LC/MS: TR = 1,72 Min (270nm), m/z = 535 [M+H], Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 1,02 (d, 6H), 1,26 (m, 3H), 1,53-1,60 (m, 3H), 2,45 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,49 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 178: {5-[5-(3-dietilamino-2,2-dimetil-propoxi-1H-indol-2-il)]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



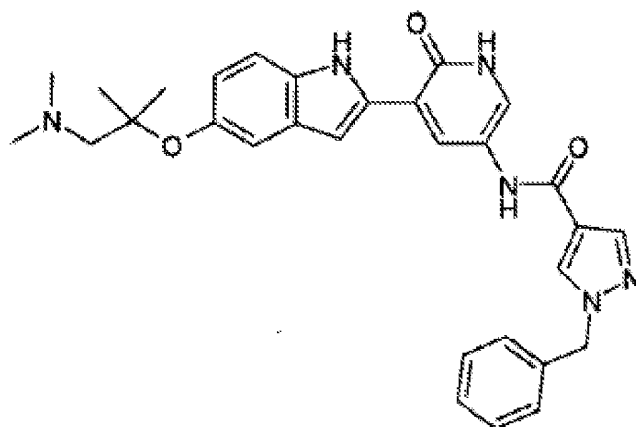
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 50 mg, 47%.

LC/MS: TR = 1,78 Min (270nm), m/z = 567,3 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,90 (t, 6H), 0,95 (s, 6H), 2,35 (s, 2H), 2,50 (q, 4H), 3,65 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,25-7,45 (m, 6H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 12,00 (br s, 1H).

Exemplo 179: {5-[5-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi-1H-indol-2-il)]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115. Presentemente o intermediário cloroalquilo, cloreto de (2-cloro-2-metil-propil)-dimetil-amina, necessário para o Passo 6 não está disponível comercialmente e foi sintetizado de acordo com a metodologia que se segue.

Preparação do cloridrato de (2-cloro-2-metil-propil)-dimetil-amina.

2-Dimetilamino-2-metil-propan-1-ol como uma solução 80% em água (10 mL, 9,1 g, 78 mmol) foi dissolvido em tolueno (100 mL) e em seguida, após agitação durante 30 mins, a fase orgânica foi separada, seca sobre Mg_2SO_4 e em seguida concentrada a um volume de aproximadamente 50 mL. Foi adicionado cloreto de tionilo (95 mmol, 6,9 mL, 11,3g) a esta solução e a mistura foi aquecida a 80°C durante 3hrs. Após arrefecimento, a mistura foi concentrada em vácuo. Foi adicionado tolueno anidro e a mistura foi concentrada em vácuo. Este processo foi repetido mais três vezes com tolueno e uma com isohexano. O resíduo obtido foi suspenso em éter dietílico, separado por filtração e foi lavado com grandes quantidades de éter dietílico antes de ser seco em vácuo à TR. O composto obtido era uma mistura do composto em epígrafe desejado cloridrato de (2-cloro-2-metil-propil)-dimetil-amina (70%) e o isómero (2-cloro-1,1-

dimetil-etil)-dimetil-amina (30%) por NMR. o rendimento total foi de 5,23g (49%).

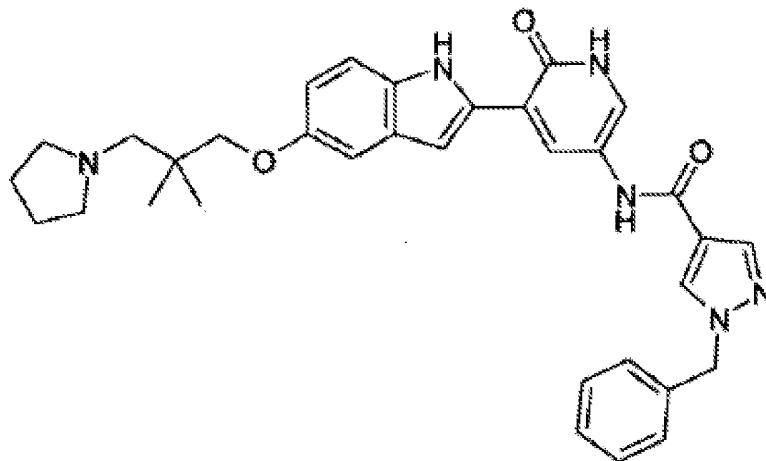
Esta mistura contendo 70% do intermediário desejado e 30% do isómero não desejado foi utilizada no passo de alquilação subsequente sem mais purificação e assim foi obtida uma mistura de dois produtos possíveis. Estes dois produtos foram devidamente separados, antes da desprotecção global, por cromatografia *flash* sobre SiO₂ e o produto desejado foi eluido utilizando diclorometano-metanol/diclorometano 10% (gradiente). O produto não desejado desta reacção permaneceu na coluna.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com éter dietílico, e isolado como um sólido amarelo, 58 mg, 64%.

LC/MS: TR = 1,65 Min (270nm), m/z = 523 [M-H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto neg).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 1,21 (s, 6H), 2,34 (s, 6H), 5,41 (s, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,27-7,41 (m, 6H), 7,82 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,8 (br s, 1H), 11,48 (s, 1H), 12,0 (br s, 1H).

Exemplo 180: {5-[5-(2,2-dimetil-3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115. Neste caso o intermediário cloroalquilo, 1-(3-cloro-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina, necessário para o Passo 6, não estava disponível comercialmente e foi sintetizado de acordo com a metodologia que se segue.

Preparação do cloreto de 1-(3-Cloro-2,2-dimetil-propil)-pirrolidina.

3-Cloro-2,2-dimetil-propionilo (0,5 g, 3,2 mmol) foi agitado em diclorometano (20 mL) à TA com trietilamina (0,9 mL, 6,4 mmol). A mistura reaccional foi arrefecida a 5°C e em seguida foi adicionado gota a gota pirrolidina (0,32 mL, 3,9 mmol). Após a adição a mistura reaccional foi agitada à TA durante 1 hora, e em seguida a mistura reaccional foi lavada com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (2x50 mL), solução aquosa saturada de

cloreto de sódio (50 mL), seca (Na_2SO_4) e concentrada em vácuo para obter 3-cloro-2,2-dimetil-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona como um sólido amarelo, 0,576 g, 94%.

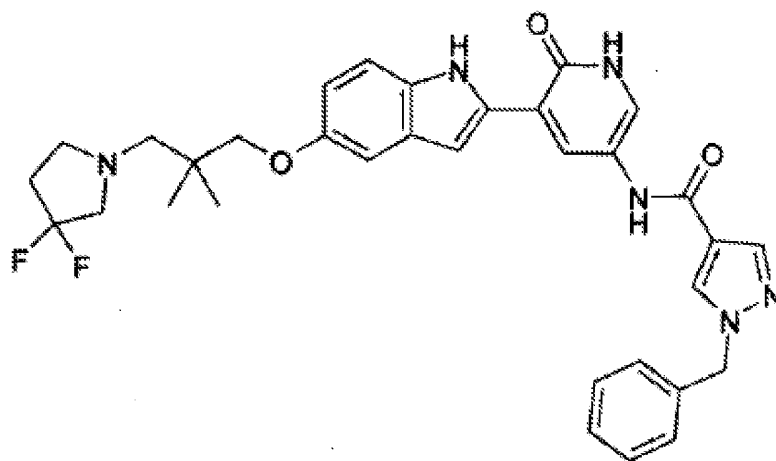
A este intermediário, 3-cloro-2,2-dimetil-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona (0,57 g, 3 mmol) em THF anidro (20 mL) foi adicionado lentamente uma solução de hidreto de alumínio lítio 1M em THF anidro (7,5 mL, 7,5 mmol) à temperatura ambiente. A solução límpida resultante foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente sob azoto para dar uma suspensão. Foi adicionada água (0,3 mL), cuidadosamente, à mistura reaccional e em seguida aquosa solução de hidróxido de sódio 15% p/v (0,3 mL) e água (0,9 mL). A mistura reaccional foi filtrada e o filtrado evaporado até à secura para dar o composto em epígrafe que foi utilizado sem mais purificação.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 104 mg, 54%.

LC/MS: TR = 1,77 Min (270nm), m/z = 565 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,98 (s, 6H), 1,63 (m, 4H), 2,45 (s, 2H), 2,53 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,98 (br s, 1H).

Exemplo 181: (5-{5-[3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-2,2-dimetil-propoxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



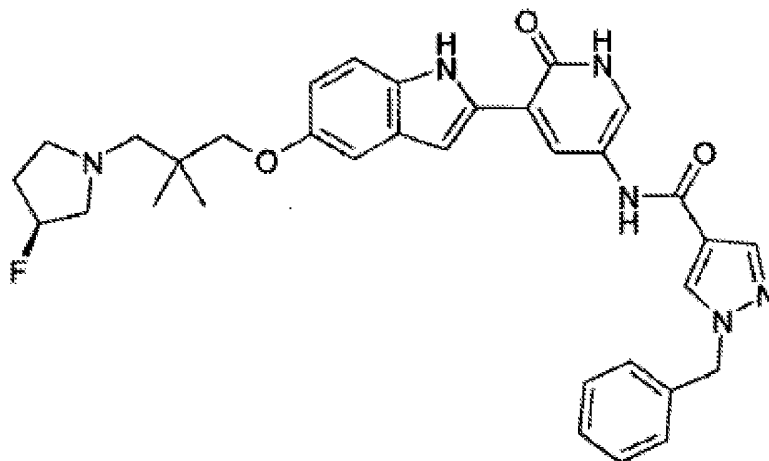
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115. Neste caso o intermediário cloroalquilo relevante, necessário para o Passo 6, não estava disponível comercialmente e foi sintetizado de acordo com o protocolo dado no exemplo 180. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 20 mg, 10%.

LC/MS: TR = 2,11 Min (270nm), m/z = 601 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

¹H NMR (d₆ DMSO): δ 0,98 (s, 6H), 2,18 (m, 2H), 2,47 (s, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 3,67 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,02 (d, 1H),

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,98 (s, 6H), 1,75-2,11 (m, 2H), 2,45 (m, 3H), 2,73-2,86 (m, 3H), 3,68 (s, 2H), 5,05-5,17 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,28-7,41 (m, 6H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H)

Exemplo 183: (5-{5-[3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-2,2-dimetil-propoxi]-1H-indol-2-il}-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.

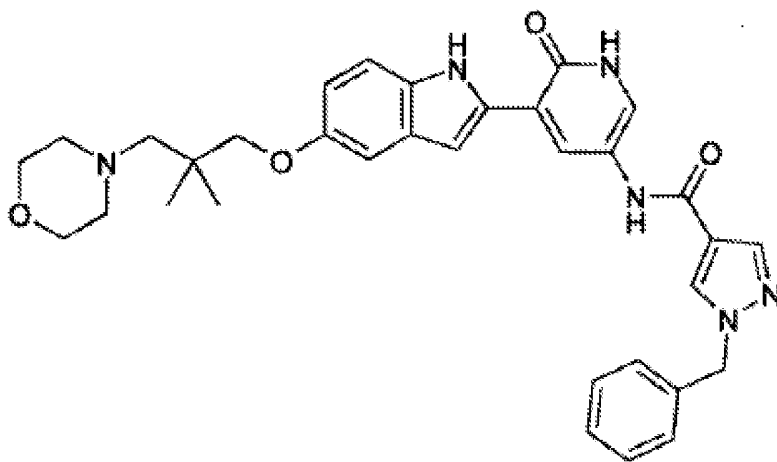


O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, que se seguem os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115. Neste caso o intermediário cloroalquilo relevante, necessário para o Passo 6, não estava disponível comercialmente e foi sintetizado de acordo com o protocolo dado no exemplo 180. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 31 mg, 18%.

LC/MS: TR = 1,57 Min (270nm), m/z = 583 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,98 (s, 6H), 1,77-2,11 (m, 2H), 2,45 (m, 3H), 2,71-2,86 (m, 3H), 3,68 (s, 2H), 5,06-5,17 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,28-7,41 (m, 6H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H)

Exemplo 184: {5-[5-(2,2-dimetil-3-morfolin-4-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico



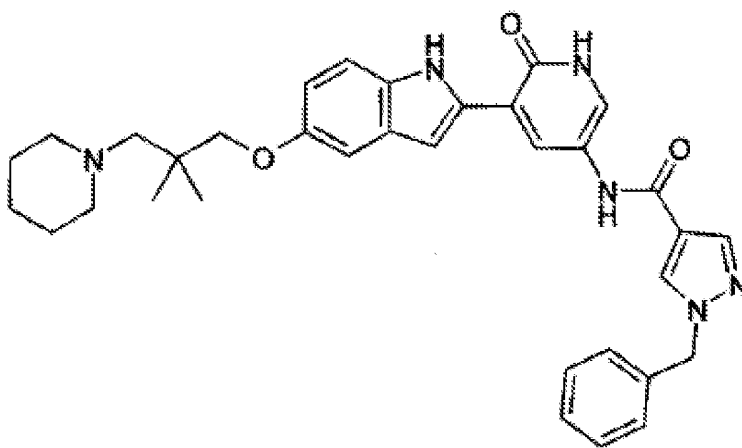
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115. Neste caso o intermediário cloroalquilo relevante, necessário para Passo 6, não estava disponível comercialmente e foi sintetizado de acordo com o protocolo dado no exemplo 180.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 16 mg, 18%.

LC/MS: TR = 1,74 Min (270nm), m/z = 581 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,98 (s, 6H), 2,27 (s, 2H), 2,43 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,84 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 11,99 (br s, 1H).

Exemplo 185: {5-[5-(2,2-dimetil-3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



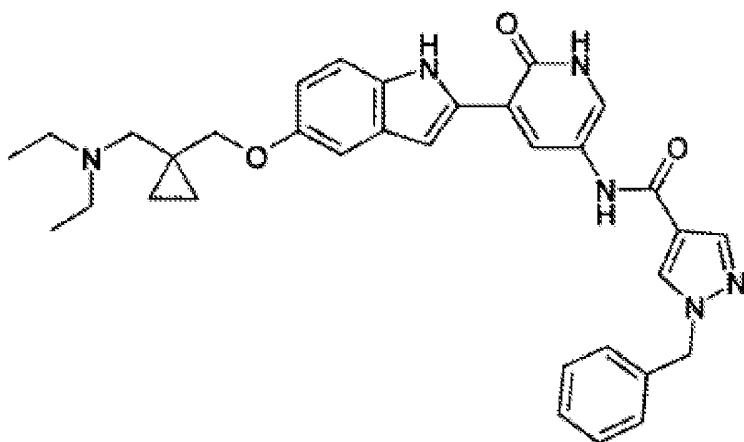
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115. Neste caso o intermediário cloroalquilo relevante necessário para o

Passo 6 não estava disponível comercialmente e foi sintetizado de acordo com o protocolo dado no exemplo 180. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 123 mg, 64%.

LC/MS: TR = 1,79 Min (270nm), m/z = 579 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,94 (s, 6H), 1,30 (m, 2H), 1,42 (m, 4H), 2,22 (s, 2H), 2,40 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 11,97 (br s, 1H).

Exemplo 186: {5-[5-(1-dietilaminometil-ciclopropilmetoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-ilo}amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via

representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115. Neste caso o intermediário cloroalquilo, cloridrato de 1-(1-clorometil-ciclopropilmetil)-pirrolidina, necessário para o Passo 6, não estava disponível comercialmente e foi sintetizado de acordo com a metodologia que se segue.

Preparação do cloridrato de 1-(1-clorometil-ciclopropilmetil)-pirrolidina.

Foi adicionado cloreto de oxalilo (12,5 mL, 2M) em diclorometano a uma solução de éster metílico do ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (2,90 g, 20 mmol) em diclorometano (50 mL) a 0°C (gelo/água) e a solução foi agitada. Foi adicionado DMF (100µl) e a solução foi agitada durante ~2hrs à temperatura ambiente, para dar uma solução amarelo pálido. A solução foi concentrada até um semi-sólido amarelo.

O semi-sólido foi retomado em THF (20 mL) e a solução foi arrefecida, 0°C (gelo/água), e foi adicionada pirrolidina (6 mL, 71 mmol) lentamente e a suspensão resultante foi agitada durante ~60mins. Foi adicionado acetato de etilo (150 mL) e a mistura foi lavada com água (2x 75 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (75 mL). A solução foi seca sobre sulfato de magnésio anidro e foi concentrada para dar o éster metílico do ácido 1-(pirrolidino-1-carbonil)-ciclopropanocarboxílico como um óleo amarelo/castanho 2,20 g, 55%.

Foi adicionado lentamente uma solução de hidreto de alumínio lítio (20 mL, 1 M) em THF a uma solução de éster metílico do ácido 1-(pirrolidino-1-carbonil)-ciclopropanocarboxílico (2,2 g, 11 mmol) em THF a 0°C (gelo/água), sob uma atmosfera de azoto, e a solução resultando foi agitada durante ~3 hrs à temperatura ambiente. A solução foi arrefecida, 0°C (gelo/água), e foi adicionada uma porção de sulfato de sódio decahidratado (4,9 g, 15 mmol) para dar uma suspensão branca. Foi adicionado éter dietílico (25 mL) e a suspensão foi agitada durante ~18hrs à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi filtrada, através de celite, e os sólidos foram lavados com éter dietílico (2x 50 mL). Os filtrados combinados foram concentrados para dar (1-pirrolidin-1-ilmetil-ciclopropil)-metanol como um óleo amarelo pálido 1,45 g, 84%.

Foi adicionado cloreto de tionilo (1 mL, 13,7 mmol) a uma solução de (1-pirrolidin-1-ilmetil-ciclopropil)-metanol (1,45 g, 9,3 mmol) em tolueno (20 mL) para dar uma suspensão castanho pálido. A suspensão foi aquecida, 110°C, durante ~ 3hrs para dar uma suspensão castanho escuro. Deixou-se a suspensão resultante arrefecer e concentrou-se até um sólido castanho. A trituração com éter dietílico (40 mL) do intermediário desejado, cloridrato de 1-(1-clorometil-ciclopropilmetil)-pirrolidina como um pó castanho 1,6 g, 82%.

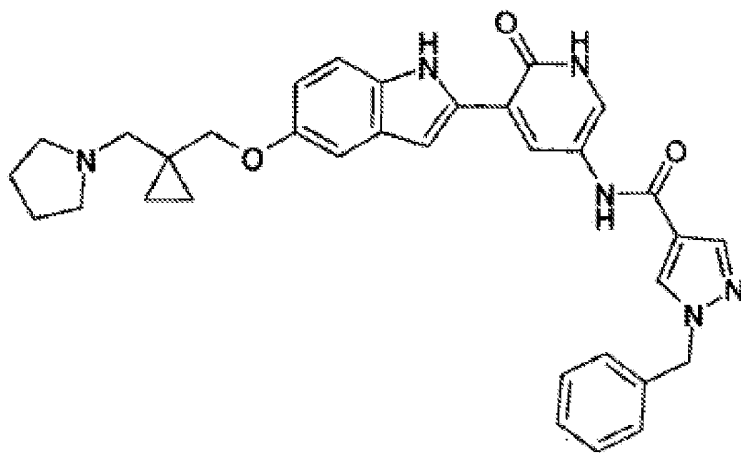
O composto em epígrafe foi purificado por tritu-

ração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 145 mg, 58%.

LC/MS: TR = 1,76 Min (270nm), m/z = 565,3 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,40 (t, 2H), 0,60 (t, 2H), 0,95 (t, 6H), 2,45 (s, 2H), 2,50 (q, 4H), 3,85 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,25-7,45 (m, 6H), 7,85 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 11,95 (br s, 1H).

Exemplo 187: {6-oxo 5-[5-(1-pirrolidin-1-ilmetil-ciclopropilmetoxi)-1H-indol-2-il]-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-Benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



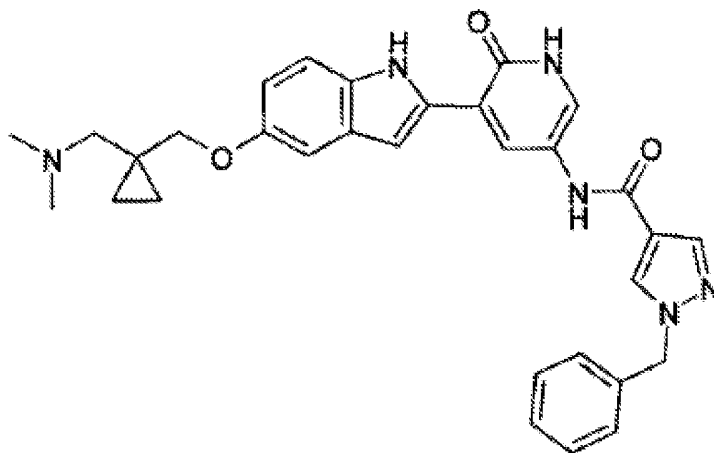
O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115. Neste caso o

intermediário cloroalquilo relevante, necessário para o Passo 6, não estava disponível comercialmente e foi sintetizado de acordo com o protocolo dado no exemplo 186. O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 175 mg, 62%.

LC/MS: TR = 1,73 Min (270nm), m/z = 563,3 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,40 (t, 2H), 0,50 (t, 2H), 1,65 (br s, 4H), 2,45 (s, 2H), 2,50 (br s, 4H), 3,85 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,25-7,40 (m, 6H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 11,95 (br s, 1H).

Exemplo 188: {5-[5-(1-dimetilaminometil-ciclopropilmetoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico.



O composto em epígrafe foi preparado pela via representada no Esquema 11, seguindo os mesmos procedimentos experimentais como para o Exemplo 115. Neste caso o intermediário cloroalquilo relevante, necessário para o Passo 6, não estava disponível comercialmente e foi sintetizado de acordo com o protocolo dado no exemplo 186.

O composto em epígrafe foi purificado por trituração com acetonitrilo, e isolado como um sólido amarelo, 190 mg, 66%.

LC/MS: TR = 1,71 Min (270nm), m/z = 537,3 [M+H].
Tempo total da corrida 3,75 min (curto pos).

^1H NMR (d_6 DMSO): δ 0,40 (q, 2H), 0,60 (q, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,25 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,25-7,45 (m, 6H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 11,95 (br s, 1H).

Procedimentos Gerais

Todos os reagentes obtidos de fontes comerciais foram utilizados sem mais purificação. Os solventes anidros foram obtidos de fontes comerciais e utilizado sem mais secagem. A cromatografia *flash* foi levada a cabo em cartuxos pré empacotados de sílica-gel (Strata Si-1 61 Å, Phenomenex, Cheshire, UK ou IST Flash II, 54 Å, Argonaut, Hengoed, UK). A cromatografia em camada fina foi levada a

cabo em placas 5 x 10 cm revestidas com sílica-gel Merck Type 60 F₂₅₄. O aquecimento por microondas foi levado a cabo num instrumento Biotage Initiator™ 2,0.

Os compostos da presente invenção foram caracterizados por cromatografia líquida de alto desempenho-espectrometria de massa (HPLC-MS) quer num Agilent HP1200 Rapid Resolution Mass detector 6140 multi fonte com M/z a variar de 150 a 1000 u.m.a. ou um Agilent HP1100 Mass detector 1946D de fonte ESI M/z a variar de 150 a 1000 u.m.a. As condições e métodos listados abaixo são idênticos para as duas máquinas.

Coluna para a corrida de 3,75 min: Gemini 5µm, C18, 30 mm x 4,6mm (Phenomenex).

Temperatura: 35°C.

Coluna para a corrida de 1,9 min: LunaHST 2,5 µm, C18, 50 x 2 mm (Phenomenex).

Temperatura: 55°C.

Fase móvel: A-Água + /formato de amónio 10 mmol + 0,08% (v/v) ácido fórmico a pH ca 3,5.

B-Acetonitrilo 95% + A 5% + ácido fórmico 0,08% (v/v)

Tabela de gradiente do método "Curto", quer ionização positiva (pos) quer positiva e negativa (pos/neg)

Tempo (min)	Solvente A(%)	Solvente B(%)	Fluxo (mL/min)
0	95	5	2
0,25	95	5	2
2,50	95	5	2
2,55	5	95	3
3,60	5	95	3
3,65	5	5	2
3,70	95	5	2
3,79	95	5	2

Tabela de gradiente do método "Super Curto", quer ionização positiva (pos) quer positiva e negativa (pos/neg)

Tempo (min)	Solvente A(%)	Solvente B(%)	Fluxo (mL/min)
0	95	5	1,1
0,12	95	5	1,1
1,30	5	95	1,1
1,35	5	95	1,7
1,85	5	95	1,7
1,90	5	95	1,7
1,95	95	5	1,7

Detecção: detecção por UV a 230, 254 e 270 nm.

Os compostos da presente invenção foram também caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear (NMR). A análise foi levada a cabo num espectrómetro Bruker DPX400 e os espectros de NMR de protão foram traçados a 400 MHz. O espectro de referência foi o desvio químico conhecido do solvente. Os dados de NMR de protão são apresentados como se segue: desvio químico (δ) em ppm, em seguido pela multiplicidade, em s = singlete, d = dubleto, t = triplete, q = quarteto, m = multiplete, dd = dubleto de dubletos, dt = dubleto de triplete, dm = dubleto de multipletos, ddd = dubleto de dubleto de dubletos, td = triplete de dubleto, qd = quarteto de dubleto e br = mal definido, e finalmente a integração.

Alguns compostos da invenção foram purificados por HPLC preparativo. Estes foram levados a cabo sistema Waters FractionLynx MS autopurification, com uma coluna Gemini[®] 5 μ m C18(2), 100 mm x 20 mm i.d. de Phenomenex, funcionando com um fluxo de 20 cm³min⁻¹ com detecção por UV diode array (210-400 nm) e por recolha directa das massas. Os gradientes utilizados para cada composto são mostrados na Tabela 1.

A pH 4: solvente A = acetato de amónio 10 mM com água grau HPLC + ácido fórmico 0,08% v/v. Solvente B = acetonitrilo Grau HPLC 95% v/v + solvente A 5% v/v + ácido fórmico 0,08% v/v.

A pH 9: solvente A = acetato de amónio 10 mM com água grau HPLC + solução de amónia 0,08% v/v. Solvente B = acetonitrilo Grau HPLC 95% v/v + solvente A 5% v/v + solução de amónia 0,08% v/v.

O espectrómetro de massa foi um Waters Micromass ZQ2000 spectrometer, operando em modos de ionização de spray electrónico positivo ou negativo, numa gama de varrimento de pesos moleculares de 150 ao 1000.

Os nomes químicos da IUPAC foram gerados utilizando AutoNom Standard.

Protocolos de Ensaio

(i) Ensaio da Enzima CHK1

Ensaaios da actividade da quinase CHK1 foram levados a cabo por monitorização da fosforilação de um peptídeo sintético *Chktide* com a sequência de amino ácido, KKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR. A mistura de ensaio contendo o inibidor e a enzima CHK1 foram misturadas numa placa de microtitulação num volume final de 50µl e foi incubada durante 40 minutos a 30°C.

A mistura de ensaio contem ATP 0,01 mM não marcado, ^{33}P -γ-ATP 0,5µCi, *Chktide* 14,8µM, BSA 0,1mg/mL, Hepes-NaOH 50mM pH 7,5 e His-CHK1 (Invitrogen) enzima

12,5nM. A reacção foi parada por adição de 50µL ácido fosfórico 50 mM. 90µL da mistura foram transferidos para um prato de filtração (Millipore) de 96-poços *multiscreen* MAPHNOB pré-molhado e foi filtrada num sistema de vácuo. A placa de filtração foi lavada por 3 adições sucessivas de 200 µL de ácido fosfórico 50 mM e em seguida com 100µL de metanol. A placa de filtração foi seca durante 10 min a 65°C, foi adicionado o cintilante e peptídeo fosforilado foi quantificado num contador de cintilação (Trilux, PerkinElmer).

Os compostos testados no ensaio anterior foram atribuídos a uma das três gamas de actividade, nomeadamente A = IC₅₀ <100 nM, B = IC₅₀ >100 nM e <500nM ou C = IC₅₀ >500nM e <1500nM como indicado na tabela abaixo.

Tabela de Actividades da Enzima CHK1

Exemplo	Actividade	Exemplo	Actividade
1	A	95	A
2	B	96	A
3	C	97	A
4	A	98	A
5	B	99	A
6	B	100	A
7	C	101	A
8	B	102	A
9	A	103	A

(continuação)

Exemplo	Actividade	Exemplo	Actividade
10	A	104	A
11	A	105	A
12	B	106	A
13	A	107	A
14	B	108	A
15	A	109	A
16	A	110	B
17	C	111	A
18	C	112	A
19	B	113	A
20	A	114	A
21	A	115	A
22	A	116	A
23	A	117	A
24	A	118	A
25	B	119	A
26	A	120	AA
27	A	121	A
28	A	122	A
29	A	123	A
30	B	124	A
31	A	125	A
32	B	126	A
33	B	127	A
34	C	128	A
35	A	129	A

(continuação)

Exemplo	Actividade	Exemplo	Actividade
36	B	130	A
37	A	131	A
38	A	132	A
39	A	133	A
40	A	134	A
41	A	135	A
42	A	136	A
43	A	137	A
44	A	138	A
45	A	139	A
46	A	140	A
47	A	141	A
48	A	142	A
49	A	143	A
50	A	144	A
51	A	145	A
52	A	146	A
53	A	147	A
54	A	148	A
55	A	149	A
56	A	150	A
57	A	151	A
58	A	152	A
59	A	153	A
60	A	154	C
61	A	155	A

(continuação)

Exemplo	Actividade	Exemplo	Actividade
62	A	156	A
63	A	157	A
64	A	158	A
65	A	159	A
66	A	160	B
67	A	161	A
68	A	162	A
69	A	163	A
70	A	164	A
71	A	165	A
72	A	166	A
73	A	167	A
74	A	168	A
75	A	169	A
76	A	170	A
77	A	171	A
78	A	172	A
79	A	173	A
80	A	174	A
81	A	175	A
82	A	176	A
83	A	177	A
84	A	178	A
85	A	179	A
86	A	180	A
87	A	181	A

(continuação)

Exemplo	Actividade	Exemplo	Actividade
88	A	182	A
89	A	183	A
90	A	184	A
91	A	185	A
92	A	186	A
93	A	187	A
94	A	188	A

(ii) Ensaio Celular de CHK1-Ensaio de EC₅₀ de Gencitabina

O ensaio de EC₅₀ da gencitabina foi desenvolvido como um método rápido de fazer um rastreio de inibidores de CHK1 para determinar a sua actividade celular relativa. Este ensaio utiliza uma característica do efeito dos inibidores de CHK1 sobre a toxicidade da gencitabina. Na ausência de um inibidor de CHK1, gencitabina actua predominantemente como um antimetabolito e assim induz muito pouca morte celular, mesmo para concentrações elevadas. Estas podem ser tão altas como 70-80% de sobrevivência para concentrações excedendo 1 µM. No entanto, na presença de um inibidor de CHK1, o mecanismo de acção da gencitabina muda para um modo de acção citotóxico mais clássico. Por exemplo, a fracção de células que sobrevivem pode ser reduzida para cerca de 30% e abaixo.

As concentrações de gencitabina podem ser selec-

cionadas de modo que na ausência de um inibidor de CHK1, não haja efeito sobre a sobrevivência celular célula mas que na presença de um inibidor CHK1 seja altamente citotóxico. Foram colocadas 10000 células HT29 por poço numa placa de 96 poços e deixaram-se fixar a 37°C numa incubadora humidificada com 5% de CO₂ durante 18 horas. Inibidores de CHK1 foram em seguida titulados na presença de 10, 15 e 20nM gencitabina durante 72 horas e o EC₅₀ foi determinado corando com sulforrodamina B (SRB) e a absorvância a 540nm é determinada.

Os compostos foram testados no ensaio anterior na presença de gencitabina a 10nM, e atribuídos a um de dois intervalos de actividade, nomeadamente A = EC₅₀ <100 nM ou B = EC₅₀ >100 nM e <500nM como indicado na tabela abaixo.

Tabela Actividades Celulares de CHK1

Exemplo	Actividade	Exemplo	Actividade
20	B	171	A
38	B	173	A
49	A	176	B
52	A	177	A
71	A	178	A
78	A	179	A
87	A	180	A
120	A	185	A
166	A	186	A

(iii) Xenoenxerto HT 29 em Ratos Nude

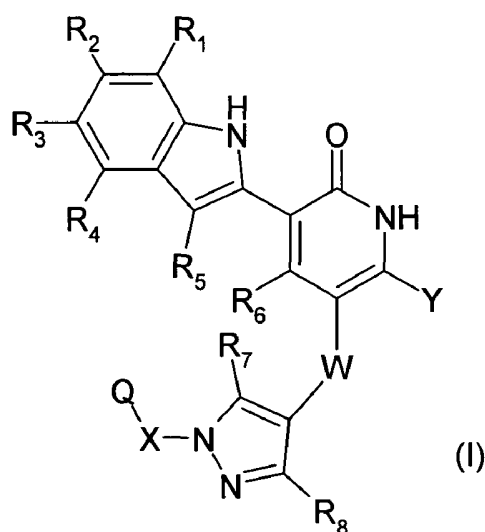
5×10^6 HT29 células foram implantadas de modo subcutâneo nos flancos de ratos nude Balb-c. Depois de atingirem aproximadamente 100mm^3 , os animais foram separados de modo aleatório em grupos de controlo e de tratamento. Os animais foram doseados duas vezes por semana com doses baixas de gencitabina (10mg/kg) ie nos dias 1, 4, 8, e 11, e foram doseados com composto na dosagem de tolerância máxima (MTD) 24 e 30 horas depois da dose de gencitabina. O volume do tumor foi determinado medido três vezes por semana com compasso. Veículo foi doseado em vez do ingrediente activo em animais de controlo.

Fig 1 mostra os resultados *in vivo* da potenciação do composto do Exemplo 20 em combinação com gencitabina. Programação da Dosagem: Gencitabina 10 mg/kg i.p. dias 1, 4, 8 e 11 (quadrados) ou gencitabina 10 mg/kg i.p. mais Exemplo 20 a 30mg/kg i.v. 24 e 30 horas depois da gencitabina (triângulos). O veículo (círculos) foi doseado em vez do ingrediente activo em animais de controlo. Os volumes dos tumores foram determinados medindo 3 vezes por semana com compasso.

Lisboa, 2 de maio de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável:



em que

R_1 , R_2 , R_5 e R_6 são independentemente seleccionados de hidrogénio, hidroxí, metilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoxi, trifluorometoxi, metilamino e dimetilamino;

R_3 , e R_4 são independentemente seleccionados de hidrogénio, hidroxí, C_1 - C_3 alquilo, fluoro- $(C_1$ - $C_3)$ -alquilo, hidroxí- $(C_1$ - $C_3)$ -alquilo, C_1 - C_3 alcoxi, fluoro- $(C_1$ - $C_3)$ -alcoxi, hidroxí- $(C_1$ - $C_3)$ -alcoxi, $-N(R_{11})-R_{12}$, $-Alc-N(R_{11})-R_{12}$, $-O-Alc-N(R_{11})-R_{12}$, $-C(=O)OH$, carboxi- $(C_1$ - $C_3)$ -alquilo, ou $-C(=O)-NH-R_{13}$;

Alc é um radical C_1-C_6 alcileno de cadeia linear ou ramificada divalente;

R_7 e R_8 são independentemente seleccionados de hidrogénio, hidroxí, ou C_1-C_3 alcoxi;

X é uma radical divalente C_3-C_3 alcileno de cadeia linear, opcionalmente substituído em um ou mais carbonos por R_9 e/ou R_{10} ;

R_9 e R_{10} são independentemente seleccionados de metilo, hidroxí, ou flúor;

R_{11} é hidrogénio, C_1-C_3 alquilo, ou fluoro- (C_1-C_6) -alquilo, e

R_{12} é C_1-C_3 alquilo ou hidroxí- (C_1-C_6) -alquilo, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído na porção alquilo por fenilo, C_1-C_3 alcoxi- (C_1-C_3) -alquil-, halo- (C_1-C_4) -alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, metilsulfonil- (C_1-C_3) -alquilo ou $-N(R_{18})-R_{19}$;

R_{13} é hidrogénio, C_1-C_3 alquilo, fluoro- (C_1-C_3) -alquilo, ou a radical de fórmula $-Alc-N(R_{14})-R_{15}$;

R_{14} e R_{15} são independentemente seleccionados de hidrogénio, C_1-C_3 alquilo, ou fluoro- (C_1-C_3) -alquilo;

ou R_{11} e R_{12} , ou R_{14} e R_{15} , em conjunto com o átomo

de azoto ao qual estão respectivamente ligados, formam um anel heterocíclico monocíclico, de 4 a 6 membros, opcionalmente substituído, não tendo mais de três heteroátomos adicionais independentemente seleccionados de oxigénio, enxofre e azoto;

W é seleccionado de $-C(=O)-N(-R_{16})-$ ou $-N(-R_{17})-C(=O)-$;

R_{16} ou R_{17} é seleccionado de hidrogénio, C_1-C_3 alquilo, ou fluoro- (C_1-C_3) -alquilo;

R_{18} e R_{19} são seleccionados de hidrogénio, C_1-C_3 alquilo, ou fluoro- (C_1-C_3) -alquilo, ou R_{18} e R_{19} em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão respectivamente ligados, formam um anel heterocíclico monocíclico, de 4 a 6 membros, opcionalmente substituído, não tendo mais de três heteroátomos adicionais independentemente seleccionados de oxigénio, enxofre e azoto;

Y é hidrogénio, C_1-C_3 alquilo, C_1-C_3 alcoxi, ou halogéneo; e

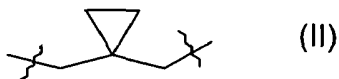
Q é seleccionado de fenilo opcionalmente substituído, ciclo-hexilo opcionalmente substituído, ou um anel heteroarilo monocíclico de 6 membros opcionalmente substituído.

2. Composto como reivindicado na reivindicação

1 em que R_3 ou R_4 é seleccionado de $-N(R_{11})-R_{12}$, $-Alc-N(R_{11})-R_{12}$, ou $-O-Alc-N(R_{11})-R_{12}$, em que R_{11} e R_{12} em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel piperidina, morfolina, ou piperazina, opcionalmente substituído por C_1-C_3 alquilo, hidroxí-(C_1-C_3 alquil)- ou flúor; ou

em que R_3 ou R_4 é seleccionado de $-N(R_{11})-R_{12}$, $-Alc-N(R_{11})-R_{12}$, ou $-O-Alc-N(R_{11})-R_{12}$, em que R_{11} e R_{12} são independentemente seleccionados de metilo e etilo, ou R_{11} é metilo ou etilo e R_{12} é $-N(R_{18})-R_{19}$ em que R_{18} e R_{19} são independentemente seleccionados de metilo e etilo.

3. Composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações anteriores em que Alc é $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ ou é um radical divalente de fórmula (II):



4. Composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações anteriores em que R_1 , R_2 , R_5 e R_6 são cada um hidrogénio ou R_1 , R_2 , R_4 , R_5 e R_6 são cada um hidrogénio.

5. Composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações anteriores em que Y é hidrogénio ou metilo.

6. Composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações anteriores em que W é -NH-C(=O)- em que o grupo carbonilo está ligado ao anel pirazole.

7. Composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações anteriores em que R_7 e R_8 são ambos hidrogénio.

8. Composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações anteriores em que X é $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-}$ ou $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$.

9. Composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações anteriores em que Q é opcionalmente fenilo substituído.

10. Composto como reivindicado na reivindicação 9 em que o substituinte ou substituintes no anel fenilo é/são seleccionado(s) de metilo, trifluorometilo, metoxi, flúor, cloro, ou ciano.

11. Composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 em que Q é ciclo-hexilo ou pirid-3-ilo.

12. Composto como reivindicado na reivindicação 1 em que:

R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 e R_8 são cada um hidrogénio;

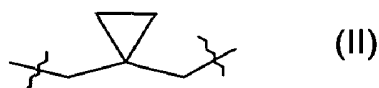
Y é hidrogénio ou metilo;

W é -NH-C(=O)- em que o grupo carbonilo está ligado ao anel pirazol;

R_3 é $\text{-N(R}_{11}\text{)-R}_{12}$, $\text{-Alc-N(R}_{11}\text{)-R}_{12}$, ou $\text{-O-Alc-N(R}_{11}\text{)-R}_{12}$;

R_{11} e R_{12} em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico monocíclico, de 5 a 6 membros, opcionalmente substituído, não tendo mais de três heteroátomos adicionais independentemente seleccionados de oxigénio, enxofre e azoto; ou R_{11} e R_{12} são independentemente seleccionados de metilo e etilo; ou R_{11} é metilo ou etilo e R_{12} é $\text{-N(R}_{18}\text{)-R}_{19}$ em que R_{18} e R_{19} são independentemente seleccionados de metilo e etilo;

Alc é $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{C(CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-}$ ou é um radical divalente de fórmula (II):



X é $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-}$ ou $\text{-C(CH}_3)_2\text{-}$; e

Q é fenilo, opcionalmente substituído por um ou dois substituintes seleccionados de $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo, fluoro- $\text{(C}_1\text{-C}_3\text{)}$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcoxi, fluoro- $\text{(C}_1\text{-C}_3\text{)}$ alcoxi, halogéneo, e ciano.

13. Composto como reivindicado na reivindicação 12 em que R₁₁ e R₁₂ em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel piperidina, morfolina, ou piperazina, opcionalmente substituído por C₁-C₃ alquilo ou flúor.

14. Composto como reivindicado na reivindicação 1, seleccionado do grupo constituído por:

[5-(1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico,

[6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-(4-metil-benzil)-1H-pirazole-4-carboxílico,

{5-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico,

[6-oxo-5-(5-piperidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico,

{5-[5-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico,

{5-[5-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico,

{5-[5-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico,

{5-[5-(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propoxi)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico,

{5-[5-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-((R)-1-fenil-etil)-1H-pirazole-4-carboxílico,

{5-[5-((S)-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico,

{5-[5-((R)-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico,

[5-(5-(((3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-etil-amino)-metil)-1H-indol-2-il)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il]-amida do ácido 1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico,

{5-[5-(cis-2,6-dimetil-piperidin-1-ilmetil)-1H-

indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido
1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico,

{5-[5-(3-dietilamino-2,2-dimetil-propoxi)-1H-
indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido
1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico,

{5-[5-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi)-1H-
indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido
1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico,

{5-[5-(2,2-dimetil-3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-
indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido
1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico,

{5-[5-(2,2-dimetil-3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-
indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il}-amida do ácido
1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico,

{5-[5-(1-dietilaminometil-ciclopropilmetoxi)-1H-
indol-2-il]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-amida do ácido
1-benzil-1H-pirazole-4-carboxílico,

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

15. Composição farmacêutica compreendendo um
composto como reivindicado em qualquer uma das reivindi-
cações anteriores e um ou mais veículos e/ou excipientes

farmaceuticamente aceitáveis, e que opcionalmente contem também um agente citotóxico ou citostático.

16. Composto como reivindicado em qualquer umas das reivindicações 1 a 14 para ser utilizado no tratamento de cancro, opcionalmente em combinação com radioterapia ou quimioterapia, ou para o tratamento de uma doenças auto-imune.

Lisboa, 2 de maio de 2014

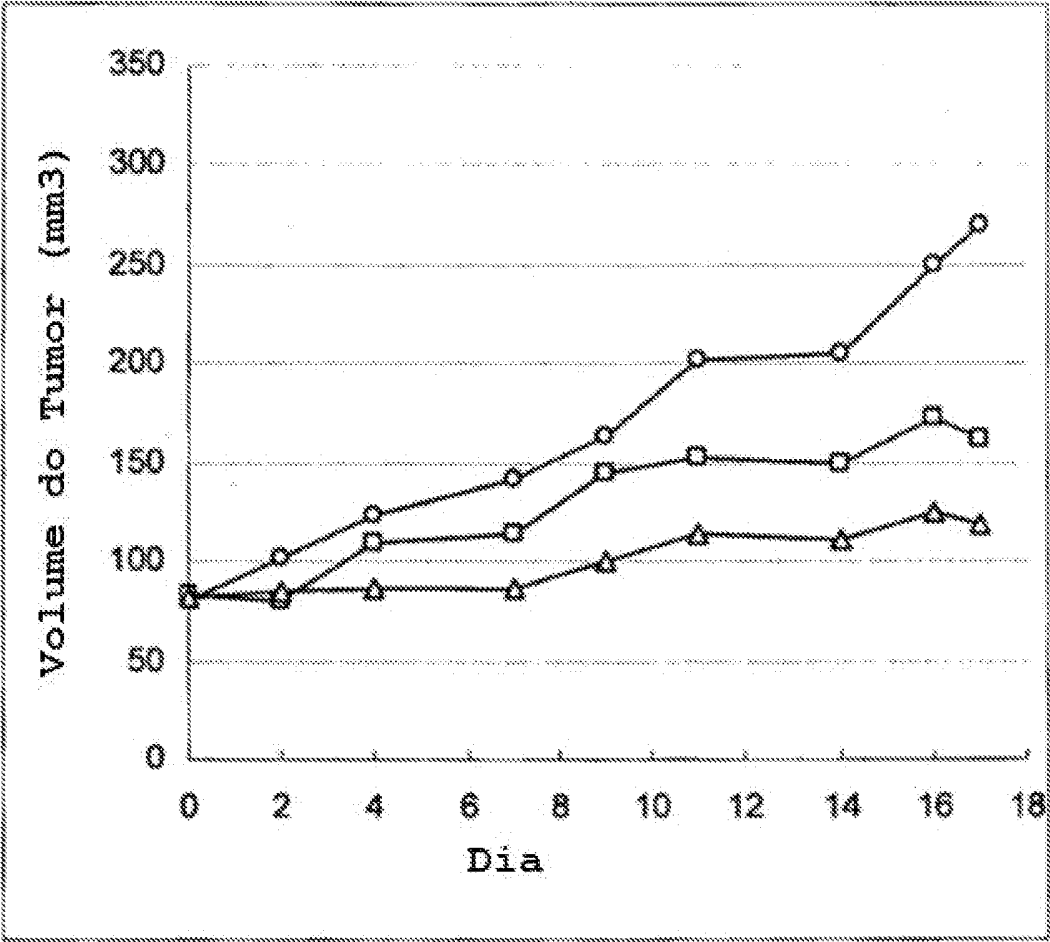


FIG. 1

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 2008025526 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- | | |
|--|--|
| • O'CONNELL et al. <i>EMBO J.</i> , 1997, vol. 16, 545-554 | • SAUSVILLE et al. <i>J. Clinical Oncology</i> , 2001, vol. 19, 2319-2333 |
| • ZHENG et al. <i>Nature</i> , 1998, vol. 395, 507-510 | • STAHL ; WERMUTH. <i>Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use</i> . Wiley-VCH, 2002 |
| • KONARIAS et al. <i>Oncogene</i> , 2001, vol. 20, 7453-7463 | • J MARCH. <i>Advanced organic chemistry</i> . Wiley |
| • BUNCH ; EASTMAN. <i>Clin. Can. Res.</i> , 1996, vol. 2, 791-797 | • R.C. LAROCK. <i>Comprehensive Organic Transformation</i> . Wiley |
| • TENZER ; PRUSCHY. <i>Curr. Med Chem</i> , 2003, vol. 3, 35-46 | • A.R. KATRITZKY. <i>Handbook of Heterocyclic Chemistry</i> . Pergamon |
| • CLARY, D.O. Inhibition of Chk kinases in a leukemia model abrogates DNA damage checkpoints and promotes mitotic catastrophe. <i>Proc Am Assoc Cancer Res (AACR)</i> , 2007, 48 | |